

Sistemik izotretinoin tedavisine bağlı oküler yüzey ve gözyaşı film tabakası değişiklikleri*

Ayşegül Arman¹, Deniz Düriye Demirseren²¹Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, Ankara²Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Ankara

Özet

Amaç: Akne vulgaris nedeni ile sistemik izotretinoin tedavisi alan hastalarda kuru göz belirtileri, oküler yüzey ve gözyaşı film tabakası değişiklikleri ve bunların ortaya çıkış sürelerini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Nodülokistik akne tanısıyla sistemik izotretinoin tedavisi alması planlanan 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar sistemik izotretinoin başlanmadan önce, tedavi süresince ayda bir ve tedavinin tamamlanmasından bir ay sonra göz hastalıkları uzmanı tarafından muayene edildi. Kuru göze ait subjektif şikâyetlerin değerlendirilmesi için OSDI (Ocular Surface Disease Index) anketi, gözyaşı fonksiyonlarının değerlendirilmesi için anestezili ve anestezisiz Schirmer testleri, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) testi, korneal ve konjunktival boyama değerlendirmeleri yapıldı.

Bulgular: Tedavinin birinci ayında tedavi öncesi değerlere göre ortalama OSDI skorunun $7,74 \pm 6,01$ 'den $25,98 \pm 10,60$ 'a ($p < 0,01$) yükseldiği; ortalama anestezisiz Schirmer skorunun $21,18 \pm 5,75$ 'ten $14,75 \pm 6,50$ 'ye ($p < 0,01$), ortalama anestezili Schirmer skorunun $13,78 \pm 4,67$ 'den $8,63 \pm 4,20$ 'ye ($p < 0,01$) ve ortalama gözyaşı kırılma zamanının $12,25 \pm 3,05$ 'ten $7,98 \pm 3,71$ 'e ($p < 0,01$) gerilediği tespit edildi. Bulguların tedavi süresince devam ettiği görüldü. Tedavinin başlangıcından bir ay sonra 22 (%55) hastada konjunktival hiperemi, 22(%55) hastada kapak kenarı telenjiyektazisi, 10(%25) hastada korneal punktat epitelyopati geliştiği saptandı. Sistemik tedavi kesildikten 1 ay sonra yapılan kontrollerde belirti ve bulguların azalarak devam ettiği saptandı.

Sonuç: İzotretinoin dermatoloji kliniklerinde sık kullanılan bir retinoik asit türevidir. Pek çok sistemde olduğu gibi göz üzerinde de yan etkileri vardır. Sistemik izotretinoin tedavisine bağlı kuru göz yakınmalarının, oküler yüzey değişiklikleri ve gözyaşı fonksiyon bozukluklarının çoğunlukla birinci ayda başladığını ve tedavinin tamamlanmasından 1 ay sonra bile gözyaşı fonksiyonlarının başlangıç değerlerine ulaşmadığını ve kuru göz yakınmalarının devam ettiğini saptadık. Sistemik izotretinoin tedavisi alan hastaların tedavinin başlangıcından itibaren mutlaka bir göz hekimine yönlendirilmesini, tedavi süresince kuru göz yakınmaları ve bulguları ortaya çıkar çıkmaz sunni gözyaşı preparatları kullanmalarını ve tedavi bitiminden itibaren gözyaşı fonksiyon testleri normal değerlere ulaşana kadar gözyaşı tedavisine devam etmelerini öneriyoruz.

Anahtar Kelimeler: İzotretinoin, Kuru göz, Gözyaşı fonksiyon testi

Abstract

Objective: To investigate dry eye symptoms, tear film abnormalities, ocular surface changes and periods of their development in patients treated with systemic isotretinoin for acne vulgaris.

Material and Methods: Forty patients given systemic isotretinoin for nodulocystic acne were included in the study. Patients were evaluated before the initiation of treatment, monthly during the treatment and one month after termination of the treatment. Ocular Surface Disease Index (OSDI) Questionnaire for subjective dry eye complaints, tear function tests including Schirmer tests with and without anesthesia and tear break up time (TBUT) test, corneal and conjunctival stainings to detect tear film abnormalities were evaluated.

