

# Akne Vulgarisli Hastalarda Sistemik İzotretinoin'in Oküler Yan Etkilerinin Araştırılması

## Evaluation of Ocular Side Effects of Systemic Isotretinoin in Patients with Acne Vulgaris

Demet Ersivri, Sevil Alan, Erol Çenesizoğlu

<sup>1</sup>Elbistan Devlet Hastanesi, Elbistan  
<sup>2</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hast. AD, Antalya  
<sup>3</sup>Adana Numune Eğitim ve Arş Hast. Adana

### Özet

Bu çalışmanın amacı sistemik izotretinoin ile tedavi edilen akne vulgarisli hastalarda ilacın etkinliğini ve oküler yan etkilerini değerlendirmek idi. 38 akne vulgarisli hastaya toplam dört ay boyunca 1 mg/kg/gün dozunda sistemik izotretinoin verildi. Tedavinin başlangıcında ve bitiminde hastalar, ilacın etkinliği yönünden global akne derecelendirme sistemi (GADS) kullanılarak değerlendirildi. Başlangıçta, ikinci ayda ve dördüncü ayda oftalmolojik muayeneleri yapıldı ve subjektif şikayetleri kaydedildi. Biyomikroskopik muayene, fundus muayenesi, Schirmer 1 testi, anestezili Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı testi yapıldı. Tedavinin başlangıcında 30,65±4,74 olan GADS puanı, tedavinin bitiminde 1,26±3,78 olarak saptandı. Tedavinin ikinci ayında 24 hastada (%63,15) subjektif göz şikayetleri tespit edildi. Tedavinin dördüncü ayında ise ikinci ayda şikayeti olmayan 14 hastanın 11'inde göz şikayeti oldu. Tedavi süresince Schirmer 1, anestezili Schirmer ve gözyaşı kırılma zamanı testlerinde anlamlı bir azalma tespit edildi. İzotretinoin tedavisi planlanan hastaların tedavinin başlangıcında ve tedavi süresince oküler şikayetler ve yan etkiler açısından en az bir kere oftalmolojik muayenelerinin yapılmasının faydalı olacağı düşüncesindedir.

**Anahtar kelimeler:** izotretinoin, göz, yan etki

### Abstract

Evaluation of ocular side effects of systemic isotretinoin in patients with acne vulgaris. The aim of the study was to evaluate effectiveness and ocular side effects of systemic isotretinoin treatment. 1 mg/kg/day systemic isotretinoin was given to the 38 patient with moderate-severe-very severe acne vulgaris. Patients were evaluated by using Global Acne Grading System. At baseline, second and fourth months subjective complaints of patients were recorded and ophthalmological examinations were performed in ophthalmology clinic. Biomicroscopical examination, fundus examination, Schirmer 1 test, Schirmer test with anesthesia, tear-film break-up time tests were performed at baseline second and fourth months. GADS values were 30,65±4,74 at the beginning and 1,26±3,78 at the end of the therapy. This decrease was statistically significant. Subjective complaints were observed in 24 patients (63.15%) at the end of second month of treatment. At the end of fourth month 11 of 14 patients who did not have any complaints at second month had some complaints. A significant decrease was seen in Schirmer 1 test, Schirmer test with anesthesia, tear-film break-up time tests. In cases considering isotretinoin treatment, we think that the ophthalmologic examination performed at least once may be helpful.

**Key words:** isotretinoin, eye, side effect

### GİRİŞ

Akne vulgaris, pilosebace birimi tutan multifaktoriyel inflamatuvar bir hastalıktır (1,2). Aknenin patogenezinde dört etken rol oynamaktadır. Bunlar komedon formasyonu (komedogenezis), sebore, pilosebace kanalın P.acnes gibi mikroorganizmalarla kolonizasyonu ve inflamasyondur (3). Sistemik izotretinoin, akne vulgarisin etyopatogenezindeki tüm basamaklara etkili tek tedavi yöntemidir. Akne vulgaris tedavisinde 0.5-2 mg/kg/gün doz aralığında kullanılmaktadır (4). İzotretinoin, bir çok sisteme ait yan etkisi bulunmaktadır. En sık gözlenen yan etki mukokutanöz yan etkilerdir (5-7). Oküler yan etkilere de sık rastlanmaktadır.

