

Sistemik İzotretinoin Kullanımının Konjonktiva Sitolojisi Üzerine Etkisi

F. Nilüfer YALÇINDAĞ*, Filiz AVŞİN ÖZDEMİR**, Özden ÖZDEMİR***, Özhan AKSU****, Hatice ERDİ ŞANLI***** , Nihal KUNDAKÇI***** , Elif DEMİRCİ*****

ÖZET

Amaç: Sistemik izotretinoin kullanımının oküler yüzey üzerine etkisinin konjonktiva fırça sitolojisi ile değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Akne vulgaris nedeniyle oral izotretinoin başlanan hastalar ileriye dönük olarak incelendi. Hastaların izotretinoin tedavisi başlamadan önce ve tedaviye başladıktan sonra 1., 2., 3. ve 4. aylarda oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Aynı zamanda tedavi öncesi ve tedaviden 4 ay sonra tüm olguların konjonktiva hücre görünümü, fırça sitolojisi ile değerlendirildi.

Bulgular: Düzenli kontrollere gelen 24 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması 20.5±4.3 yıl idi. İzotretinoin tedavisi öncesi ve sonrasında hastaların refraksiyon kusurunda, gözyaşı kırılma zamanında ve Schirmer I testinde anlamlı bir değişiklik izlenmedi. İzotretinoin başlanmadan önce yapılan fırça sitolojisinin incelenmesinde %75'inin (18/24) evre 0, kalan %25'inin (6/24) evre 1 olduğu saptandı. Tedaviden 4 ay sonra alınan sitoloji örneklerinde ise 4 olguda evre 0'dan 1'e, 2 olguda evre 1'den 2'ye ve 2 olguda da evre 0'dan 2'ye geçiş olduğu görüldü. Geri kalan 16 olgunun sitolojik bulgularında değişiklik saptanmadı. Dört ay izotretinoin kullandıktan sonraki sitoloji bulguları tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede konjonktival metaplazi gösterdi (p=0.008).

Sonuç: Bu çalışmada 4 ay süreyle oral izotretinoin kullanan hastalarda, tedavi öncesine göre konjonktiva epitelinde anormallikler ve goblet hücre sayısında azalma saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris, Fırça sitolojisi, İzotretinoin, Konjonktiva sitolojisi, Skuamöz metaplazi

The Effect of Systemic Isotretinoin on Conjunctival Cytology

SUMMARY

Purpose: To evaluate the effect of systemic isotretinoin treatment on the ocular surface by using conjunctival brush cytology.

Material and Methods: Patients who were treated with oral isotretinoin because of acne vulgaris were examined prospectively. A complete ophthalmologic examination was done before treatment and 1 month, 2 months, 3 months and 4 months after treatment. Additionally, conjunctival brush cytology was performed before and 4 months after treatment.

Results: Twenty-four patients were enrolled into the study. The mean age of the patients was 20.5±4.3 years. Before and after isotretinoin treatment, there wasn't significant difference in refraction error, flourescein break-up time and Schirmer I examination. The conjunctival brush cytology results were grade 0 in 75% of the patients (18/24), and grade 1 in 25% (6/24). Four months after treatment, the conjunctival brush cytology results were worsened from grade 0 to grade 1 in 4 cases, from grade 1 to 2 in 2 cases and from grade 0 to 2 in 2 cases. In the remaining of the 16 cases no cytologic change was determined. The cytology results showed statistically significant difference in conjunctival metaplasia before and 4 months after isotretinoin treatment (p=0.008).

Conclusion: In this study, conjunctival epithelial abnormalities and decrease in number of goblet cells were determined 4 months after oral isotretinoin treatment.