Results: At first month of the treatment mean OSDI score increased from 7.74 ± 6.01 to 25.98 ± 10.60 ($p < 0.01$), mean Schirmer score without anesthesia decreased from 21.18 ± 5.75 to 14.75 ± 6.50 ($p < 0.01$), mean Schirmer score with anesthesia decreased from 13.78 ± 4.67 to 8.63 ± 4.20 ($p < 0.01$) and mean TBUT score decreased from 12.25 ± 3.05 to 7.98 ± 3.71 ($p < 0.01$) compared to the pretreatment values. These findings continued throughout the treatment. Twenty two (55%) patients developed conjunctival hyperemia, 22(55%) patients developed lid margin telangiectasia and 10(25%) patients developed corneal punctate epitheliopathy one month after therapy. These symptoms and signs were seen to continue decreasingly at one month control of termination of the therapy.

Conclusion: Isotretinoin is a retinoic acid derivative used frequently in dermatology clinics. It has side effects in many systems as well as the eye. In our study dry eye complaints, ocular surface changes and tear function abnormalities commonly started within the first month. One month after termination of the treatment tear functions did not reach the pretreatment levels. We advise that patients given systemic isotretinoin should be consulted to an ophthalmologist. They should use artificial tears if dry eye complaints start and tear functions tests are abnormal until they return to normal levels.

Key words: Isotretinoin, Dry eye, Tear function test

Giriş

İzotretinoin (13-cis retinoik asit) adölesan çağda ve genç erişkinlerde sık görülen, tedaviye dirençli akne vulgaris ve iz bırakma riski yüksek olan nodülökistik akne olgularında kullanılır. İlacın sebese bezlerde atrofiye yol açarak sebum üretimini azalttığı, lökosit migrasyonunu inhibe ederek anti-inflammatuar etki gösterdiği ve Propionibacterium acnes kolonizasyonunu engellediği düşünülmektedir(1). Ancak izotretinoinin başta deri ve mukozalar olmak üzere gözü de içine alan birçok sistem üzerinde yan etkileri vardır(2.) Oküler yan etkileri arasında meibomian bez yapı ve fonksiyon bozuklukları, blefarokonjonktivit, kuru göz, kontakt lens intoleransı, geçici miyopi, gece görme bozuklukları, renkli görme bozuklukları ve subepiteliyal kornea opasiteleri sayılabilir(3,4). İlaça bağlı yan etkiler nadiren kalıcıdır ve oküler yan etkiler de dahil olmak üzere birçoğu tedavinin bitiminden birkaç ay sonra kaybolur.

Mebomian bezler oküler yüzeyin devamlılığı ve sağlıklı kalması için kritik rol oynarlar. Bu bezler prekorneal gözyaşı filminin en üst katmanını oluşturan lipid-protein tabakasını salgıyalar, kornea üzerinde berrak bir optik yüzeyin oluşmasına katkıda bulunurlar, gözyaşının stabilitesini artırarak dışarı akımını engellerler ve bakteriyel kolonizasyonu önlerler. Mebomian bez fonksiyon bozukluğu ise lipid-protein tabakanın bozulmasına, stabilitesinin azalarak gözyaşının artan buharlaşmasına, bunun sonucu olarak ozmolaritesinin artmasına ve inflammatuar medyatörlerin salınarak oküler yüzey hasarına neden olur. Kuru göz ve oküler enflamasyon yakınma ve bulguları ortaya çıkar(13).

Bu çalışmada sistemik izotretinoin kullanımına bağlı oluşan kuru göz yakınmaları, oküler yüzey değişiklikleri ve gözyaşı fonksiyon bozukluklarını ve bunların ortaya çıkış sürelerini araştırmayı amaçladık

Gereç ve Yöntem

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji polikliniğinde akne vulgaris nedeni ile sistemik izotretinoin tedavisi başlanması planlanan hastalar oftalmolojik ön muayene için göz hastalıkları polikliniğine yönlendiril-

di. Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozuklukları, diyabet, hiperlipidemi ve hiperkolesterolemi, kollajen doku hastalıkları, vernal konjonktivit, sikatrizan konjunktiva hastalıkları, oküler travma ve cerrahi öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalardan Helsinki Deklerasyon (2008) prensiplerine uygun olarak onay alındı. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul onayı (18-11-2015; 26379996/232) ve hastalardan bilgilendirilmiş olur formları alındı. Hastalara ortalama 6 ay, 0,8mg/kg/gün dozunda kümülatif doz 120-150 mg/kg olacak şekilde oral izotretinoin tedavisi başlandı. Tedavi öncesi, tedavi süresince ayda bir ve tedavinin tamamlanmasından bir ay sonra kontrolleri yapıldı. Hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri, OSDI anketi ile subjektif kuru göz yakınmaları, gözyaşı fonksiyon testleri, oküler yüzey floresan boyama testleri prospektif olarak değerlendirildi.