Göz kapağında yer alan meibomian bezleri yapısal olarak derideki sebace bezlere benzemektedir. Sistemik izotretinoin kullanımı sırasında meibomian bezlerinin sekresyonunun azalmasına bağlı olarak kuru göz, blefarokonjonktivit, kontak lens intoleransı, korneal opasiteler, karanlığa adaptasyonda azalma, görmeye azalma, artmış gözyaşı ozmolaritesi,

meibom bezlerinde atrofi, fotofobi, teratojenik okuler bozukluklar görülebilmektedir (8). Literatürde okuler yan etkilerin sıklığı ile ilgili çok farklı oranlar bildirilmiştir (9,10). Çalışmamızda 1 mg/kg dozda izotretinoinin etkinliği ve okuler yan etkilerini araştırmayı planladık.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Adana Numune Eğitim Araştırma Hastanesi dermatoloji polikliniğine Haziran 2007 ve Ocak 2008 tarihleri arasında başvuran ve klinik olarak akne vulgaris tanısı konan orta şiddetli, şiddetli ve çok şiddetli akne vulgarisi olan toplam 38 hasta hastanemiz etik kurul onayı alınarak çalışmaya dahil edildi. Herhangi bir sistemik hastalığı olanlar, gebe, emzirenler, etkili kontraseptif yöntem kullanmayanlar, önceden ciddi göz hastalığı olup tedavi alanlar, daha önce izotretinoin tedavisi alanlar, A vitamini türevi ve tetrasiklin kullananlar, izotretinoin ve derivelerine karşı allerjisi olanlar, hiperkolesterolemisi olanlar, 16 yaşın altındakiler, kronik karaciğer hastalığı olanlar, kronik böbrek yetmezliği olanlar,

kontakt lens kullananlar çalışmaya dahil edilmedi. Sistemik izotretinoin kullanmaya başlamadan önce yapılan muayenede blefarit, konjonktivit, blefarokonjonktivit, gözyaşı kırılma zamanında patolojik bulgu tespit edilenler çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalar, ilacın yan etkilerine karşı bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı. Çalışmaya alınan hasta grubundaki akne vulgarisin derecelendirilmesi için Global akne derecelendirme sistemi (GADS) kullanıldı (11). Yüz beş alana bölündü. Sırt ve göğüsün üst kısımları altıncı alan olarak kabul edildi. Lezyonlara 0-4 arasında puan verildi. Her bölgedeki en şiddetli lezyonun puanı ile bölgenin sabit değeri çarpıldı. Bütün bölgelerin puanları toplanarak toplam akne puanı elde edildi. Akne puanı; 1-18 arası hafif, 19-30 arası orta, 31-38 arası şiddetli, 39 ve üzeri çok şiddetli olarak adlandırıldı (11).