Key Words: Acne vulgaris, Brush cytology, Isotretinoin, Conjunctival cytology, Squamous metaplasia

Giriş

Sentetik bir retinoid olan izotretinoin (13-cis-retinoic acid), şiddetli kistik akne tedavisinde oral yolla kullanılan bir ilaçtır.¹ Etkisini yağ üretimini azaltarak, lipid bileşimini değiştirerek ve keratinizasyonu inhibe ederek gösterir. İzotretinoin akne vulgaris tedavisinde etkili olmakla beraber; cilt ve müköz membranların kuruması, dermatit, saç dökülmesi, kas ve eklem ağrısı, psödötümör serebri,

teratojenik etki, serum trigliserit artışı, karaciğer enzimlerinde artış gibi birçok yan etkisi vardır.²

İzotretinoin tedavisinin oküler yan etkileri; meibomian bezinin anormal sekresyonu, blefarokonjonktivit, kornea opasiteleri, karanlık adaptasyonunun azalması, kontakt lens toleransının azalması, görme keskinliğinde azalma, gözyaşı ozmolaritesinde artış, keratit, meibomian bezinin atrofi, miyopi, fotofobi, kuru göz³ ve katarakttır.^{3,4} Aynı zamanda gözyaşı kırılma zamanını azalttığı⁵ ve lakrimal bez sıvısı ve gözyaşına geçerek oküler yüzeyi etkilediği bildirilmiştir.⁶

Göz yüzeyi bozukluklarının ve kuru gözün değerlendirilmesinde sitolojik inceleme oldukça yararlı bir yöntemdir. Oküler yüzeyin sitolojik olarak incelenmesi için; pamuklu çubuk, spatül ile sıyırma, impresyon ve fırça sitolojisi gibi değişik yöntemler kullanılmaktadır.⁷⁻¹⁰ Kuru göz durumlarında oküler yüzeyde skuamöz metaplazi gelişir ve mukus salgılayan goblet hücre sayısı azalır. Konjonktiva epitelinin skuamöz metaplazisinde, goblet hücre sayısı erken dönemde azalır ve sonunda tamamen kaybolur. Goblet hücresi dışındaki epitel hücrelerinde keratinizasyon gibi ilerleyici değişiklikler olur.

Bildiğimiz kadarıyla sistemik izotretinoin kullanımında konjonktiva sitolojisi ile ilgili bir çalışma yayınlanmamıştır. Biz bu çalışmada sistemik izotretinoin kullanan hastalarda, ilaca başlanmadan önce ve 4 ay kullandıktan sonraki oküler yüzey bulgularını karşılaştırmak için konjonktiva fırça sitolojisi yöntemini uyguladık.

Gereç ve Yöntem

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine akne vulgaris nedeniyle başvurup izotretinoin başlanması planlanan olgular kliniğimize gönderildi. Bu hastalardan refraksiyon kusuru dışında herhangi bir göz rahatsızlığı olmayan 29 olgu çalışmaya dahil edildi. Tüm olguların izotretinoin tedavisi başlanmadan önce görme keskinliği, refraksiyon kusuru, biyomikroskopik muayenesi, Schirmer I testi, gözyaşı kırılma zamanı ve oküler yüzeyin flöresein boyanma şekli değerlendirildi. Bütün olgulara dermatoloji kliniğinde 0.8-1 mg/kg/gün dozunda oral izotretinoin başlandı ve total kümülatif doz 120 mg/kg olacak şekilde tedavi sürdürüldü. Olgular izotretinoin tedavisi başlandıktan sonra 1 ay ara ile 4 ay boyunca takip edildi. Ayrıca oküler yüzeyin değerlendirilmesi amacıyla, tedavi öncesi rastgele seçilen bir gözden ve tedavi sonrası 4. ayda aynı gözden konjonktiva temporal kısmından fırça ile sitoloji örnekleri alındı. Beş olgu kontrollere düzenli gelmediklerinden dolayı çalışmaya kapsamından çıkarıldı. Çalışmaya alınan olgulara çalışmanın amacı anlatıldı ve izinleri alındı.