Hastalara kuru göz yakınmaları ile ilgili 12 sorudan oluşan OSDI anketi verildi ve cevaplardan (hiçbir zaman/bazen/ ara sıra/çoğu zaman/sıklıkla) birini işaretlemeleri istendi. Cevaplanan soru sayısı da dikkate alınarak OSDI skoru hesaplandı.

Anestezisiz Schirmer testinde, hastanın her iki gözünde alt fornikslerin 1/3 dış kısmına Schirmer kağıdının (Sno strips, Chauvin Pharmaceuticals Ltd) 5mm'lik kısmı katlanarak yerleştirildi. Beş dakika beklenerek kağıtlardaki ıslanma miktarı ölçüldü. Anestezili Schirmer testinde(A) %0,5 proparakain hidroklorür (Alcaine-Alcon) her iki alt fornikse damlatıldıktan 5dk sonra aynı işlem tekrarlandı.

Gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) testinde floresan kağıtlar saline solüsyonu ile ıslatıldıktan sonra alt fornikslere yerleştirilerek floresanın oküler yüzeye dağılması sağlandı. Hastaya birkaç kez göz kırptıktan sonra hiç kırpmaması söyleyerek son göz kırpma ile gözyaşı film tabakasında ilk siyah nokta görülmesi arasında geçen süre kaydedildi.

Oküler yüzey floresan boyama testinde, GKZ testi sonrasında kornea ve konjonktivada boya tutan alanlar değerlendirildi.

Sistemik İzotretinoin Tedavisine Bağlı Oküler Yüzey ve Gözyaşı Film Tabakası Değişiklikleri - Arman A. ve Demirseren DD.

Hastaların sistemik tedavileri süresince her ay, tedavinin tamamlanmasından bir ay sonra da kontrol muayeneleri yapılarak başlangıç değerleri ile karşılaştırıldı.

Hastaların tedavi süresince gözyaşı fonksiyon testleri ortalamalarını tedavi öncesi değerlerle karşılaştırmak için “paired sample t test” uygulandı. İstatiksel analizler için IBM SPSS Statistics17 0 ve MS Exel 2007 programları kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 40 hastanın 26’sı kadın (%65), 14’ü erkek (%35) ortalama yaşı $23,35 \pm 6,53$ (16-46) idi. Hastaların tedavi öncesi, tedavinin 1, 3, 6. aylarındaki ve tedavi tamamlandıktan bir ay sonraki ortalama OSDI skorları ve gözyaşı fonksiyon testleri değerlendirildiğinde birinci aydaki kontrolden itibaren kuru göz yakınmalarını gösteren OSDI skorları anlamlı derecede artarken gözyaşı fonksiyon testlerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşme olduğu; tedavi tamamlandıktan bir ay sonra yapılan kontrol muayenelerinde OSDI skorları düşerken, Schirmer ve GKZ değerlerinde yükselme olduğu ancak hala başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştu tespit edildi (Tablo 1).

Tablo 1. Tedavi öncesi ve sonrası ortalama OSDI ve gözyaşı fonksiyon testleri sonuçları.

	OSDI	Schirmer **	Schirmer (A) ***	GKZ
Başlangıç	7,74±6,01	21,18±5,76	13,78±4,67	12,25±3,05
1. ay	25,98±10,60*	14,75±6,50*	8,63±4,20*	7,98±3,71*
3.ay	27,04±9,86*	11,05±4,89*	6,15±3,26*	5,65±2,69*
6.ay	28,59±9,43*	10,20±4,53*	5,53±2,94*	5,28±2,61*
Tedavi sonrası 1. ay	13,10±4,65*	16,08±4,84*	9,03±3,39*	9,27±2,77*

