

# Oral İzotretinoin Sağaltımının Oküler Yüzey Üzerindeki Etkileri

## THE EFFECTS OF ORAL ISOTRETINOIN THERAPY ON OCULAR SURFACE

Göksun (CAN) KARAMAN\*, Erkin KIR\*\*, Volkan DAYANIR\*\*, Seyhan B. ÖZKAN\*\*\*, Neslihan ŞENDUR\*\*\*\*, Ekin ŞAVK\*

- \* Yrd.Doç.Dr., Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,  
\*\* Yrd.Doç.Dr., Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD,  
\*\*\* Doç.Dr., Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, Aydın  
\*\*\*\* Doç.Dr., Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, AYDIN

### Özet

**Amaç:** Akne vulgarisli hastalarda oral izotretinoin sağaltımı ile oküler yüzeyde oluşabilecek değişiklikleri araştırmaktır.

**Hastalar, Gereç ve Yöntem:** Bu prospektif çalışmaya 0.5 mg/kg/gün izotretinoin sağaltımı planlanan, 14'ü erkek, 9'u kadın toplam 23 akne vulgarisli hasta dahil edildi. Hastalar çalışma öncesinde Schirmer 1 testi, floresein parçalanma zamanı (FPZ), kornea boyanması ve subjektif yakınmalar açılarından değerlendirildi. İzotretinoin sağaltımının 3. ayında 23 hasta, 6. ayında 15 hasta ve ilaç kullanımı kesildikten 1 ay sonra 18 hasta tekrar değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların ilaç kullanım süreleri 3-8 ay (ortalama 5.57±1.31) arasında değişiyordu. Schirmer 1 testi ilaç kullanımı süresince anlamlı değişiklik göstermedi ( $p>0.05$ ). Sağaltımın 3. ayında kuru göz ile ilgili yakınmalar hastaların %43.5'inde izlendi ve ilaç kullanımı öncesi ile anlamlı fark saptandı ( $p<0.008$ ). Sağaltım öncesi ile 3. ay arasında FPZ kısalığı ve kornea boyanması için de anlamlı fark bulundu ( $p<0.008$ ). Değerlendirilen tüm parametrelerde 3. ile 6. aylar sağaltım öncesi ile sonrası arasında anlamlı değişiklik saptanmadı ( $p>0.008$ ).

**Sonuç:** İzotretinoin kullanımı sırasında hastalarda oküler yüzey ile ilgili yakınmalar ortaya çıkmaktadır. Kullanılan kümülatif dozdan bağımsız olarak FPZ'nde kısalma, korneada boyanma, blefarit, blefarokonjunktivit ve yüzeysel konjunktiva hiperemisi gibi bulgular oluşmaktadır. İzotretinoin kullanan hastaların ilaç kullanımı sırasında oküler bulgular açısından izlenmesinin yararlı olacağı kanısına varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** İzotretinoin, Oküler yan etkiler, Schirmer 1 testi, Floresein parçalanma zamanı, Korneal boyanma

T Klin Dermatoloji 2001, 11:201-206

Geliş Tarihi: 29.11.2000

**Yazışma Adresi:** Dr.Göksun (CAN) KARAMAN  
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji AD, 09100 AYDIN

### Summary

**Background and design:** The aim of this study was to investigate ocular surface alterations caused by oral isotretinoin therapy for acne vulgaris.

**Patients, Materials and Methods:** This prospective study consisted of 23 patients (14 males, 9 females) with acne vulgaris who received isotretinoin therapy, 0.5 mg/kg daily. The patients were evaluated with Schirmer 1 test, fluorescein break up time and the presence of corneal staining, as well as subjective complaints before the initialization of the therapy. All of them were reevaluated on the 3rd month, and only 15 on the 6th month. All of the patients were called back one month after the cessation of the therapy, and 18 of them underwent the same tests on the final control.