Tüm olgulara dört ay süreyle 1mg/kg/gün izotretinoin tedavisi verildi. Başlangıçta, ikinci ayda ve dördüncü ayda hastalara rutin biyomikroskopik muayene ve fundus muayenesi yapıldı. Gözyaşı lipit tabakasını değerlendirmek için gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) ölçüldü. 10 saniyenin altı patolojik kabul edildi. Bu işlemde 20 dakika sonra refleks ve bazal gözyaşı salınım miktarının ölçümü için Schirmer 1 testi uygulandı. Schirmer 1 testi, saptanan ıslaklık miktarının 10 milimetreden küçük olması anormal olarak kabul edildi. Bazal gözyaşı salınım miktarının ölçümü için anestezi ile Schirmer testi uygulandı. Anestezi ile Schirmer testinde tespit edilen ıslaklık miktarında 10 milimetrenin altındaki değerler anormal kabul edildi. Biyomikroskopik değerlendirmede blefarit, keratit, konjonktivit varlığı dikkate alındı. Fundus muayenesinde saptanan bulgular kaydedildi. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 15.00 programı kullanılarak yapıldı. Araştırmaya alınan hastaların tedavinin ikinci ayında meydana gelen göz şikayetlerinin anlamlı olup olmadığını değerlendirmek için ki-kare testi uygulandı. Tedavinin başlangıcında, ikinci ve dördüncü aylarında ölçülen Schirmer 1 testi, anestezi ile Schirmer testi ve GKZ ortalama değerleri ve standart sapmaları hesaplandı. Aralarındaki farkı değerlendirmek için tekrarlayan ölçüm analizi kullanıldı. P değerinin 0,05'den küçük olması, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamızda yaşları 16-28 arasında değişen orta şiddetli, şiddetli ve çok şiddetli akne vulgarisi olan 38 hasta değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 26'sı kadın (% 68,42) ve 12'si erkek (% 31,58) idi. Kadınların yaş ortalaması 20,15±2,74, erkeklerin yaş ortalaması 18,75±3,42 idi. Kadınlar ile erkeklerin yaş ortalamaları arasında fark yoktu (p=0,183). Çalışmaya alınan hastaların 12'sinin (%) orta şiddetli, 22'sinin (%) şiddetli ve dördünün (%) de çok şiddetli aknesi mevcuttu. Tedavinin başlangıcında ortalama 30,65±4,74 olan akne puanı, tedavinin sonunda 1,26±3,78 olarak saptandı (p<0.0001). İzotretinoin tedavisi süresince hastaların en az bir kontrolleri sırasında kserodermi 28 (% 73,6) hastada, burun kanaması 8 (% 21) hastada, retinoid dermatiti 8 (% 21) hastada, tırnak batması 5 (% 13,1) hastada, saç dökülmesi 8 (% 21) hastada, pruritus 5 (% 13,1) hastada ve yüzde kızarıklık 21 (% 55,26) hastada saptandı. Ayrıca hastaların hepsinde keylit mevcuttu. Tedavinin ikinci ayında 24 hastada (%63,15) subjektif göz şikayetleri tespit edildi. Tedavinin dördüncü ayında ise ikinci ayda şikayeti olmayan 14 hastanın 11'inde göz şikayeti meydana geldi. Tedavinin başlangıcında, ikinci ve dördüncü ayda yapılan fundus muayenelerinde bir anormallik saptanmadı. Tedaviye bağlı gözlenen göz şikayetleri ve biyomikroskopik bulgular Tablo 1 ve Tablo 2'de verilmiştir. Schirmer 1 testi, anestezi ile schirmer testi ve gözyaşı kırılma zamanının, tedavinin başlangıcında, ikinci ayında ve tedavinin sonundaki değerleri Tablo 3'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Tedavinin ikinci ayında gözlenen göz şikayetleri

Şikayetler	Hasta sayısı (%)
Yanma	10(26,31)
Batma	17(% 44,73)
Kaşıntı	18(% 47,36)
Gözde yabancı cisim hissi	6(% 15,78)
Işığa karşı hassasiyet	1(% 2,63)
Gözde yaşarma	10(% 26,31)
Gözde kuruluk hissi	4(% 10,52)
Bulanık görme	5(% 13,15)
Gözlerde ağrı hissi	2(% 5,26)
Göz kapaklarında şişlik	1(% 2,63)