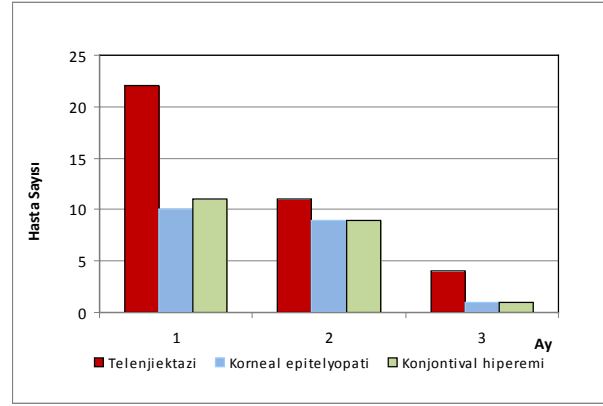
* P<0.01

** Anestezisiz Schirmer

***Anestezili Schirmer

Konjonktival hipereminin 22(%55) hastada tedavinin başlangıcından 1 ay sonra, 11 (%27,5) hastada ise 2 ay sonra ortaya çıktığı tespit edildi. Kapak kenarı telenjiektazisi 22(%55) hastada tedavinin başlangıcından 1 ay sonra, 11(%27,5) hastada ise 2 ay sonra ortaya tespit edildi. Korneal punktat epitelyopati 10 (%25) hastada tedavinin başlangıcından 1 ay sonra, 9(%22,5) hastada ise 2 ay sonra ortaya çıktığı saptandı (Grafik 1).

Grafik 1. Kapak kenarı telenjiektazisi, korneal epitelyopati ve konjonktival hipereminin ortaya çıkış süreleri.



Tartışma

Sistemik izotretinoin tedavisine bağlı olarak blefarokonjonktivite, kuru göz, konjonktival hiperemi, fotofobi, kontakt lens intoleransı, renk görme ve karanlık adaptasyon bozuklukları, korneal ve konjonktival epitelyopatiler ve korneal opasiteler geliştiği daha önceki araştırmalarda bildirilmiştir(3,4,5).

Fraunfelder ve arkadaşları “World Health Organisation” kriterlerine göre sistemik izotretinoin tedavisine bağlı oküler yan etkileri “certain(kesin), probably/likely(olası), possible(mümkün)” olmak üzere 3 grupta sınıflamıştır. Buna göre kuru göz ve mebomian bez sekresyon bozuklukları ilaca bağlı “certain(kesin)” yan etkiler grubunda yer alır(6).

Çalışmamızda izotretinoin tedavisine bağlı hem refleks hem de total gözyaşı sekresyonunda azalmayı gösteren anestezili ve anestezisiz Schirmer testlerinin 1. aydan sonra anlamlı bir şekilde düştüğünü tespit ettik. Bu Özdemir ve arkadaşlarının tedavinin 1. ayından itibaren Schirmer testinde anlamlı düşme saptaması ile uyumlu idi(7). Aragona ve arkadaşları tedavinin 45. gününde yaptıkları kontrollerde gözyaşı bazal sekresyonunun anlamlı bir şekilde azaldığını ancak refleks gözyaşı sekresyonunda değişiklik olmadığını bildirmişlerdir(8). Yalçındağ ve arkadaşları sistemik izotretinoin tedavisinin 4. ayında anestezili ve anestezisiz Schirmer testlerinde başlangıç değerlerine göre anlamlı bir fark saptamamışlardır(9).

Gözyaşı stabilitesini değerlendirmek için yapılan GKZ’de tedavinin 1. ayından itibaren anlamlı düşme saptadık. Öner ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tedavinin 2. ayından iti-

baren GKZ'de istatistiksel olarak anlamlı bir düşme olduğunu belirtmişlerdir(10). Bozkurt ve arkadaşları da araştırmalarında hastaların %50'sinde GKZ' de patolojik düzeyde bir düşme tesbit etmişlerdir(3). Cumrucu ve arkadaşları ise düşük doz (<0,5mg/kg) ve yüksek doz (>0,5 mg/kg) tedavi gruplarını karşılaştırdıkları çalışmada tedavinin 45. ve 90. günlerinde yüksek doz tedavi grubunda diğer gruba göre GKZ'de istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğunu göstermişlerdir (11).

Hastaların subjektif yakınmalarını değerlendiren OSDI anketinde 1. aydan itibaren anlamlı bir artış tesbit ettik. İzotretinoin tedavisi alan 14 682 adolesan ve genç erişkinin klinik bilgileri taranarak yapılan geniş çaplı bir çalışmada 4. aydan itibaren oküler yakınmaların ortaya çıktığı gösterilmiştir (12).

Mebomian bezler oküler yüzeyin devamlılığı ve sağlıklı kalması için kritik rol oynarlar. Bu bezler prekorneal gözyaşı filminin en üst katmanını oluşturan lipid-protein tabakasını salgıyalar, kornea üzerinde berrak bir optik yüzeyin oluşmasına katkıda bulunurlar, gözyaşının stabilitesini artırarak dışarı akımını engellerler ve bakteriyel kolonizasyonu önlerler. Mebomian bez hastalığı için önemli bir risk faktörü sistemik izotretinoin tedavisidir. Bu bileşik mebomian bez kanallarında keratinizasyona, asiner hücre dejenerasyonuna, bezlerde fibrozis ve atrofiye, sekresyonların yapısında bozulma ve miktarlarında azalmaya neden olur (13). Mebomian bez fonksiyon bozukluğu ise lipid-protein tabakanın bozulmasına, stabilitesinin azalarak gözyaşının artan buharlaşmasına, bunun sonucu olarak ozmolaritesinin artmasına ve inflamatuvar medyatörlerin salınarak oküler yüzey hasarına neden olur. Kuru göz ve oküler enflamasyon yakınma ve bulguları ortaya çıkar (13).

