

Sistemik İzotretinoin Tedavisinin Göz Yaşı Sistemine Etkileri

Ayşe ÖNER*, Ayten FERAHBAŞ**, Sarper KARAKÜÇÜK***, Serap UTAŞ****, Berrin KARAMAN*****, Ertuğrul MİRZA*****

ÖZET

Amaç: Sistemik izotretinoin tedavisinin göz yaşı fonksiyonlarına etkisini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Akne vulgaris nedeniyle takip edilen 40 hastaya sistemik izotretinoin 16 hafta süreyle 0.5-1 mg/kg/gün dozunda uygulandı. Tüm hastalarda görme keskinliği, ön ve arka segment muayenesi, refraksiyon değerleri, göz içi basıncı ölçümü (GİB), Schirmer I testi, göz yaşı kırılma zamanı (GKZ) bakılarak kaydedildi. Tüm hastaların yanma, batma, kaşıntı, kuruluk hissi gibi şikayetleri sorgulandı. Bu muayene yöntemleri aynı kişi tarafından ilaç başlanmadan önce, ilaç kullanımının ikinci ayında ve ilaç bitiminden 1 ay sonra uygulandı..

Bulgular: Görme keskinliği ve arka segment muayenesinde ilaç alımı sonrasında hiçbir hastada değişiklik bulunmadı. Refraksiyon değerleri ve GİB ölçümleri arasında ilaç öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak ilaç alımı sonrasında Schirmer I testi ölçümlerindeki ve GKZ ölçümlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Hastaların %15'inde ilaç alımı sonrasında gözlerde yanma, batma, kaşınma şikayetleri olduğu belirlendi. Tüm anormal bulgular ilaç tedavisi sonlandırıldıktan sonra bir ay içinde kayboldu.

Sonuç: Sistemik izotretinoin kullanımının tedavi edilebilir yan etkileri vardır ve ilaç tedavisi sonlandırıldıktan sonra kısa süre içinde yan etkiler de ortadan kalkar.

Anahtar Kelimeler: İzotretinoin, Oküler yan etkiler, Göz yaşı fonksiyonları

Effects on Lacrimal Function in Patients Treated with Systemic Isotretinoin

SUMMARY

Purpose: To evaluate effects on lacrimal function associated with systemic isotretinoin.

Material and Method: Forty patients with severe acne were treated with systemic isotretinoin at a dose of 0.5-1mg/kg/day for 16 weeks. In all patients visual acuity, anterior segment examination, refraction and intraocular pressure (IOP) measurement, Schirmer I test, tear film break-up time (BUT) were evaluated. All patients were asked for symptoms of dry eye like itching, burning, dryness. All these eye examinations were repeated before, during and after treatment with isotretinoin by the same examiner.

Results: There was no difference in visual acuity and fundus examination in any of the cases after administration of the drug. No statistically significant difference was found between averages of IOP measurements and refraction. On the other hand, the differences between Schirmer I values and BUT measurements that were evaluated before and during treatment were statistically significant ($p<0.05$). Subjective symptoms such as dryness, itching and burning occurred in 15% of the patients. All abnormal findings disappeared one month after stopping therapy.

Conclusion: There are ocular side effects of isotretinoin which are treatable and they disappear after discontinuation of therapy.

Key Words: Isotretinoin, Ocular side effects, Lacrimal function

Giriş

A vitamininin doğal ve sentetik deriveleri olan retinoidler dermatolojik ilaçlarda yeni bir çıkış açmıştır. En çok kullanılan oral retinoid izotretinoin olduğu için çalışmalar bu ilaç konusunda yoğunlaşmıştır.¹⁻³

İzotretinoin ağır akne vulgaris tedavisinde oldukça etkili ve sık kullanılan bir ilaçtır. Akne dışında çeşitli cilt hastalıklarında da kulla-

nımı söz konusudur. Kullanımı giderek artış gösterdiğinden yan etkilerinin iyi bilinmesi gerekmektedir.^{2,3} İzotretinoin korneal yüzeyde ve göz yaşı film tabakasında bazı değişikliklere yol açtığı için oküler yan etkileri oldukça sık izlenir.³ En sık görülen oküler yan etki blefaro-konjonktivitir. Hastaların %20-50'sinde görülür. İzotretinoin ayrıca retinal disfonksiyona da neden olduğu için gece görmede bozukluklara yol açabilir. Psödötümör serebri tablosu da tariflenmiştir.^{1,3,4}

Bu çalışmanın amacı sistemik izotretinoin kullanımının özelliklerle göz yaşı fonksiyonlarına etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu prospektif çalışma Eylül 2002-Ekim 2003 tarihleri arasında akne vulgaris nedeniyle Dermatoloji kliniğine başvuran, izotretinoin tedavisi planlanan ve göz muayenesi için polikliniğimize gönderilen 40 gönüllü hasta üzerinde yapıldı. Çalışmaya sistemik ve oküler patolojisi olmayan hastalar dahil edildi. Tüm hastalar 16 hafta süreyle 0.5-1 mg/kg dozunda izotretinoin kullandı. Hastaların hepsinde tedavi öncesinde, tedavinin ikinci ayında ve tedavi sonlandırdıktan bir ay sonra tüm göz muayeneleri ve göz yaşı fonksiyon testleri aynı kişi tarafından tekrarlandı.