Schirmer I testinde, hastanın her iki alt forniks 1/3 dış kısmına Schirmer kağıtları yerleştirildi, 5 dakika sonra bu kağıtlar alındı ve ıslanma miktarı ölçüldü. Gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) testinde, flöresein kağıtlar 1 damla topikal anestezi ile ıslatıldıktan sonra fazla sıvı silkelendi ve kağıt alt kapak konjonktivasına dokundurulduktan sonra hastaya gözünü bir-iki kez kırpması ve sonra hiç kırpmadan durması istendi. Son göz kırpması ile biyomikroskopide kornea önü gözyaşı beliren ilk siyah nokta görülmesi arasında geçen süre, gözyaşı kırılma zamanı olarak kaydedildi. Flöreseinle boyanma testinde, gözyaşı kırılma zamanı ölçüldükten sonra korneada boyanma olup olmadığı, boyandı ise boyanmanın yerleşimi ve özellikleri "Oxford derecelendirme sistemi" esas alınarak değerlendirildi. Buna göre boyanma 5 evreye ayrıldı.

Fırça sitolojisi için, göze topikal anestezi uygulandıktan sonra biyomikroskop altında steril Cytobrush-S fırçası (Medscand, Malmö, Sweden) konjonktivaya dokundurup çevirmek suretiyle, konjonktivayı hafifçe sıyrarak alınan sürüntü materyali yine fırçayı çevirerek lam üzerine yayıldı. Lam havada kurutulduktan sonra değerlendirilmek üzere sitoloji kliniğine gönderildi.

Oküler yüzeyin sitolojik incelemesinde bugüne kadar PAS (periodic acid-schiff)+hematoxylyn, PAS+Papanicolaou, PAS+Giemza,

modifiye Wright, May Gründwald-Giemza gibi çeşitli boyalar kullanılmıştır.⁷ Bizim çalışmamızda boyama yöntemi oldukça kolay olan ve alkolde tespit gerektirmeyen May Gründwald-Giemza boyası kullanıldı. Preparatlar sitoloji kliniğinde May Gründwald-Giemza ile boyanarak ışık mikroskobu altında incelendi. Örnekler konjonktiva epitel ve goblet hücrelerinin morfolojik değişikliklerine ve goblet hücre sayısına göre, Nelson'un evrelendirme sistemi esas alınarak evrelendirildi. Bu sistem, konjonktiva yapısını değerlendirmek, epitel hücrelerinin nükleuslarındaki yapısal değişiklikleri, nükleus/sitoplazma oranı, sitoplazmadaki renk değişikliklerini ve goblet hücrelerinin yoğunluğunu esas alan ölçütler kullanarak skuamöz metaplazinin derecesini belirlemek için yaygın olarak kullanılan bir sınıflandırma sistemidir.¹¹ İzotretinoin başlanmadan önceki ve 4 ay kullandıktan sonraki evreleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Evrelendirme Sistemi

Evre 0: Epitel hücreleri, eozinofilik sitoplazması olan küçük, yuvarlak hücrelerdir. Çekirdek küçük ve bazofiliktir. Çekirdek/sitoplazma oranı 1/2'dir. Goblet hücreleri bol miktardadır, tombuldur ve yoğun PAS (+) sitoplazmaları vardır.

Evre 1: Epitel hücreleri daha büyük ve poligonaldır ve eozinofilik sitoplazmaya sahiptir. Çekirdek daha küçüktür, çekirdek/sitoplazma oranı 1/3'tür. Goblet hücreleri sayıca daha azdır, tombul ve ovaldır ve yoğun PAS (+) sitoplazmaları vardır.

Evre 2: Epitel hücreleri, evre 1'dekinden daha büyük ve poligonaldır ve az sayıda hücre çok çekirdeklidir, sitoplazmaları değişik oranda eozinofilik boyanır. Çekirdek küçüktür, çekirdek/sitoplazma oranı 1/4- 1/5'tir. Goblet hücreleri sayıca azalmıştır ve daha küçüktür. Daha az yoğunlukta PAS (+) boyanırlar.

Evre 3: Epitel hücreleri daha büyük ve poligonaldır ve sitoplazma bazofilik boyanır. Çekirdek küçük ve piknotiktir, birçok hücrede de çekirdek yoktur. Çekirdek/sitoplazma oranı 1/6'dan daha büyüktür. Goblet hücreleri hiç izlenmez.

Biz boyamada PAS kullanmadığımız için PAS boyasına ait özellikler sınıflandırmada kullanılmadı.

İstatistiksel değerlendirmede yaş için t-testi, GKZ ve Schirmer testi için McNemar testi ve fırça sitolojisi için Marginal Homogeneity testi kullanıldı.