İzotretinoin dermatoloji kliniklerinde giderek daha sık olarak kullanılmaktadır. World Health Organisation kriterlerine göre ilaca bağlı oküler yan etkiler "certain (kesin)" olarak sınıflandırılmıştır. Bu da ilaca bağlı mebomian bez fonksiyon değişiklikleri ve kuru göz yakınmalarının her hastada ortaya çıkacağını gösterir. Çalışmamızda bu yan etkilerin tedavinin birinci ayından itibaren başladığını ve tedavinin tamamlanmasından 1 ay sonra bile devam ettiğini saptadık. Bu nedenle sistemik izotretinoin tedavisi alan hastaların tedavinin başlangıcından itibaren mutlaka bir göz hekimine yönlendirilmelerini öneriyoruz. Hastalar kuru göz yakınmaları ve gözyaşı fonksiyon bozuklukları

tespit edilir edilmez suni gözyaşı preparatları kullanılmalı, tedavi bitiminden itibaren gözyaşı fonksiyon testleri tedavi öncesi normal değerlere ulaşana kadar bu tedaviye devam etmelidirler. Bu nedenle hastalar dermatologlar ve aile hekimleri tarafından oftalmologlara yönlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Orfanos CE, Zouboulis CC, Almond-Roesler B, Geilen CC. Current use and future potential role of retinoids in dermatology. *Drugs* 1997; 53: 358-88.
2. Goulden V, Layton AM, Cunliffe WJ. Long-term safety of isotretinoin as a treatment for acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1994;131:360-3.
3. Bozkurt B, Irkeç MT, Atakan N, Orhan M, Geyik PO. Lacrimal function and ocular complications in patients treated with systemic isotretinoin. *Eur J Ophthalmol* 2002; 12:173-6.
4. Fraunfelder FT, Fraunfelder FW, Edwards R. Ocular side effects possibly associated with isotretinoin usage. *Am J Ophthalmol* 2001;132:299-305.
5. Santodomingo-Rubido J, Barrado-Navascués E, Rubido-Crespo MJ. Drug-induced ocular side-effects with isotretinoin. *Ophthalmic Physiol Opt* 2008;28:497-501.
6. Santaella RM, Fraunfelder FW. Ocular adverse effects associated with systemic medications : recognition and management. *Drugs* 2007; 67: 75-93.
7. Özdemir G, Şaşmaz S, Özdemir M, Ekmekçi D. Sistemik İzotretinoin Tedavisinin Erken Döneminde Gözyaşı Değişiklikleri. *MN Oftalmoloji* 2004;11:24-6.
8. Aragona P, Cannavò SP, Borgia F, Guarne F. Utility of studying the ocular surface in patients with acne vulgaris treated with oral isotretinoin: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2005;152:576-8.
9. Yalçındağ FN, Özdemir FA, Özdemir Ö, Aksu Ö, Şanlı HE, Kundakçı N, Demirci E. Sistemik İzotretinoin Kullanımının Konjonktiva Sitolojisi Üzerine Etkisi. *MN Oftalmoloji* 2006; 13:122-5.
10. Öner A, Ferahbaş A, Karaküçük S, Utaş S, Karaman B, Mirza E. Sistemik İzotretinoin Tedavisinin Gözyaşı Sistemine Etkisi. *MN Oftalmoloji* 2005;12:63-5.
11. Cumrucu T, Sezer E, Kilic R, Bulut Y. Comparison of dose-related ocular side effects during systemic isotretinoin administration. *ur J Ophthalmol* 2009;19:196-200.
12. Neudorfer M, Goldshtein I, Shamai-Lubovitz O, Chodick G, Dadon Y, Shalev V. Ocular adverse effects of systemic treatment with isotretinoin. *Arch Dermatol* 2012;148:803-8.
13. Ding J, Kam WR, Dieckow J, Sullivan DA. The influence of 13-cis retinoic acid on human meibomian gland epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54:4341-50.