Her hastada görme keskinliği, ön ve arka segment muayenesi, refraksiyon değeri ölçümü, göz içi basıncı ölçümü (GİB), göz yaşı kırılma zamanı (GKZ), Schirmer I testi yapıldı. Yine her hasta yanma, batma, kaşıntı, kuruluk hissi gibi şikayetler açısından sorgulandı.

Schirmer testi topikal anestezi uygulanmadan yapıldı, GKZ floreseynli damla damlatıldıktan sonra bakıldı.

Tüm istatistiksel analizler Windows ile uyumlu SPSS programında tekrarlı ölçümler analizi kullanılarak yapıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların 21'i kadın 19'u erkek idi ve ortalama yaş 19.6 ± 2.42 yıl (16-24 yıl arasında) olarak belirlendi. Tedavi sırasında ve sonrasında hastaların hiçbirinde görme keskinliği ve arka segment muayenesinde herhangi bir farklılık izlenmedi.

Tablo 1'de hastaların ilaç tedavisi öncesi, tedavi sırasında ve sonrasında Schirmer I testi, GKZ, GİB ve refraksiyon ölçümlerinin ortalamaları izlenmektedir. GİB ve refraksiyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak Schirmer I testi ve GKZ ölçümlerinde ilaç tedavisi sırasında belirgin azalma saptanmıştır ve bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Ön segment muayenesinde tedavi süresinde 4 (%10) hastada konjonktivit, 12 (%30) hastada blefarit saptanmış ve topikal ilaç tedavisi uygulanmıştır. Gözyaşı fonksiyonlarındaki bozulmaya rağmen sadece 6 (%15) hastada yanma, batma kaşıntı gibi kuru göz semptomlarına rastlanmıştır.

Tablo 1. Schirmer I testi, GKZ, GİB, refraksiyon ölçümlerinin tedavi öncesinde, tedavi sırasında ve sonrasındaki ortalama değerleri ve standart sapmaları

	Tedavi Öncesi	Tedavinin 2. ayı	Tedavi sonrası	p değeri
GİB değerleri (mmHg) Ort±SS	12.62±1.93	12.45±1.82	12.07±2.05	$p>0.05$
GKZ (Saniye) Ort±SS	19.58±6.45	11.95±6.54	18.12±5.31	$p<0.05$
Schirmer testi (mm/5 dk) Ort±SS	20.33±7.06	11.54±5.41	18.72±5.29	$p<0.05$
Refraksiyon değeri (D) Ort±SS	0.73±0.76	0.79±0.76	0.73±0.75	$p>0.05$

SS: Standart Sapma

Kontakt lens kullanan bir hastada intolerans geliştiği için kontakt lens kullanımını bırakması sağlanmıştır. Hastaların hiçbirisi oküler yan etkiler nedeniyle ilacı bırakmak zorunda kalmamıştır. Teda-

vi bitiminden bir ay sonra yapılan muayenelerde tüm anormal bulguların tama yakın düzeldiği saptanmıştır. Sadece bir hastada kaşıntı ve yanma şikayetleri iki ay süreyle devam etmiştir.

Tartışma

İzotretinoin cildin sebase bezlerinde atrofiye ve sebum üretiminin azalmasına neden olur. Ayrıca meibomian bezlerinde fonksiyonel ve yapısal değişikliklere neden olduğu da bilinmektedir. Tavşanlarda sistemik izotretinoin kullanımı sonrasında yapılan histopatolojik incelemede meibomian bezlerinde dejenerasyon ve boyutlarında küçülme saptanmıştır.^{5,6} Meibomian bezlerinde oluşan bu değişiklikler sonucunda göz yaşı film tabakasının lipid komponenti azalmakta göz yaşının stabilizasyonu bozulmaktadır. Bu değişikliklerin oküler komplikasyonlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir.⁷⁻⁹