## TARTIŞMA

İzotretinoinin mukokutanöz yan etkileri teorik olarak, epidermal deskuamasyon artışı, derideki sebase glandların fonksiyonu, sebum üretimi ve deri lipit tabakası bileşimi üzerine olan etkileriyle açıklanabilmektedir birlikte, bugüne kadar tam olarak açıklayan bir mekanizma ortaya konmamıştır (12). Diğer mukozal yüzeylerde olduğu gibi oküler konjonktivada da izotretinoin tedavisi sırasında kuruma görülebilmektedir (13). Sistemik izotretinoin tedavisi, meibomian bezlerinin de yapı ve fonksiyonunu etkilemektedir (14). İzotretinoin tedavisi sırasında yüzey lipit bileşimini değiştirmekte, böylece gözyaşının buharlaşması ve kuru göz meydana gelmektedir (15). İzotretinoin ayrıca göz kapaklarını, korneayı, lensi, optik siniri ve retinayı da etkilemektedir. Hastaların yaklaşık üçte birinde konjonktivit, blefarokonjonktivit, kontakt lens intoleransı ve kuru göz semptomları saptanmaktadır (16). Daha seyrek olarak refraksiyon kusuru, ışığa karşı hassasiyet, anormal gece görmesi, renkleri algılamada değişiklikler, gece görmeye azalma, gece körlüğü, katarakt, korneal opasiteler ortaya çıkabilmektedir. Bu etkiler genellikle ilaç kesildikten sonraki birkaç ayda kaybolmakta, nadiren kalıcı olmaktadır (17,18). Mathers ve arkadaşları, 60-120 mg/gün dozunda dört ay boyunca izotretinoin kullanan 11 hastanın kullanmadan önce ve kullanımı sırasında gözyaşı ozmolaritesi, meibomian bez morfolojisi ve gözyaşı üretimine dikkat çektikleri bir çalışmada meibomian bezlerinde atrofi ve gözyaşı ozmolaritesinde artma saptamışlardır. Tedavi boyunca oküler yan etkiler açısından izlenen hastalar, gözde irritasyon ve kuruluştan şikayet etmişlerdir (19). Aynı çalışmada gözyaşı üretiminde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Schirmer 1 testinde tedavi öncesi ve sonrası anlamlı farklılık saptanmamıştır (19). Yalçındağ ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada, 24 hastaya dört ay boyunca sistemik izotretinoin verilmiştir. GKZ' de tedaviden önce ve sonra istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır. 24 olgunun Schirmer 1 testi tedaviden önce on milimetrenin üstünde iken tedaviden sonra iki olguda on milimetrenin altında saptanmıştır. Schirmer 1 testinde de tedaviden önce ve sonra

**Tablo 2.** Tedavi süresince tespit edilen biyomikroskopik muayene bulguları

Bulgular	Hasta sayısı (%)
Blefarit	9(% 23,68)
Keratit	10(% 26,31)
Konjonktivit	10(% 26,31)
Blefarokonjonktivit	9(%23,68)

**Tablo 3.** Schirmer 1 testi, anestezi ile schirmer testi ve göz yaşı kırılma zamanının, tedavinin başlangıcında, ikinci ayında ve tedavinin sonundaki değerleri.

	Başlangıç (ort±SD)	2. ay (ort±SD)	4. ay (ort±SD)	p
Schirmer testi	22,25±5,86	19,90±5,55	17,74±5,83	<0,05
Anestezi ile schirmer testi	16,49±6,49	15,65±6,12	14,61±5,87	<0,05
GKZ	16,37±4,07	13,64±3,62	11,21±4,27	<0.001

**GKZ:** Gözyaşı kırılma zamanı

istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır (20).

Karaman ve ark.nın izotretinoin tedavisinin oküler yüzey üzerine olan etkilerini araştırdıkları bir çalışmada, 23 akne vulgarisli hastaya 3-8 ay boyunca (ortalama 5,57±1,31) 0,5 mg/kg/gün dozunda izotretinoin vermişlerdir. Tedavinin üçüncü ayında kuru göz ile ilgili yakınmalar hastaların % 43,5'inde izlenmiştir (21). Tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, 20 tavşana 2 mg/kg/gün dozunda sistemik izotretinoin ve aynı sayıda tavşan grubuna aynı dozda etretinat verilmiştir. İkinci ayın sonunda, bütün tavşanlarda göz kapağı kenarlarında hafif düzeyde hiperemi gibi blefarokonjunktiviti işaret eden belirtiler gözlemlenmiştir. Meibomian bezlerin asinilerinde bazaloid epitelyal hücrelerin sayısında azalma dikkati çekmiştir (22). Lambert ve Smith, izotretinoin tedavisi sırasında gelişen blefarokonjunktivitinin patogenezinde meibomian bezinin kanal ve kanallüküllerindeki epitelyal tabakadaki kalınlaşmaya dikkat çekmişlerdir. İzotretinoinin meibomian bezdeki asinar hücrelerin diferansiye olmasını önlediğini bildirmişlerdir. Ayrıca meibomian bezinin sayısının ve boyutlarının azaldığını tespit etmişlerdir (23). Çalışmamızdaki hasta sayısının az olması, çalışmanın tek merkezli olması ve tedavi bitiminden sonra takip yapılamaması çalışmamızı sınırlayan faktörlerdir.