**Results:** The duration of the treatment varied between 3 to 8 months (mean 5.57±1.31 months). There was no significant alteration in Schirmer 1 test results throughout the therapy ( $p>0.05$ ). Dry eye symptoms were observed in 43.5% of the patients on the 3rd month of the therapy, which appeared significant compared to the pre-treatment observations ( $p<0.008$ ). The results of FPZ and corneal staining tests on the 3rd month differed significantly from that of pre-treatment results ( $p<0.008$ ). No significant difference was encountered between the 3rd and 6th month controls, and pre and post treatment results with respect to all parameters ( $p>0.008$ ).

**Conclusion:** Patients may develop ocular complaints, and irrelevant with the cumulative dose, shortening in FPZ, corneal staining, blepharitis, blepharokonjunctivitis and superficial conjunctival hyperemia may occur. We suggest that, all of the patients under isotretinoin therapy need to be controlled for ocular side effects during treatment.

**Key Words:** Isotretinoin, Ocular side effects, Schirmer 1 test, Fluorescein break-up time, Corneal staining

T Klin J Dermatol 2001, 11:201-206

Bir vitamin A analogu olan izotretinoin (13-cis-retinoic acid, Roaccutane); topikal kullanılan ilaçlar ve oral antibiyotiklere dirençli, skatris bırakma riski yüksek olan akne vulgaris ve nodülo-kistik akneli hastalarda oldukça etkili bir sağaltım seçeneği olarak görülmektedir. Teratojenik etkileri nedeni ile gebelerde kullanımı kontrendike olan ilacın yan etkileri; saç dökülmesi, kas ağrıları, hiperlipoproteinemi, hepatotoksisite, psödötümör serebri ve iskelet sisteminde hiperostozisdir. Primer etki mekanizması, deride sebace bezlerin çapında ve sebum yapımında azalma olan izotretinoinin en sık görülen yan etkisi ise deri ve mukozalarda oluşan kuruluştur (1-6).

İzotretinoin kullanımı sırasında gözlerde yanma, batma gibi yakınmalar oluşabilmektedir. Fraunfelder ve ark. (7) 1-2 mg/kg/gün dozlarda izotretinoin kullanan 237 olgunun göz bulgularını inceledikleri çalışmalarında; %37 blefarokonjonktivit veya meibomit, %20 kuru göz, %17 bulanık görme, %8 kontakt lens intoleransı ve %5 korneal opasitelerin oluştuğunu saptamışlardır. Gözyaşının dış tabakasını oluşturan lipid içeriğin salgılandığı meibomian bezlerinde, derideki benzer şekilde fonksiyon ve yapı değişikliği oluştuğu ve buna bağlı olarak gözyaşının stabilitesinin bozulduğu savunulmaktadır (8-10). Bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmış ve çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (8,11).

Çalışmamızın amacı akne vulgarisli hastalarda izotretinoin sağaltımı ile oluşabilecek oküler yan etkileri, bu yan etkilerin sağaltım süreci içindeki ve ilaç kesildikten sonraki seyrini araştırmaktır.

### Hastalar, Gereç ve Yöntem

Prospektif olarak yapılan çalışmamıza; dermatoloji polikliniğinde akne vulgaris tanısı alan ve izotretinoin sağaltımı planlanan, yaşları 15-45 (ortalama 24.39) arasında değişen, 14'ü erkek (%60,9), 9'u kadın (%39.1) toplam 23 hasta dahil edildi. Tüm hastalarda izotretinoin 0.5 mg/kg/gün dozunda oral yolla uygulandı.

İsotretinoin sağaltımı başlamadan önce tüm hastaların detaylı oküler muayeneleri yapıldı. Hastalar özellikle yanma, batma, kaşıntı gibi göz ile ilgili yakınmalar açısından sorgulandı.

Biyomikroskopik muayene ile göz kapakları, konjonktiva ve kornea dikkatli olarak incelendi. Basal ve refleks göz yaşı salgılanması, topikal anestezi ilaç kullanmadan yapılan Schirmer 1 testi ile değerlendirildi. Schirmer kağıdının ucunun 5 mm'lik kısmı kıvrılarak, alt kapağın dış ve orta üçte birlik bölümlerinin arasına yerleştirildi. Beş dakika sonunda kağıdın ıslanma miktarı ölçüldü. On mm'nin altındaki ölçümler patolojik kabul edildi.

Kornea önyüzeyindeki gözyaşı film tabakasının stabilitesini değerlendiren floresein parçalanma zamanı (FPZ), alt fornikse floresein solüsyonu damlatılmasından sonra biyomikroskopun mavi ışığı kullanılarak ölçüldü. Son göz kırpmasının ardından gözyaşı film tabakasının bütünlüğünün bozulduğu ilk an belirlendi. On saniyenin altındaki değerler patolojik kabul edildi. Floresein solüsyonu damlatıldığı anda biyomikroskopik muayene ile kornea boyanması olup olmadığı belirlendi. Floresein parçalanma zamanı ölçümünün epitel defekti olan hastalarda güvenilir olmaması nedeniyle kornea boyanması olan hastalarda FPZ ölçümü yapılmadı (12).

İsotretinoin sağaltımı başlamadan önce yapılan muayenede; konjonktivit, blefarit, blefarokonjonktivit, meibomit, kornea boyanması, Schirmer 1 testinde patolojik bulgu ve FPZ kısalığı saptanan hastalar ile, kontakt lens kullanan veya herhangi bir nedenle son 4 hafta içinde göz damlası kullanmış olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Hastalar izotretinoin sağaltımının 3. ve 6. aylarında ve ilaç kullanımı kesildikten 1 ay sonra tekrar değerlendirildi. Çalışma süresince oküler muayeneler, Schirmer 1 testi ve FPZ ölçümleri aynı kişi tarafından yapıldı.

Schirmer 1 testinin değerlendirilmesinde bağımsız değişkenler için student-t testi, FPZ ve kornea boyanması için ki-kare testleri kullanılarak, sağ ve sol göz arasında istatistiksel farkın anlamlı olmadığı görüldükten sonra ( $p>0.05$ ), bu parametrelerde değerlendirme 46 göz üzerinden yapıldı.

İstatistiksel değerlendirme tekrarlayan ölçümler için Anova testi ve Cochran Q testi kullanılarak yapıldı. Bu testlerde istatistiksel anlamlılık için p değeri 0.05 olarak kabul edildi. Gözle ilgili yakın-

maların varlığı, FPZ ve kornea boyanması için anlamlılığı sağlayan grubun saptanması amacı ile eşleştirilmiş Wilcoxon testi kullanıldı, bu testte istatistiksel anlamlılık için p değeri 0.008 (0.05/6) olarak kabul edildi.

### Sonuçlar

Hastaların ilaç kullanım süreleri 3-8 ay (ortalama  $5.57 \pm 1.31$ ) arasında değişiyordu. Kullanılan toplam izotretinoin dozu 50-120 mg/kg (ortalama  $86,04 \pm 19,20$  mg/kg) olarak saptandı. Sağaltım başlamadan ve sağaltımın 3. ayında 23 hastanın tamamında (46 göz); sağaltımın 6. ayında ise 15 hastada (30 göz) tüm parametreler kaydedildi. Sağaltım kesildikten 1 ay sonra; sadece 3. ay kontrolleri yapılabilen 8 hastadan 4'ünün ve 6. ay kontrolü olan 15 hastadan 14'ünün (36 göz) oküler incelemeleri tekrarlandı.