Bulgular

Düzenli kontrollere gelen 24 olgunun 17'si (%70.8) kadın, 7'si (%29.1) erkek ve yaş ortalamaları 20.5±4.3 (15-28 yıl) idi. Bayanların yaş ortalaması 21.3±4.4 ve erkeklerin yaş ortalaması 18.4±3.3 idi (Tablo 1). İki grup arasında yaş açısından istatistiksel bir farklılık yoktu (p>0.05). Fırça sitolojisi esnasında hiçbir olgu ağrı veya rahatsızlık hissetmedi. Biyomikroskopik muayenede ise tedavinin 4. ayında hastaların 11'inde (%45.8) meibomit saptanırken, 7'sinde (%29.2) kornea alta çok az punktiye boya almaktaydı. Gözyaşı kırılma zamanı için hastalar 10 saniyenin altında olanlar ve 10 saniyenin üstünde olanlar şeklinde 2 gruba ayrıldı. Tedaviden önce gözyaşı kırılma zamanı 16 olguda 10 saniye altında ve 8 olguda 10 saniyenin üstünde idi. Dört aylık tedaviden sonra 6 olguda gözyaşı kırılma zamanı 10 saniyenin üstünden, 10 saniyenin altına ve 2 olguda da 10 saniyenin altından, 10 saniyenin üstüne geçiş saptandı. GKZ'nda tedaviden önce ve sonra is-

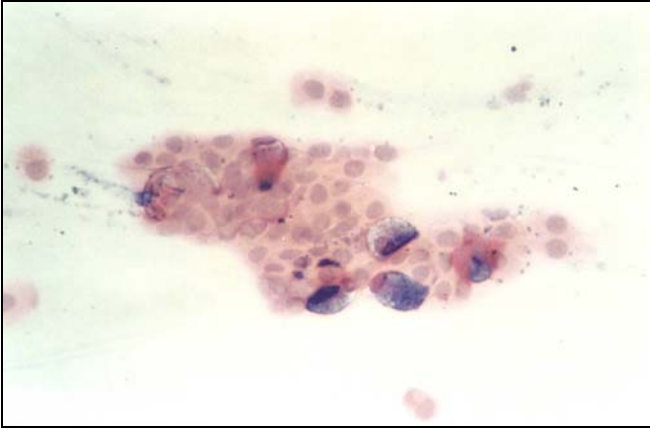
tatistiksel bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Schirmer I testi de benzer olarak 10 mm'nin altında olanlar ve 10 mm'nin üstünde olanlar şeklinde 2 gruba ayrıldı. Yirmi dört olgunun Schirmer I testi tedaviden önce 10 mm'nin üstünde iken tedaviden sonra 2 olguda 10 mm'nin altında saptandı. Schirmer testinde de tedaviden önce ve sonra istatistiksel bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Olguların hiçbirinde tedavinin 4. ayındaki muayenelerinde tedavi öncesine göre, refraksiyon kusurunda bir değişiklik saptanmadı.

Tablo 1. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı

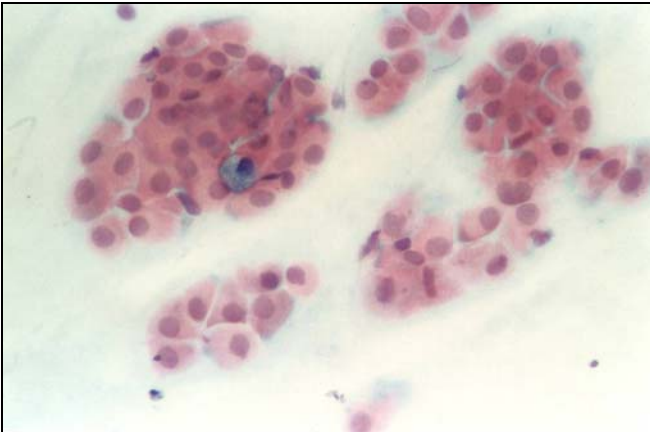
	Sayı	Yaş
Bayan	17 (%70.8)	21.3±4.4
Erkek	7 (%29.1)	18.4±3.3
Toplam	24	20.5±4.3