Fraunfelder ve ark.¹⁰ 1741 bildirilmiş vakayı incelemiş ve en sık görülen komplikasyonların refraktif değişiklikler ve görme bozukluğu olduğunu saptamışlardır. İkinci sıklıkla görülen komplikasyon grubu korneayı ilgilendiren keratit ve korneal opasitelerdir. Üçüncü grupta ise göz kapakları ve konjonktiva ile blefarokonjonktivit gibi enfektif tablolar yer almaktadır. Papilödem, psödötümör sebreli ve korneal opasite gibi daha ciddi komplikasyonlar nadir de olsa bildirilmiştir.¹⁰

Bizim çalışmamızda ilaç alımı öncesi ve sonrası görme keskinliği ve refraksiyon ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hastalarımızın hiçbirinde korneada veya fundus muayenesinde önemli bir değişiklik izlemedik. Bunun hasta sayımızın az olmasından kaynaklanabileceğini düşünüyoruz.

Bozkurt ve ark.⁸ 40 hastada yaptıkları çalışmada hastaların %50'sinde patolojik düzeyde GKZ azalması olduğunu belirlemişlerdir. Aynı çalışmada Schirmer testi ölçümlerinde ilaç alımı sonrasında azalma saptanmış ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda Schirmer testi ve GKZ değerlerinde ilaç alımı başladıktan sonra elde edilen azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bulgularımız daha önce yapılan diğer çalışmalarla uyumludur.^{11,12}

Sistemik izotretinoin kullanımı sırasında kapak kenarı ve konjonktiva enfeksiyonları daha sık görülmektedir. Bunun, ilacın konjonktiva florasında değişikliğe neden olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.^{8,12} Bozkurt ve ark.⁸ blefarit, meibomit ve kapak kenarı hiperemisinin tedavi sırasında %12.5'ten %55'e çıktığını bildirmişlerdir. Daha önce yapılan çalışmalarda da blefarokonjonktivit oldukça sık görülen bir yan etki olarak karşımıza çıkmaktadır.¹⁻⁵ Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tedavi sırasında blefarit %30 konjonktivit %10 oranında görülmüş ve hastalara topikal tedavi uygulanmıştır.

Sonuç olarak retinoidler, çeşitli dermatolojik hastalıkların tedavisinde oldukça etkilidir ancak sistemik ve oküler yan etkileri akıldan tutulmalıdır. Oküler yan etkiler her ne kadar tedavi sonrasında tama yakın düzelse bile tedavi sırasında hasta konforu açısından gerekirse topikal tedavi uygulanabilir. Tedaviye başlamadan önce hastaların oküler yan etkiler açısından bilgilendirilmesi gerektiği kanısındayız.

Kaynaklar

1. Gold JA, Shupack JL, Nemec MA. Ocular side effects of the retinoids. Int J Dermatol 1989; 28:218-25.
2. Hanson N, Leachman S. Safety issues in isotretinoin therapy. Semin Cutan Med Surg 2001; 20:166-83.
3. Gross EG, Helfgott MA. Retinoids and the eye. Dermatol Clin 1992; 10:521-31.
4. Caffery BE, Josephson JE. Ocular side effects of isotretinoin therapy. J Am Optom Assoc 1988; 59:221-4.
5. Lambert RW, Smith RE. Pathogenesis of blepharoconjunctivitis complicating 13-cis-retinoic acid(isotretinoin) therapy in a laboratory model. Invest Ophthalmol Vis Sci 1988; 29:1559-64.
6. Kremer I, Gatton DD, David M, Gatton E, Shapiro A. Toxic effects of systemic retinoids on meibomian glands. Ophthalmic Res 1994; 26:124-8.
7. Egger SF, Huber-Spitzy V, Bohler K, Scholda C. Isotretinoin administration in treatment of acne vulgaris. A prospective study of the kind and extent of ocular complications. Ophthalmologie 1995; 92:17-20.
8. 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.
9. 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.
10. Fraunfelder FT, La Braico JM, Meyer SM. Adverse ocular reactions possibly associated with isotretinoin. Am J Ophthalmol 1985; 100:534-7.
11. Ensink BW, van Voorst PC. Ophthalmological side effects of 13-cis-retinoid therapy. Br J Dermatol 1983; 108:627-30.
12. Egger SF, Huber-Spitzy V, Böhler K, et al. Ocular side effects associated with 13-cis-retinoid therapy for acne vulgaris: clinical features, alterations of tear film and conjunctival flora. Acta Ophthalmol Scand 1995; 73:355-7.

Kimlik

Geliş Tarihi: 05.04.2004

Kabul Tarihi: 20.08.2004

*Öğr.Gör.Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

**Yrd.Doç.Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Kayseri

***Doç.Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

****Prof.Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Kayseri

*****Arş.Gör.Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

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

Çalışma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi tarafından kabul edilmiştir.