

Akne Vulgarisli Hastalarda Sistemik İzotretinoin Tedavisi Sırasında Doza Bağlı Gelişen Oküler Yan Etkilerin Karşılaştırılması

Comparison of Dose Related Ocular Side Effects During Systemic Isotretinoin Treatment in Acne Vulgaris Patient

Yusuf KOÇLUK,^a
Hatice KOÇLUK,^b
Oğuzhan SAYGILI,^c
Necmettin KIRTAK^b

^aGöz Hastalıkları Kliniği,
Dr. Ersin Arslan Devlet Hastanesi,
^bDeri ve Zührevi Hastalıkları AD,
^cGöz Hastalıkları AD,
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Gaziantep

Geliş Tarihi/Received: 29.06.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 29.11.2012

Bu çalışma, TOD 46. Ulusal Kongresi
(17-21 Ekim 2012, Antalya)'nde poster olarak
sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Yusuf KOÇLUK
Dr. Ersin Arslan Devlet Hastanesi,
Göz Hastalıkları Kliniği, Gaziantep,
TÜRKİYE/TURKEY
kocluk99@gmail.com

ÖZET Amaç: Bu çalışmada, düşük ve yüksek doz oral izotretinoin başlanan akne vulgaris hastalarında oküler yan etkilerin karşılaştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Akne vulgarisli 41 hastanın 20'sine 0,8 mg/kg/gün (yüksek doz, grup 1), 21'ine 0,5 mg/kg/gün (düşük doz, grup 2) dozunda oral izotretinoin başlandı. Hastaların; tedaviye başlanmadan (0. ay), tedavinin 1. ve 4. ayında ve tedavi sonlandırılmasından 1 ay sonra olmak üzere dört kez göz muayenesi ve tetkikleri yapılmıştır. Schirmer testi (ST) ve gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) ile olguların subjektif yakınmaları sorgulanarak kaydedildi. **Bulgular:** Yüksek doz grubunda tedavi sonrası dönemde başlangıca göre GKZ'de azalma devam ederken, düşük doz grubunda azalmanın düzeldiği tespit edilmiştir. Yüksek doz grubunda tedavi sonrası dönemde başlangıca göre ST' deki azalma devam ederken, düşük doz grubunda azalmanın 4. ay ve tedavi sonrası dönemde düzeldiği tespit edilmiştir. Grup 1'den 7, grup 2'den 3 olmak üzere toplam 10 hastada subjektif yakınmalar (yanma, batma, kaşıntı, fotofobi, yabancı cisim hissi) mevcuttu. **Sonuç:** Çalışmamızda düşük doz izotretinoin kullanımı ile oküler yan etkilerin azaltılabileceği gösterilmiştir. Fakat yüksek kullanımı ile şiddetlenen kuru göz semptomlarının suni gözyaşı tedavisi ile rahatlatıldığı ve tedavinin devam ettirilmesine katkı sağladığı tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İzotretinoin; istenmeyen etkiler; akne vulgaris

ABSTRACT Objective: The aim of this study was to compare the ocular side effects between low and high dose oral isotretinoin treatment for acne vulgaris. **Material and Methods:** Daily 0.8 mg/kg (high dose, group 1) isotretinoin was started in 20 of 41 patients with acne vulgaris and 0.5 mg/kg/day (Low dose, group 2) was started in 21 of 41 patients. Eye examinations and tests were performed for four times; at the initiation of the treatment (0 months), 1. and 4. month and 1 month after discontinuation of the treatment. Schirmer test (ST), tear break up time (BUT) and subjective complaints were noted. **Results:** Reduction at BUT in low-dose group were improved while reduction was continuing in the post-treatment period compared to baseline in high dose group. Decline at ST in the low dose group was improved at 4. month and post-treatment period while reduction in high-dose group was continuing after the treatment period compared with baseline. Subjective symptoms (burning, stinging, itching, photophobia, foreign body sensation) have been identified in 10 patients, 7 of group 1, 3 of group 2. **Conclusion:** In our study, it is shown that ocular side effects could be reduced with the use of low-dose isotretinoin. However, dry eye symptoms were aggravated with the use of high doses and it was determined that treatment with artificial tears was giving comfort and contributing to the continuation of the treatment.