Hastaların hepsinde ilaç kullandıkları süre boyunca deride ve dudaklarda kuruluk yakınması oldu. İzotretinoin uygulaması öncesinde gözlerde yanma, batma ve kuruluk hissi yakınmaları hiçbir hastada saptanmazken, sağaltımın 3. ayında hastaların %43.5'inde bu yakınmalar gözlemlendi. Bu hastaların %60'ında 6. ayda ve %20'sinde sağaltım kesildikten 1 ay sonraki incelemede yakınmaların devam ettiği saptandı. Çalışma süresince gözle ilgili yakınmaların varlığı, yalnızca sağaltım öncesi ile sağaltımın 3. ayı arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gösterdi ( $p < 0.008$ ); 3. ve 6. ay arasında veya sağaltım öncesi ve sağaltım kesildikten 1 ay sonra, bu yakınmaların varlığı açısından anlamlı değişiklik saptanmadı ( $p > 0.008$ ). Hastaların hiçbirisinde bu yakınmalar ilacın dozunun azaltılmasını veya kesilmesini gerektirecek düzeye ulaşmadı. Çalışmamızda; hastaların %34.7'sinde blefarokonjonktivit, %13'ünde blefarit ve %13'ünde yüzeysel konjonktiva hiperemisi saptandı. Tedavi sırasında ortaya çıkan bu bulgular, ilaç kesildikten 1 ay sonra yapılan muayenede tamamen düzelmişti.

İzotretinoin uygulaması öncesinde, 3. ayda, 6. ayda ve sağaltım kesildikten bir ay sonra saptanan Schirmer 1 testi değerlerinin ortalamaları Tablo 1'de görülmektedir. İlaç kullanımı öncesinde Schirmer 1 testi 46 gözün hepsinde normal sınırlardaydı, sağaltımın 3. ayında 8 gözde

(%17.4), 6. ayında 3 gözde (%10) ve sağaltım kesildikten 1 ay sonra 1 gözde (%2.8) 10 mm'nin altında olduğu saptandı, istatistiksel olarak bu gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

Kornea boyanması tüm hastalarda punktat epitel defekti şeklindeydi ve kornea alt yarısında görüldü. İzotretinoin uygulaması öncesinde, 3. ayda, 6. ayda ve sağaltım kesildikten bir ay sonra saptanan kornea boyanması verileri Tablo 2'de görülmektedir. Kornea boyanması gruplar arasında anlamlı değişiklik gösterdi. Bu anlamlılığı 1., 2. ve 5. gruplar oluşturuyordu, 3., 4. ve 6. gruplarda fark anlamlı değildi (Tablo 3).

İzotretinoin uygulaması öncesinde, 3. ayda, 6. ayda ve sağaltım kesildikten bir ay sonra saptanan FPZ verileri Tablo 4'de görülmektedir. Floresein parçalanma zamanı gruplar arasında anlamlı değişiklik gösterdi. Bu anlamlılığı 1., 2., 5. ve 6. grupların yarattığı; 3. ve 4. grupta ise anlamlı fark olmadığı saptandı (Tablo 5).

Tedavi altındayken FPZ kısalan toplam göz

**Tablo 1.** İzotretinoin uygulaması öncesinde, 3. ayda, 6. ayda ve sağaltım kesildikten bir ay sonra saptanan Schirmer 1 testi değerlerinin ortalamaları

	Schirmer 1 testi (ortalama±standart sapma)
1. grup Sağaltım öncesi (n=46)	24.54 ± 9.88 mm
2. grup Sağaltımın 3. ayı (n=46)	20.87 ± 11.48 mm
3. grup Sağaltımın 6. ayı (n=30)	23.10 ± 9.74 mm
4. grup Sağaltım kesildikten 1 ay sonra (n=36)	21.44 ± 9.73 mm
p* (n=28)	0.11

\*İstatistiksel anlamlılık için p değeri 0.05 (Tekrarlayan Ölçümler İçin Anova Testi)

**Tablo 2.** İzotretinoin uygulaması öncesinde, 3. ayda, 6. ayda ve sağaltım kesildikten bir ay sonra saptanan kornea boyanması verileri

	Kornea boyanması
1. grup Sağaltım öncesi (n=46)	0
2. grup Sağaltımın 3. ayı (n=46)	25 (%54.3)
3. grup Sağaltımın 6. ayı (n=30)	17 (%36.9)
4. grup Sağaltım kesildikten 1 ay sonra (n=36)	8 (%17.4)
p* (n=28)	0.00

\*İstatistiksel anlamlılık için p değeri 0.05 (Cochran Q Testi)

**Tablo 3.** Çalışma süresince farklı zamanlarda kornea boyanmasının karşılaştırılması

		P değeri*
1. grup	Sağaltım öncesi - sağaltımın 3. ayı	0.000
2. grup	Sağaltım öncesi - sağaltımın 6. ayı	0.000
3. grup	Sağaltım öncesi - sağaltım kesildikten 1 ay sonra	0.011
4. grup	Sağaltımın 3. ayı - sağaltımın 6. ayı	0.225
5. grup	Sağaltımın 3. ayı - sağaltım kesildikten 1 ay sonra	0.005
6. grup	Sağaltımın 6. ayı - sağaltım kesildikten 1 ay sonra	0.018

\*İstatistiksel anlamlılık için p değeri 0.008 (Eşleştirilmiş Wilcoxon Testi)

sayısı 15'di. Blefarokonjonktivit veya blefariti olan 22 gözün 14'ünde (%63.6) kornea boyanması, 8'inde (%36.4) FPZ'nda kısılma saptanırken; kornea boyanması olan 26 gözün 14'ünde (%53.8), FPZ kısılığı olan 15 gözün 8'inde (%53.3) blefarokonjonktivit veya blefarit saptandı.

### Tartışma

Gözyaşı filmi, oküler yüzeyi dış etkenlerden koruyan bir sıvı tabakasıdır. Dışta lipid, ortada sıvı ve içte münin tabaka olmak üzere üç tabakadan oluşur. Gözyaşı filminin stabilitesini sağlayan ve buharlaşma oranını azaltarak gözyaşı hacmini koruyan dış lipid tabaka, meibomian bezlerinden salgılanır. Schirmer 1 testi, lakrimal bezlerden salgılanan gözyaşının kantitatif olarak ölçülmesinde kullanılır. Floresein parçalanma zamanı ise lipid ve münin salgısının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (9,11-14). İzotretinoin kullanan hastalarda oluşabilen oküler yan etkilerin, meibomian bezlerinin derinin sebese bezlerine benzer şekilde etki-lenmesi nedeni ile oluşabileceği düşünülmektedir. Tavşanlarda ve insanlarda meibomian bezlerinin morfolojik değişikliklerinin saptanmasına yönelik yapılan çalışmalarda izotretinoin kullanımı sırasında atrofi

**Tablo 4.** İzotretinoin uygulaması öncesinde, 3. ayda, 6. ayda ve sağaltım kesildikten bir ay sonra saptanan FPZ verileri

		FPZ kısılığı
1. grup	Sağaltım öncesi (n=46)	0
2. grup	Sağaltımın 3. ayı (n=21)	14 (%66.7)
3. grup	Sağaltımın 6. ayı (n=13)	9 (%69.2)
4. grup	Sağaltım kesildikten 1 ay sonra (n=28)	1 (%3.6)
p* (n=12)		0.00

\*İstatistiksel anlamlılık için p değeri 0.05 (Cochran Q Testi)

oluştugu gösterilmiştir (10,15).

Milson ve ark. (8) 1982 yılında 2 mg/kg/gün dozda izotretinoin kullanan hastaları, Schirmer 1 testi ve FPZ ile değerlendirmiş ve bu parametrelerde anlamlı değişiklik olmadığını savunmuşlardır. Ensink ve ark. (11) 7 hastada 0.5-1 mg/kg/gün doz-larda, Egger ve ark.'da (9) 55 hastada izotretinoin kullanımı ile FPZ'da kısılma olduğunu, Schirmer 1 testinde ise anlamlı değişiklik saptanmadığını bildirmişlerdir. İzotretinoin verilen tavşanlarda lakrimal bez yapısının ve sekresyonunun değişmediği de gösterilmiştir (16). Çalışmamızda; Schirmer 1 testi ortalaması