İki grup arasında yaş açısından istatistiksel bir farklılık yoktu ($p=0.136$)

Yirmidört olgunun izotretinoin başlanmadan önce yapılan fırça sitolojisinin incelenmesinde %75'inin (18/24) evre 0 (Şekil 1), kalan %25'inin (6/24) evre 1 (Şekil 2) olduğu saptandı. Dört ay sonra alınan sitoloji örneklerinde 4 olguda evre 0'dan 1'e, 2 olguda evre 1'den 2'ye, 2 olguda evre 0'dan 2'ye geçiş olduğu görüldü. Geri kalan 16 olgunun sitolojik bulgularında değişiklik saptanmadı



Şekil 1. İzotretinoin tedavisi öncesi bir olgunun konjonktiva hücre morfolojisi evre 0'ı göstermekte.



Şekil 2. İzotretinoin tedavisi sonrası aynı olgunun konjonktiva hücre morfolojisi evre 1'e ilerlemiş (goblet hücre sayısı azalmış, hücreler daha piknotik ve ovaliğini kaybetmiş, nükleus/sitoplazma oranı azalmış)

Dört ay izotretinoin kullandıktan sonraki sitoloji bulguları tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede konjonktival metaplazi saptandı ($p=0.008$).

Tartışma

Kuru göz izotretinoin kullanan hastalarda sık görülen bir yakındır.^{3,12} Göz yüzeyini kaplayan gözyaşı filmi lipid, aköz ve musin tabakalarından oluşmaktadır. Lipid içeriği meibomian bezlerinden yapılır. Bu tabaka buharlaşmayı geciktirir ve gözyaşı film stabilitesini sağlar. Aköz bileşen ana lakrimal gland ve yardımcı gözyaşı bezleri olan Wolfring ve Krause bezlerince üretilir. Musin içeriği ise goblet hücrelerinden salgınır. Musin hidrofiliktir ve bu özellik musin-aköz jelinin kornea üzerinde yayılma yeteneğini artırır.

Kuru göze sebep olan birçok hastalıkta konjonktiva ve kornea epitelinde morfolojik değişiklikler meydana gelir, göz yüzeyinde skuamöz metaplazi gelişir. Goblet hücresi içeren silindirik epitel, goblet hücresi içermeyen çok katlı skuamöz epitele farklılaşır. Bu yalnızca morfolojik değil, aynı zamanda biyokimyasal ve fizyolojik bir değişimdir. Musin tabaka, göz yüzeyi bütünlüğünde önemli rol oynar. Skuamöz metaplazi; goblet hücresi sayısı, dolayısıyla musin üretiminin azaldığı ve nükleus değişikliklerinin meydana geldiği primer konjonktival hastalığın sonucudur. Yani tüm kuru göz durumlarında hastalığın ağırlığı skuamöz metaplazi derecesine bağlıdır.¹³ Göz yüzeyi değişiklikleri kapak konjonktivasından önce, göz küresi konjonktivasında görüldüğünden dolayı¹³ tüm örnekleri göz küresinin temporal kısmından aldık. Akne vulgaris tanısıyla 4 ay süreyle oral izotretinoin kullanmış olan hastalarda konjonktivada skuamöz metaplazi geliştiğini saptadık. Bu değişikliğe sebep olabilecek başka bir etken olmadığı için kullanılan ilaca bağlı olduğunu öne sürmek yanlış olmayacaktır. İzotretinoinin gözdeki yan etkileri, ilacın kesilmesiyle ortadan kalkan niteliktedir.¹² Bu değişikliklerin geri dönüşlü olup olmadığının belirlenmesi için, ilaç tedavisi kesildikten sonra da sitolojik incelemeler yapılmasının faydalı olacağını düşünüyoruz.