Key Words: Isotretinoin; adverse effects; acne vulgaris

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2013;22(1):10-4

Izotretinoin, sistemik kullanılan bir retinoiddir ve akne patogenezinde rol oynayan birçok faktör üzerine etkilidir. Kullanıma girdiği ilk yıllarda şiddetli nodüloistik akne uygulanmış, son yıllarda uygun hasta

seçimi, doz ayarlaması ve hasta takipleri ile orta şiddetli olgularda da kullanılmaya başlanmıştır.¹ İzotretinoin gözde ciddi yan etkiler oluşturabilmektedir. Bunlardan en yaygını meibomian bez atrofiyle ilişkili kuru göz sendromu ve gözyaşı kırılma zamanı (GKZ)'nda düzensizliklerdir. Oluşan yan etkilerin dudaklarda kurumadan sonra en sık gözde ortaya çıktığı ve bunların da doza bağımlı olduğu düşünülmektedir.²

Bu çalışmada, düşük ve yüksek doz oral izotretinoin kullanan akne vulgaris hastalarında oküler yan etkilerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Dermatoloji polikliniğine başvuran orta ve şiddetli akne vulgarisli 41 hastanın 20'sine 0,8 mg/kg/gün (yüksek doz, grup 1), 21'ine 0,5 mg/kg/gün (düşük doz, grup 2) dozunda oral izotretinoin başlandı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve aydınlatılmış onam formları alınmıştır. Çalışmanın lokal etik kurul onayı alınmıştır. Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu veya ciddi sistemik hastalığı olanlar, depresyon ve benzeri psikiyatrik hastalar, sistemik ilaç kullanım öyküsü olanlar, herhangi bir göz hastalığı mevcut hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar oküler yan etkilerin değerlendirilmesi ve takibi için göz polikliniğine konsülte edildi. Tedavisi başlanmış bütün hastaların görme keskinliği, göz içi basınç ölçümü, biyomikroskop ile ön segment ve fundus muayenesi ayrıntılı olarak yapıldı. Renk hissi muayenesi ve diplopi testi yapıldı. Tüm olgularda, gözyaşı fonksiyonları Schirmer testi (ST) ve GKZ ile değerlendirildi. Olgular subjektif yakınmaları (yanma, batma, kaşıntı, sulanma, fotofobi, yabancı cisim hissi) sorgulanarak kaydedildi. ST için anestetik damla damlatılarak, standart Schirmer filtre kağıdı kullanıldı. İlk 5 mm'lik kısım katlanarak 1/3 alt dış konjonktival fornikse yerleştirildi, 5 dk sonra alındı ve ıslanma miktarı çentikli 5 mm'lik kısımdan itibaren ölçüldü. GKZ, floresein damlatılıp hastanın gözünü birkaç kez kırpmasından sonra, mavi ışık altında son göz kırpması ile ilk karanlık saha görülmesi arasındaki sürenin ölçülmesi ile bulundu. Floresein boyası damlatılarak olası korneal patolojiler değerlendirildi. Hastaların tedaviye başlanmadan (0. ay),

tedavinin 1. ve 4. ayında ve tedavi sonlandırılmasından 1 ay sonra olmak üzere dört kez göz muayene ve tetkikleri yapılmıştır. Tedaviye başlamadan yapılan muayenede ST ve GKZ normal altı olan ve kuru göz sendromu bulgu ve şikâyetleri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel yöntem: İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında Student t testi, farklı zamanlarda elde edilen ölçümlerin karşılaştırılmasında tekrarlanan ölçümlü varyans analizi kullanılmıştır. Tanıtıcı istatistiksel olarak ortalama \pm standart sapma değerleri verilmiştir. $P < 0,05$ istatistik anlamlı kabul edilmiştir. Analizler SPSS 11,5 for Windows programında yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamıza 20'si grup 1, 21'i grup 2'de olmak üzere 41 hasta alındı ve tamamı çalışmayı tamamladı. Grup 1'de ortalama $19,40 \pm 2,58$ yaşında olan hastaların 9'u kadın, 11'i erkekti. Grup 2'de ortalama $19,81 \pm 3,26$ yaşında olan hastaların 8'u kadın 13'i erkekti. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet bakımından anlamlı bir fark gözlenmedi ($P > 0,05$).

GKZ'de başlangıca (0. ay) göre azalma, grup 1 (yüksek doz)'de 1. ay, 4. ay ve tedavi sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0,05$). Fakat grup 2 (düşük doz)'de 1. ve 4. ay da anlamlı bulunurken, tedavi sonrası 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Yüksek doz grubunda tedavi sonrası dönemde başlangıca göre GKZ'de azalma devam ederken, düşük doz grubunda azalmanın düzeldiği tespit edilmiştir (Tablo 1, Şekil 1).

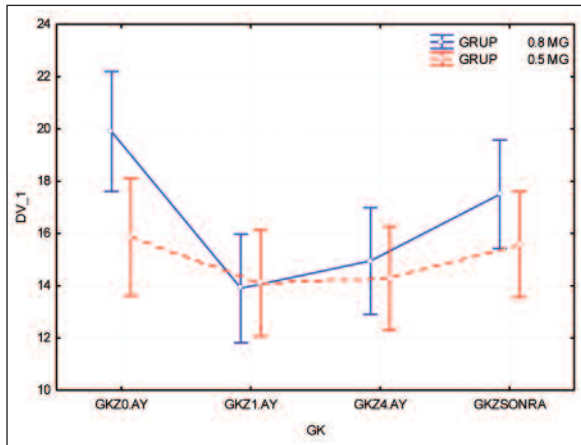
ST'deki başlangıca (0. ay) göre azalma grup 1 (yüksek doz)'de 1. ay, 4. ay ve tedavi sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0,05$). Fakat grup 2 (düşük doz)'de azalma 1. ayda anlamlı bulunurken, 4. ay ve tedavi sonrası 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P > 0,05$). Yüksek doz grubunda tedavi sonrası dönemde başlangıca göre ST'deki azalma devam ederken, düşük doz grubunda azalmanın 4. ay ve tedavi sonrası dönemde düzeldiği tespit edilmiştir (Tablo 2, Şekil 2).

Birinci ayda yapılan göz muayenesinde grup 1'de 4 hasta, grup 2'de 1 hastada olmak üzere top-

TABLO 1: GKZ'nin her iki grupta dağılımı.

| | Grup | Ortalama | | N |
|------------------------------------|--------|----------|-----------|----|
| | | (saniye) | Std. Dev. | |
| GKZ 0.ay | 0,8 MG | 19,90 | 4,541 | 20 |
| | 0,5 MG | 15,86 | 5,525 | 21 |
| GKZ 1.ay | 0,8 MG | 13,90 | 4,789 | 20 |
| | 0,5 MG | 14,10 | 4,403 | 21 |
| GKZ 4.ay | 0,8 MG | 14,95 | 4,639 | 20 |
| | 0,5 MG | 14,29 | 4,395 | 21 |
| GKZ Tedavi kesilmesi sonrası 1. ay | 0,8 MG | 17,50 | 4,571 | 20 |
| | 0,5 MG | 15,57 | 4,600 | 21 |

GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı.

**ŞEKİL 1:** GKZ'nin gruplar arası dağılımı.(Renkli hali için Bkz. <http://oftalmoloji.turkiyeklinikleri.com/>)

lam 5 hastada floresein ile boyamada punktat keratopati tespit edilmiştir. Korneal boyanma epitel defekti şeklinde ve kornea alt yarıda görülmüştür. Başta bu hastalar olmak üzere grup 1'den 7, grup 2'den 3 olmak üzere toplam 10 hastada subjektif yakınmalar (yanma, batma, kaşıntı, fotofobi, yabancı cisim hissi) tespit edilmiştir. Yakınmalar grup 1'deki hastalarda daha şiddetli gözlenmiştir. Yoğun suni gözyaşı ve düşük doz fluorometolon tedavisi ile hastaların bulgularında düzelme, şikâyetlerinde azalma olması nedeniyle tedavilerine devam edilip çalışmayı tamamlayabildikleri. Suni gözyaşı tedavisi çalışmanın sonuna kadar kullanılmıştır.

Her iki grupta da hiçbir hastada görme keskinliğinde azalma, renk hissinde bozulma, diplopi

ve başka ek oküler patoloji saptanmamıştır.

TARTIŞMA

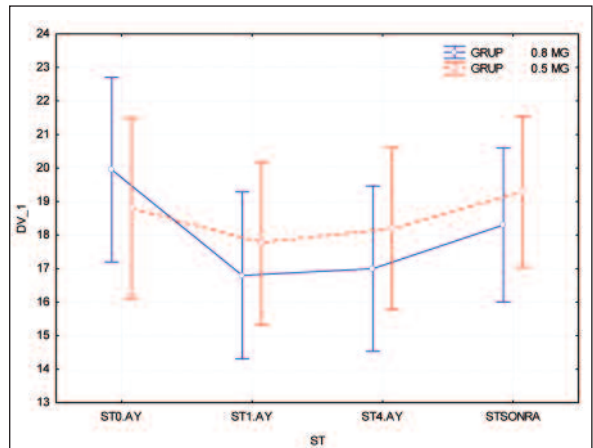
İzotretinoin, akne patogeneğinde rol oynayan tüm faktörlere etkili bir ajandır.³ Günümüzde akne tedavisinde en etkili ve en uzun süreli remisyon sağlayan ilaçtır.^{4,5} Özellikle skar bırakma potansiyeli olan ciddi akne formlarında veya diğer tedavilere yanıt vermeyen ve skar bırakabilecek orta şiddette akne formlarında uygun tedavi seçimidir.⁶ Uygulanması gereken total dozun 100-150 mg/kg arasında değiştiği ve 0,5 mg/kg/gün altındaki dozların erken dönemde nüklere yol açtığı bildirilmiştir.⁷

İzotretinoine bağlı gelişebilen oküler yan etkilerden sık olarak görülenler arasında anormal mei-

TABLO 2: ST'nin her iki grupta dağılımı.

| | Grup | Ortalama | | N |
|----------------------------------|--------|-------------|-----------|----|
| | | (milimetre) | Std. Dev. | |
| ST 0.ay | 0,8 MG | 19,95 | 6,168 | 20 |
| | 0,5 MG | 18,81 | 6,005 | 21 |
| ST 1.ay | 0,8 MG | 16,80 | 6,518 | 20 |
| | 0,5 MG | 17,76 | 4,323 | 21 |
| ST 4.ay | 0,8 MG | 17,00 | 6,383 | 20 |
| | 0,5 MG | 18,19 | 4,389 | 21 |
| ST Tedavi kesilmesi sonrası 1.ay | 0,8 MG | 18,30 | 5,814 | 20 |
| | 0,5 MG | 19,29 | 4,256 | 21 |

ST: Schirmer testi.

**ŞEKİL 2:** ST'nin gruplar arası dağılımı.(Renkli hali için Bkz. <http://oftalmoloji.turkiyeklinikleri.com/>)

bomian bez sekresyonu, blefarokonjonktivite ve kuru göz sayılabilir.^{2,8,9} İzotretinoine bağlı gelişebilen oküler yan etkiler arasında diplopi ve optik nörit de bildirilmiş olmakla birlikte, bu hastalıkların izotretinoin kullanımı ile doğrudan bir sebep-sonuç ilişkisi sonucunda oluştuğunu söylemek güçtür.² Bizim çalışmamız da renk hissi testinde herhangi bir bozukluk saptanmadı. Hiçbir hastada diplopi görülmedi. Sarı ve ark.nın 14 hastayı içeren çalışmada elde edilen verilere göre sistemik izotretinoin tedavisinin optik sinir fonksiyonları ve retina gangliyon hücrelerine olumsuz etkisi bulunmamıştır.¹⁰

Gökalp'ın yaptığı çalışmada, izotretinoin kullanımına bağlı göz, burun ve ağız mukozalarında kurumaya bağlı gözlerde batma hissi, burun kanaması ve ağız kuruması gibi semptomlar tespit etmiş.¹¹ Fraunfelder ve ark., izotretinoin kullanımına bağlı oküler yan etkileri sınıflamışlardır.² Başka bir çalışmada doza bağlı değişen oküler yan etkiler araştırılmış ve düşük doz kullanımı ile sistemik ve oküler yan etkilerin azaltılabileceği gösterilmiştir.⁸ Bizim çalışmamızda da yüksek doz kullanan grupta gözyaşı fonksiyonlarının test edildiği GKZ ve ST'deki azalmanın düşük doz grubuna göre biraz daha fazla olduğu saptandı. Subjektif yakınmalar yüksek doz grubunda daha fazla idi.

Sistemik izotretinoin kullanımı ile keratit, korneal ülser, korneal vaskülarizasyon, opasite gelişimi, herpes simpleks aktivasyonu, keratokonus gibi ciddi korneal patolojiler gelişebilmektedir.^{2,12,13}

Korneadaki punktata boyanma gözyaşı stabilitiesindeki bozulma ile olabildiği gibi izotretinoinin lakrimal bez sıvısında ve gözyaşındaki varlığı ile direkt korneal toksisite nedeniyle de oluşabileceği bildirilmiştir.¹⁴ Karaman ve ark.nın yaptığı çalışmada, izotretinoin kullanımında oluşan korneal patolojiler punktata epitel defekti şeklinde ve alt yarıda bulunmuştur.¹⁵ Bizim çalışmamızda görme keskinliğini azaltacak ciddi korneal patoloji saptanmamış ve korneal boyanma epitel defekti şeklinde ve kornea alt yarıda teşhis edilmiştir. Oluşan punktata lezyonlar suni gözyaşı tedavisi ile gerilemiştir.

Sistemik izotretinoin kullanımı sonucunda gelişen subkonjonktival hemorajili olgular bildirilmiştir.¹⁶ Çalışmamızda subkonjonktival hemorajiye rastlamadık.

Çalışmamızda; akne vulgarisli hastalarda düşük doz izotretinoin kullanımı ile oküler yan etkilerin azaltılabileceği gösterilmiştir. Fakat yüksek doz kullanımı ile şiddetlenen kuru göz semptomlarının suni gözyaşı tedavisi ile rahatlatıldığı ve tedavinin devam ettirilmesine katkı sağladığı tespit edilmiştir. Çalışmamızın sonucunda; dermatoloji kliniklerinde özellikle yüksek doz sistemik izotretinoin tedavisi alan akne vulgarisli hastalarda oküler yan etkilerin oluşabileceğini ve bu grup hastalarda yan etkilerden dolayı tedavinin kesilmemesini ve göz konsültasyonu sonucunda suni gözyaşı desteği ile tedavinin sürdürülebileceği vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR

- Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Disorders of the sebaceous glands. *Dermatology*. 2nd ed. Berlin: Springer Verlag; 2000. p.51-81.
- Fraunfelder FT, Fraunfelder FW, Edwards R. Ocular side effects possibly associated with isotretinoin usage. *Am J Ophthalmol* 2001; 132(3):299-305.
- Feldman S, Careccia RE, Barham KL, Hancock J. Diagnosis and treatment of acne. *Am Fam Physician* 2004;69(9):2123-30.
- Brecher AR, Orlov SJ. Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(2):171-82; quiz 183-6.
- Zane LT, Leyden WA, Marqueling AL, Manos MM. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol* 2006;142(8): 1016-22.
- Akman A, Durusoy C, Senturk M, Koc CK, Soyuturk D, Alpsoy E. Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study. *Arch Dermatol Res* 2007;299(10):467-73.
- Kaymak Y, Ilter N. The effectiveness of intermittent isotretinoin treatment in mild or moderate acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(10):1256-60.
- 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.

9. Karalezli A, Borazan M, Altınors DD, Dursun R, Kiyici H, Akova YA. Conjunctival impression cytology, ocular surface, and tear-film changes in patients treated with systemic isotretinoin. *Cornea* 2009;28(1):46-50.
10. Sarı A, Dinç E, Adıguzel U, Yıldırım Ö, Kaya Tİ. [Evaluation of optic nerve functions in patients treated with isotretinoin]. *Turk J Ophthalmol* 2010;40(1):1-3.
11. Gökalp H. [Isotretinoin side effects: Is effective acne treatment obstacle in state hospital?]. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2012; 22(1):1-7.
12. Weiss J, Degnan M, Leupold R, Lumpkin LR. Bilateral corneal opacities. Occurrence in a patient treated with oral isotretinoin. *Arch Dermatol* 1981;117(3):182-3.
13. Gold JA, Shupack JL, Nemec MA. Ocular side effects of the retinoids. *Int J Dermatol* 1989;28(4):218-25.
14. Rismondo V, Ubels JL. Isotretinoin in lacrimal gland fluid and tears. *Arch Ophthalmol* 1987; 105(3):416-20.
15. Karaman G, Kır E, Dayanır V, Özkan S, Şendur N, Şavk E. [The effects of oral isotretinoin therapy on ocular surface]. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2001;11(4):201-6.
16. Azurdia RM, Sharpe GR. Isotretinoin treatment for acne vulgaris and its cutaneous and ocular side-effects. *Br J Dermatol* 1999; 141(5):947.