**Tablo 5.** Çalışma süresince farklı zamanlarda saptanan FPZ kısılığının karşılaştırılması

		P değeri*
1. grup	Sağaltım öncesi - sağaltımın 3. ayı	0.001
2. grup	Sağaltım öncesi - sağaltımın 6. ayı	0.007
3. grup	Sağaltım öncesi - sağaltım kesildikten 1 ay sonra	0.317
4. grup	Sağaltımın 3. ayı - sağaltımın 6. ayı	1.000
5. grup	Sağaltımın 3. ayı - sağaltım kesildikten 1 ay sonra	0.002
6. grup	Sağaltımın 6. ayı - sağaltım kesildikten 1 ay sonra	0.007

\*İstatistiksel anlamlılık için p değeri 0.008 (Eşleştirilmiş Wilcoxon Testi)

sağaltım öncesi  $24.54 \pm 9.88$  mm iken sağaltımın 3. ayında  $20.87 \pm 11.48$  mm'ye inmiştir. Ancak önceki çalışmalarla uyumlu olarak çalışma süresince gözlenen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu bulgu izotretinoin kullanımı sırasında lakrimal bez fonksiyonlarında değişiklik olmadığı görüşünü desteklemektedir.

Çalışmamızda FPZ'nin ilaç kullanımı süresince anlamlı olarak azaldığı ve bu azalmanın kullanılan kümülatif dozla ilişkili olmadığı saptanmıştır. İlaç kullanımı kesildikten bir ay sonra FPZ kısalığı %3.6 oranında devam etmiş ve ilaç kullanımı öncesi ile istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu bulgu izotretinoin kullanımı sırasında gözyaşı stabilitesinin azaldığını göstermektedir. Bu azalma hem lipid salgılayan meibomian bezlerinde hem de müsin salgılayan goblet hücrelerinde fonksiyon bozukluğuna bağlı olabilir. Blefarokonjonktivit veya blefarit saptanan gözlerin hepsinde kornea boyanması veya FPZ kısalığı olduğu görülmüştür. Blefarokonjonktivit veya blefariti olan 22 gözün 14'ünde (%63.6) kornea boyanması, 8'inde de (%36.4) FPZ'nde kısalma saptanmış olması bu hastalarda gözyaşı film tabakasında etkilenen kısmın lipid tabaka olduğunu düşündürmektedir. Bununla beraber, kornea boyanması olan 26 gözün 12'sinde (%46.2), FPZ kısalığı olan 15 gözün 7'sinde (%46.7) blefarokonjonktivit veya blefarit saptanmamıştır. Bu da bu hastalarda müsin tabakada da etkilenme olabileceği sonucunu akla getirmektedir. Ancak çalışmamızda müsin salgılayan goblet hücreleri incelenmemiştir. Rismondo ve ark. (4) lakrimal bez sıvısında ve gözyaşında izotretinoin varlığını göstermişlerdir. Bu çalışmada kornea boyanmasının izotretinoinin kornea üzerindeki toksik etkisine bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Ancak olgularımızda kornea boyanmasının hep alt kadranda olması ilaca bağlı toksik etkinin lehine bir bulgu olarak gözükmemektedir.

Çalışmamızda epitel hasarının göstergesi olan kornea boyanması 3. ay kontrollerinde %54.3, 6. ay kontrollerinde %36.9 oranlarında bulunmuş ve çalışma öncesi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İlaç kesildikten bir ay sonra % 17.4 oranında devam etmiştir.

İzotretinoin kullanan hastalarda yanma, batma ve konjonktival hiperemi gibi kuru göz bulguları tanımlanmaktadır (9,17). Milson ve ark. (8) 0.1 mg/kg/gün dozunda gözle ilgili bir yan etki izlemedikleri halde, 1 mg/kg/gün dozunda ise hastalarının %20'sinde blefarokonjonktivit geliştiğini belirtmişlerdir. Oküler yan etkilerin kullanılan dozla ilişkili olmadığını bildiren çalışmacılar da bulunmaktadır (6,10). Çalışmamızda tüm hastalarda aynı dozda ilaç kullanılmış olması nedeni ile göz bulgularının ortaya çıktığı doz ile ilgili bir yorum yapılamamıştır. Bununla beraber yakınmaların varlığı, FPZ ve kornea boyanmasının 3. ve 6. ay arasında anlamlı fark göstermemiş olması, kullanılan kümülatif doz ile oküler yan etkilerin ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

İzotretinoin sağaltımında oluşan yan etkilerin ilaç kesildikten sonra tamamen ortadan kaybolduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte katarakt gelişimi gibi geçici olmayan yan etki de tanımlanmıştır (18). Çalışmamızda hastaların %20'sinde yanma, batma ve kuruluk hissi gibi yakınmaların, %17.4'ünde de kornea boyanmasının, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, ilaç kesildikten 1 ay sonra halen devam ediyor olması; izotretinoin kullanılan hastalarda sağaltım sonrası izlemin, oküler bulgular açısından daha uzun süreli devam ettirilmesi gerekliliğini düşündürmektedir.

#### **Teşekkür**

*Çalışmamızda elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde ve yorumlanmasında katkı sağlayan Doç. Dr. Okay Başak'a teşekkür ederiz.*

#### **KAYNAKLAR**

1. Peck GL, DiGiovanni JL. The retinoids. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. *Dermatology in general medicine*, 5th ed. New York: Mc Graw-Hill Inc, 1999: 2810-20.
2. Meigel WN. How safe is oral isotretinoin? *Dermatology* 1997; 195 Suppl 1: 22-8.
3. Odom RB, James WD, Berger TG. *Andrews' diseases of the skin*. Clinical dermatology. 9th ed, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000; 284-306.
4. Rismondo V, Ubels JL. Isotretinoin in lacrimal gland fluid and tears. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 416-20.
5. Zouboulis CC, Xia L, Akamatsu H, Seltmann H, Fritsch M, Hornemann S, Ruhl R, Chen W, Nau H, Orfanos CE. The human sebocyte culture model provides new insights into development and management of seborrhoea and acne. *Dermatology* 1998; 196: 21-31.

6. Goulden V, Layton AM, Cunliffe WJ. Long-term safety of isotretinoin as a treatment for acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1994; 131: 360-3.
7. Fraunfelder FT, LaBaico JM, Meyer SM. Adverse ocular reactions possibly associated with isotretinoin. *Am J Ophthalmol* 1985; 100: 534-7.
8. Milson J, Jones DH, King K, Cunliffe WJ. Ophthalmological effects of 13-cis-retinoic acid therapy for acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1982; 107: 491.
9. Egger SF, Huber-Spitzy V, Böhler K, Raff M, Scholda C, Barisani T, Vecsei VP. Ocular side effects associated 13-cis-retinoic acid therapy for acne vulgaris: clinical features, alterations of tearfilm and conjunctival flora. *Acta Ophthalmol Scand* 1995; 73: 355-7.
10. 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.
11. Ensink BW, van Voorst Vader. Ophthalmological side-effects of 13-cis-retinoid therapy. *Br J Dermatol* 1983; 108: 627-30.
12. Lemp MA. Diagnosis and treatment of tear deficiencies. In: Duane TD, Jaeger EA, eds. *Clinical ophthalmology*, Revised ed. 4th volume, 14th section. Philadelphia: Harper & Row Publishers, 1985: 1-10.
13. Nelson JD. Diagnosis of KCS. *Int Ophthalmol Clin* 1994; 34: 37-55.
14. Constad WH, Bhagat NB. Keratitis sicca and dry eye syndrome. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 1997; 17: 89-102.
15. 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.
16. Rismondo V, Ubels JL, Osgood TB. Tear secretion and lacrimal gland function of rabbits treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 280-5.
17. Erkin E, Gündüz K, Kayıkçioğlu Ö, Öztürkcan S, Güler C. Akne vulgaris tedavisinde kullanılan sistemik isotretinoinin okuler yan etkileri. *Türkderm* 2000; 34: 164-7.
18. Lerman S. Ocular side effects of accutane therapy. *Lens Eye Toxic res* 1992; 9: 429-38.