İzotretinoin kullanan hastalarda gözyaşı kırılma zamanının azaldığı gösterilmiştir.^{5,14} Özdemir ve ark,¹⁴ izotretinoin tedavisi başladıktan 1 ay sonra %65 olguda Schirmer testi sonuçlarını düşük bulmuşken, Fraunfelder ve ark,¹² sadece birkaç olguda anormal düşük Schirmer testi saptandığını bildirmiştir. Gözyaşı filmi değişiklikleri tanıda oldukça faydalıdır ancak gözyaşı salgı testleri ile skuamöz metaplazi derecesi arasında ilişki bulunmamıştır.¹⁵ Biz de çalışmamızda, Schirmer testi ve ile oküler yüzey değişiklikleri arasında bir ilişki saptamazken, gözyaşı kırılma zamanı ve konjonktiva metaplazisi arasında bir ilişki saptadık.

Rismondo ve ark, sistemik yolla kullanılan izotretinoinin, lakrimal bezden sekrete edilerek gözyaşı filmi yoluyla göz yüzeyini etkilediğini göstermişlerdir.⁶ İzotretinoinin meibomian bezi yapı ve fonksiyonunu etkileyerek, gözyaşının lipid içeriğinde azalmaya ve buharlaşma artışına yol açtığı bildirilmiştir.^{12,16,17} Bu çalışmada izotretinoin tedavisi ile konjonktiva epitelinde goblet hücresi kaybı saptandı. Bu bulgu izotretinoin kullanımı sonucu ortaya çıkan kuru gözün, gözyaşının lipid içeriğindeki azalma dışında musin içeriğinin de azalmasına bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Akne vulgarisli hastalarla sağlıklı kontrol grubunun impresyon sitolojisi bulgularının karşılaştırıldığı bir çalışmada; evre 2 skuamöz metaplazi sağlıklı kişilerin hiçbirinde görülmezken, akne vulgarisli hastaların %20.3'ünde gözlenmiştir.¹⁸ Bizim çalışmamız kapsamındaki akne vulgarisli olguların hiçbirinde izotretinoin başlanmadan önce evre 2 skuamöz metaplazi görülmezken, tedavinin 4. ayında %16.7 (4/24) olguda gözlemlendi.

Göz yüzeyi hücre dağılım ve morfolojisini saptamak için kullanılabilecek yöntemlerden en faydalı olanları impresyon sitolojisi ve fırça sitolojisidir.¹⁹ Göz üzerine filtre kağıdı bastırarak yapılan impresyon sitolojisinde, aynı gözden birkaç kez örnek alınabilmesi, tam olarak incelenmesi, istenen yerden örnek alınabilmesi ve hücrelerin yanyana diziliminin bozulmaması gibi avantajlar vardır. Ancak hücrelerin üst üste binmesi nedeniyle ayrıntıların tam olarak değerlendirilememesi önemli bir dezavantaj olarak bildirilmiştir.^{8,9}

Fırça tekniğinde de çoklu örnek alma imkanı vardır çünkü göze herhangi bir zarar vermez.¹⁹ Bizim çalışmamızda da uygulamadan sonra yapılan Rose Bengal ile konjonktivada herhangi bir iritasyon bulgusu gözlenmemiştir. Sato ve ark., pamuklu çubuk ve spatül ile fırça yöntemlerini karşılaştırmış ve fırça yönteminin sitolojik inceleme için daha uygun olduğunu bildirmişlerdir.²⁰ Yağmur ve ark. ise, fırça yönteminde hücre morfolojisinin ve nükleus detaylarının

impresyon sitolojisine göre daha belirgin olduğunu göstermişlerdir.¹⁹ Yeterli sitolojik inceleme için örnekleme doğru yapılması şarttır. Biz de fırça yöntemi ile tüm hastalardan inceleme için yeterli miktarda hücre alınabildiğini, hücrelerin dağılımının iyi olduğunu, kümelenmenin çok az olduğunu ayrıca nükleus detaylarının iyi seçilebildiğini gözlemledik. Fırça sitolojisinde hücrelerin bir kısmının tahrip edilebileceği bildirilmiştir,²⁰ ancak biz böyle bir sorunla karşılaşmadık. Bunu işlemi biyomikroskop altında çok dikkatli bir şekilde gerçekleştirmemize ve lam üzerine yayarken fazla bası uygulamamış olmamıza bağlıyoruz.