Sonuç olarak sistemik izotretinoin tedavisi gözyaşı film tabakasının stabilizasyonuna, gözyaşı kırılma zamanının kısalmasına ve kuru göz semptomlarına yol açabilmektedir. İzotretinoin tedavisi planlanan hastaların tedavinin başlangıcında ve tedavi süresince oküler şikayetler ve yan etkiler açısından en az bir kere oftalmolojik muayenelerinin yapılmasının faydalı olacağı düşünülmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Simpson NB, Cunliffe WJ. Disorders of the Sebaceous Glands. Rook's Textbook of Dermatology (eds. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C). 7th Ed., Massachusetts: Blackwell Publishing Inc, 2004:15-72.
2. Zouboulis CC, Schagen S, Alestas T. The sebocyte culture: a model to study the pathophysiology of the sebaceous gland in seborrhea and acne. Arch Dermatol Res 2008;300(8):397-413.
3. Acar MA, Aksungur VL. Akne ve benzer hastalıklar. Dermatoloji (edit. Tüzün Y, Güner MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:1189-204.
4. Zouboulis CC, Piquero-Martin J. Update and future of systemic acne treatment. Dermatology 2003;206(1):37-53.
5. Blasiak RC, Stamey CR, Burkhart CN, Lugo-Somolinos A, Morrell DS. High-dose isotretinoin treatment and the rate of retreatment, relapse, and adverse effects in patients with acne vulgaris. JAMA Dermatology 2013;149(12):1392-8.

6. Cumurcu T, Sezer E, Kilic R, Bulut Y. Comparison of dose-related ocular side effects during systemic isotretinoin administration. Eur J Ophthalmol. 2009;19(2):196-200.
7. Çıkım Çiler A, Seyhan M. Akne vulgaris tedavisinde izotretinoinin etkinliği ve yan etkileri. Türkderm 2008;42(2):51-5.
8. Fraunfelder FT, Fraunfelder FW, Edwards R. Ocular side effects possibly associated with isotretinoin usage. J Am Ophthalmol 2001;132(3):299-305.
9. Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll MW, Jester JV. Meibomian gland morphology and tear osmolality: changes with accutane therapy. Cornea 1991;10(4):286-90.
10. Leibowitz MA, Berson DS. Retinoid induced ocular effects. J Am Acad Dermatol, 1988;19:209-11.
11. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. Int J Dermatol 1997;36:416-8.
12. Thielitz A, Krautheim A, Gollnick H. Update in retinoid therapy of acne. Dermatologic Therapy 2006;19:272-9.
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(6):4341-50.
14. Evren Ö, Karci AA, Orhan İ ve ark. Roaccutane tedavisinin göz yaşı fonksiyonları ve meibomian bezi lipid yapısına etkisi. Medical Network Oftalmoloji 2005;12(4):304-8.
15. Ellis CN, Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. J Am Acad Dermatol 2001;45(5):150-7.
16. Amichai B, Grunwald MH. Isotretinoin in dermatology. J Dermatolog Treat 2000;11:219-40.
17. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden J, et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. J Am Acad Dermatol 2007;56:651-63.
18. Hanson N, Leachman S. Safety issues in isotretinoin therapy. Semin Cutan Med Surg 2001;20(3):166-83.
19. Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll MW, Jester JV. Meibomian gland morphology and tear osmolality: changes with accutane therapy. Cornea 1991;10(4):286-90.
20. Yalçındağ N, Özdemir Aşın F, Özdemir Ö ve ark. Sistemik izotretinoin kullanımının konjunktiva sitolojisi üzerine etkisi. Medical Network Oftalmoloji 2006;13(2):122-5.
21. Karaman GC, Erkin K, Dayanır V ve ark. Oral izotretinoin sağaltımının oküler yüzey üzerindeki etkileri. T Klin Dermatoloji 2001;11:201-6.
22. Kremer I, Gatton DD, David M, Gatton E, Shapiro A. Toxic effects of systemic retinoids on meibomian glands. Ophthalmic Res 1994;26:124-8.
23. Lambert RW, Smith RE. Pathogenesis of blepharokonjunktivitis complicating 13-cis retinoic acid (isotretinoin) therapy in a laboratory model. Invest Ophthalmol Vis Sci 1988;29:1559-64.