Bu çalışmada oral izotretinoin kullanımı ile gözyaşı testleri bozulsun veya bozulmasın göz yüzeyinde morfolojik değişiklikler olabileceği gösterilmiştir. Bu değişiklikler, musin salgılayan goblet hücresi sayısında azalma, salgı yapmayan epitel hücrelerinin genişlemesi ve çekirdeğinin küçülerek piknotik hale gelmesidir.

Kaynaklar

1. Dicken CH, Connolly SM: Systemic retinoids in dermatology. Mayo Clin Proc 1982; 57:51-7.
2. Dicken CH. Retinoids: A review. J Am Acad. Dermatol 1984; 11:541-52.
3. Fraunfelder FT, Fraunfelder FW, Edwards R. Ocular side effects possibly associated with isotretinoin usage. Am J Ophthalmol 2001; 132:299-305.
4. Herman DC, Dyer JA. Anterior subcapsular cataracts as a possible adverse ocular reaction to isotretinoin. Am J Ophthalmol 1987; 103:236-7.
5. Ensink BW, Von Vorst Vader PC: Ophthalmological side-effects of 13-cis-retinoic acid therapy for acne vulgaris. Br J Dermatol 1983; 108:627.
6. Rismondo V, Ubels JL. Isotretinoin in Lacrimal Gland Fluid and Tears. Arch Ophthalmol 1987; 105:416-20.
7. Calogne M, Diebold Y, Saez V, et al. Impression cytology of the ocular surface: a review. Exp Eye Res 2004; 78:457-72.
8. Anagnostopoulou-Fotiniopoulou I, Rammou-Kinia R. Cytobrush sampling in conjunctival cytology. Diagn Cytopathol 1993; 9:113-5.
9. Tsubato K, Kajiura K, Ugajin S, Hasegawa T. Conjunctival brush cytology. Acta Cytol 1990; 34:233-5.
10. Maskin SL, Haitman KF, Lawton AW, Yee LW. Diagnostic impression cytology for the external eye diseases. Cornea 1989; 8:270-3.
11. Nelson JD, Havener VR, Cameron JD. Cellulose acetate impressions of the ocular surface: Dry eye states. Arch Ophthalmol 1983; 101:1869-72.
12. Fraunfelder FT, LaBraico JM, Meyer M. Adverse ocular reactions possibly associated with isotretinoin. Am J Ophthalmol 1985; 100:534-7.
13. Rivas L, Oroza MA, Perez-Esteban A, Murube-del-Castillo J. Morphological changes in ocular surface in dry eyes and other disorders by impression cytology. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1992; 230:329-34.
14. Özdemir G, Şaşmaz S, Özdemir M, Ekmekçi D. Sistemik izotretinoin tedavisinin erken döneminde gözyaşı değişiklikleri. MN Oftalmol 2004; 11:24-6.
15. Nelson JD, Wright JC. Conjunctival goblet cell densities in ocular surface disease. Arch Ophthalmol 1984; 102:1049-51.
16. Egger SF, Huber-Spitzy V, Böhler K, et al. Ocular side effects associated with 13-cis-retinoic acid therapy for acne vulgaris: clinical features, alterations of tearfilm and conjunctival flora. Acta Ophthalmol Scand 1995; 73:355-7.
17. Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM, Jester JV. Meibomian gland morphology and tear osmolarity: Changes with accutane therapy. Cornea 1991; 10:286-90.
18. Alp BN, Karabaş L, Bilen N, Talu H, Kaur A, Yanyalı A. Evaluation of ocular surface changes using impression cytology in acne vulgaris patients. Tr J Med Sci 1999; 29:693-6.
19. Yağmur M, Ersöz C, Ersöz R, Varinli S. Brush technique in ocular surface cytology. Diagnostic Cytopathology 1997; 17:88-91.
20. Sato T, Kobayashi TK, Mizuhara S. Corneal brush cytology: An experimental study. Ophthalmologica 1986; 192:198-202

Kimlik

Geliş Tarihi: 09.09.2005

Kabul Tarihi: 07.03.2006

*Uzm.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

**Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

*** Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

****Uzm.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sitoloji Bilim Dalı, Ankara

*****Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara

*****Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara