

İzotretinoin Tedavisi Alan Hastalarda Optik Sinir Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Optic Nerve Functions in Patients Treated with Isotretinoin

Ayça Sarı, Erdem Dinç, Ufuk Adıgüzel, Özlem Yıldırım, Tamer İrfan Kaya*

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin

*Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Özet

Amaç: Hücrelerin büyüme ve farklılaşmasında etkili olan sentetik retinoidlerden biri olan izotretinoinin sistemik kullanımı farklı sistemlerde yan etkilere neden olabilmektedir. Bu çalışmada oral izotretinoin tedavisi alan hastaların optik sinir fonksiyonlarının klinik muayene ve görme alanı ile incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Nodülokistik akne nedeniyle oral izotretinoin tedavisi başlanan 14 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastalara tam bir göz muayenesi ve Humphrey 30,2 eşik testi ile görme alanı değerlendirmesi yapıldı. İlk değerlendirme bulguları normal olan hastalara 0,5-1 mg/kg/gün oral izotretinoin tedavisi başlandı ve tedavinin sonlandırılması planlandığında tüm değerlendirmeler tekrar edildi.

Sonuçlar: Ortalama 22,07±3,5 yaşında olan hastaların 9'u kadın, 5'i erkekti. Hastaların 3'üne 1mg/kg/gün, 11'ine 0,5 mg/kg/gün dozunda başlanan oral izotretinoin ortalama 5,5±1,34 ay süre ile kullanıldı. Başlangıç ve tedavi sonunda yapılan muayenede tüm hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri tam, direkt ve indirekt ışık refleksleri doğal, Ishihara kartları ile değerlendirilen renkli görmeleri normal, ön ve arka muayeneleri doğaldı. Görme alanı değerlendirmelerinde ortalama sapma (MD) ve patern standard sapma (PSD) değerlerinde tedavi öncesi ve sonrasında değişiklik görülmedi ancak patern deviasyon olasılık haritasındaki <%2 ve <%1'lik olasılık değerlerine sahip noktalarda tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma kaydedildi.

Tartışma: Azalmış karanlık adaptasyonu, psödotümör serebri, optik sinir ödemi ve baş ağrısı gibi yan etkiler sistemik izotretinoinin nörotoksititeye neden olabileceğini göstermektedir. Bu çalışmada elde edilen verilere göre sistemik izotretinoin tedavisinin optik sinir fonksiyonları ve retina gangliyon hücrelerine olumsuz etkisi bulunmamaktadır. Ancak bu fonksiyonların daha fazla sayıda hastada, erken dönem hasarın belirlenmesini sağlayan kısa dalga boyu akromatik perimetri (SWAP) veya frekans çiftleme perimetrisi (FDT) gibi incelemelerle değerlendirilmesinin daha uygun olacağını düşünümüyoruz. (TOD Dergisi 2010; 40: 1-3)

Anahtar Kelimeler: İzotretinoin, yan etki, optik sinir, görme alanı

Summary

Purpose: Systemic administration of isotretinoin, one of the synthetic retinoids having effect on cell growth and differentiation, might have side effects on different systems. In this study, we aimed to evaluate optic nerve functions in patients treated with oral isotretinoin both clinically and with visual field tests.

Material and Method: Fourteen patients planned to be treated with oral isotretinoin for nodulocystic acne were enrolled in this study. All patients underwent a complete ophthalmologic examination and an automated threshold perimetry with Humphrey 30.2 test for visual field assessment. Patients with normal findings at initial examination were prescribed 0.5-1 mg/kg oral isotretinoin and all examinations were repeated before cessation of the treatment.

Results: Nine female and 5 male patients had a mean age of 22.07±3.5 years. The dose of oral isotretinoin was 1 mg/kg/day for 3 patients and 0.5 mg/kg/day for 11 patients, which was continued for 5.5±1.34 months. All patients had a best corrected visual acuity of 10/10, and direct and indirect light reflexes, color vision tests with Ishihara plates, anterior and posterior segment findings were normal at both the initial and follow-up examinations. Although mean deviation (MD) and pattern standard deviation (PSD) values did not show any difference in the first and last visual field tests, in pattern deviation probability maps, the probability points <%2 and <%1 had a statistically significant decrease at the end of the treatment.

Discussion: Side effects as decreased dark adaptation, pseudotumor cerebri, optic nerve edema, and headache indicate that systemic isotretinoin treatment may cause neurotoxicity. In this study, we did not find any adverse effects of systemic isotretinoin treatment on optic nerve functions and retinal ganglion cells. Nevertheless, we think that the assessment of these functions in a larger patient group and with tests like SWAP or FDT for early detection of visual field loss would be more appropriate. (TOD Journal 2010; 40: 1-3)

Key Words: Isotretinoin, side effect, optic nerve, visual field

Giriş

İzotretinoin şiddetli akne ve benzeri cilt hastalıklarında sıkça kullanılan bir retinoiddir (1). Hücrelerin büyüme ve farklılaşmasında etkili olan sentetik retinoidlerin sistemik kullanımı mukokutanöz, gastrointestinal, nöromusküler ve oküler yan etkilere neden olabilmektedir (1). Oluşan yan etkilerin en sık gözde ortaya çıktığı ve bunların da doza bağımlı olduğu düşünülmektedir (2). Bu çalışmada oral izotretinoin tedavisi başlanan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonlandırıldığında optik sinir fonksiyonlarının klinik muayene ve görme alanı ile incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmanın yapılabilmesi için Üniversite etik kurulundan onay alınmıştır. Nodülökistik akne nedeniyle oral izotretinoin tedavisi başlanması planlanan bütün hastalardan ayrıntılı hikaye alındı ve tam göz muayenesi (görme keskinliği, applanasyon tonometresi ile göz içi basıncı ölçümü, Ishiara kartları ile renkli görme değerlendirmesi, direkt ve indirekt ışık reaksiyonları, fundus muayenesi) yapıldı. Herhangi bir nörolojik veya vasküler hastalık öyküsü, diyabetes mellitus, 40 yaşın üstünde, sistemik kortikosteroid kullanan, herhangi bir göz hastalığı olan hastalar çalışma dışında tutuldu. Çalışmaya dahil edilen hastalara Humphrey 30,2 eşik testi (Humphrey Field Analyzer, Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin-CA, USA) ile görme alanı değerlendirildi. İlk değerlendirme bulgularının tümü normal olan ve 0,5-1 mg/kg/gün oral izotretinoin tedavisi başlanan 17 hastadan tedavisi 3 aydan kısa sürede kesilenler çalışmadan çıkarıldıktan sonra, kalan 14 hastanın tedavisinin sonlandırılması planlandığında tüm muayene ve değerlendirmeler tekrar edildi.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 11.5 programı ile yapıldı ve verilerin analizi için bağımlı gruplar arası t-testi kullanıldı. P değeri 0,05'den küçük olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Ortalama 22,07±3,5 yaşında olan hastaların 9'u kadın, 5'i erkekti. Hastaların 3'üne 1 mg/kg/gün, 11'ine 0,5 mg/kg/gün dozunda başlanan oral izotretinoin, ortalama 5,5±1,34 (3-8) ay süre ile kullanılmıştı. Tüm hastaların ilk değerlendirmelerinde en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri her 2 gözde tamdı. Dört hastada tedavi başlangıcında da mevcut olan kompoze myopik astigmatizma değerleri (ortalama sferik ekivalan -1,50 D), tedavi sonunda da aynı bulunurken, diğer 10 hastanın emetropik bulunan refraksiyon değerlerinde bir değişiklik görülmedi. Göz içi basınç değerleri 12±1,2 mmHg (applanasyon tonometresi ile), direkt ve indirekt ışık refleksi doğa, Ishiara kartları ile değerlendirilen renkli görmeleri normal ve fundus muayeneleri doğa olarak kayıt edilmişti. Tedavi sonunda yapılan kontrol muayenesinde bu parametrelerin tümü yine normal olarak değerlendirildi.

Başlangıç ve kontrol görme alanı değerlendirmelerinde ortalama sapma (MD) ve patern standard deviasyon (PSD) değerleri ile patern deviasyon haritasındaki olasılık değerleri Tablo 1'de özetlenmektedir. Hastaların tümünde tedavi öncesi ve sonrasındaki görme alanı güvenilirlik indisleri benzer olup, hata payı tümünde %5'den küçüktü. Bu verilere göre hastaların hiçbirinde MD ve PSD değerlerinde tedavi öncesi ile sonrasında bir değişiklik görülmedi ancak patern deviasyon haritasındaki <%2 ve <%1'lik olasılık değerlerine sahip noktalarda tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma kaydedildi. Bununla birlikte <%0,5 ve <%5'lik olasılık değerindeki noktalarda tedavi öncesi ve sonrasında bir fark bulunamadı.

Tartışma

Günümüzde pek çok dermatolojik hastalıkta ve bazı kanser tiplerinde sıkça kullanılan sentetik retinoidler, A vitamini benzer fonksiyonel özellikler taşımaktadır (1). Retinoidlerin sinir dokusunun gelişim ve farklılaşmasında etkili olduğu in vivo ve in vitro olarak gösterilmiştir (3). Retinoidler bu etkilerin dışında immünmodulator, tümör dokusunun büyümesi ve hücrelerin malignite potansiyellerini etkileyici özelliklere de sahiptir (1).

Tablo 1. Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların MD, PSD ve patern deviasyon haritası olasılık noktalarının ortalaması

		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
MD		-0,85±1,31	-0,35±1,01	0,077
PSD		2,18±0,63	1,95±0,63	0,072
Patern deviasyon haritası olasılık noktaları	<5%	3,61±2,2	2,89±1,54	0,052
	<2%	1,96±1,64	1,11±1,03	0,006*
	<1%	1,36±1,42	0,61±0,78	0,003*
	<0,5%	0,68±0,86	0,39±0,78	0,073

MD: ortalama sapma, PSD: patern standard sapma, *istatistiksel olarak anlamlı

İzotretinoin'e bağlı gelişebilen oküler yan etkilerden "mutlak" olarak görülenler anormal meibomian bez sekresyonu, blefarokonjonktivit ve kuru gözdür (4-6). Azalmış karanlık adaptasyonu ve gece körlüğü de bildirilen yan etkilerdendir (7-9). Optik sinir ödemi gelişmesi, retinoik asitten kaynaklandığı düşünülen psödotümör serebri sonucunda gelişmektedir (10,11). Ayrıca başağrısı, disulfiram benzeri reaksiyon, iştme azlığı ve okülojirik kriz gibi nörolojik yan etkilere neden olması (9), retinoidlerin SSS üzerinde nörotoksititeye neden olabileceğini göstermektedir. İzotretinoin'e bağlı gelişebilen "olası" 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 (4). Ancak izotretinoine bağlı işitsel beyin sapı fonksiyonlarındaki subklinik değişiklikler, optik sinir üzerindeki etkilerden farklı olarak, ilacın sinaptik aralıkta ileti veya fonksiyon defekti yapması ile açıklanmaktadır (10,12). Periferik duyu ve/veya motor nöropati gelişimi ile ilgili olarak ise farklı çalışmalar bulunmaktadır (13,14).

Perimetri retina gangliyon hücreleri ve dolayısıyla optik sinir lifi ve optik sinir başındaki defektleri gösteren bir inceleme yöntemidir. Optik sinir fonksiyonları ve santral 30 derecelik görme alanı ile hastaların değerlendirildiği bu çalışmada hiçbir hastada bu parametrelerde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Ancak kullandığımız standard akromatik perimetri (SAP) ile sinir lifi ve gangliyon hücre kayıplarının gösterilebilmesi için retina sinir liflerinin yaklaşık %40'ının hasarlanması gereklidir (15). Bu nedenle erken dönem hasarın belirlenebilmesi için kısa dalga boyu akromatik perimetri (SWAP) veya frekans çiftleme perimetrisi (FDT) daha uygun seçenekler olarak kabul edilmektedir (15). Tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirilen patem deviasyon haritasındaki <1 ve <2'lik olasılık değerlerine sahip noktalara ait istatistiksel farkın, her 2 değerlendirilmenin de güvenilir olmasına karşın, hastaların testi öğrenme etkisiyle ortaya çıktığını düşünmekteyiz.

Literatürde sistemik izotretinoin kullanımının optik sinir fonksiyonları üzerine etkilerini değerlendiren detaylı bir çalışma bulunmamakla birlikte, 2008 yılında Aydoğan ve arkadaşları, görsel uyarılmış potansiyel (GUP) ile değerlendirdikleri izotretinoin kullanan 32 hastanın 6'sında P100 latansında gecikme olduğunu belirtmiştir (16). Dinç de yüksek doz oral izotretinoin kullanımı sırasında optik atrofi geliştiği gözlenen bir hastayı rapor etmiştir (17). Tüm bu veriler oral izotretinoin kullanımının santral sinir sistemini etkilemesinin bulguları olarak yorumlanabilir. Bu çalışmada ise elde edilen verilere göre sistemik izotretinoin tedavisinin optik sinir fonksiyonları ve retina gangliyon hücrelerine olumsuz etkisi bulunmamaktadır. Ancak bu fonksiyonların daha fazla sayıda hastada, erken dönem hasarın belirlenmesini kolaylaştıran SWAP veya FDT gibi yöntemlerle değerlendirilmesi daha uygun olacaktır.

Kaynaklar

1. Ellis CN, Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:S150-7. (Abstract) / (PDF)
2. Santaella RM, Fraunfelder FW. Ocular adverse effects associated with systemic medications. *Drugs.* 2007;67:75-93. (Abstract)
3. McCaffery P, Drager UC. Regulation of retinoid signaling in the embryonic nervous system: a master differentiation factor. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2000;11:233-49. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
4. Fraunfelder FT, Fraunfelder FW, Edwards R. Ocular side effects possibly associated with isotretinoin usage. *Am J Ophthalmol.* 2001;132:299-305. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
5. Cumurcu T, Sezer E, Kilic R, Bulut Y. Comparison of dose-related ocular side effects during systemic isotretinoin administration. *Eur J Ophthalmol.* 2009;19:196-200. (Abstract) / (Full Text)
6. Karalezli A, Borazan M, Altınors DD, Dursun R, Kıyıcı H, Akova YA. Conjunctival impression cytology, ocular surface and tear-film changes in patients treated with systemic isotretinoin. *Cornea.* 2009;28:46-50. (Abstract)
7. Weleber RG, Denman ST, Hanifin JM, Cunningham WJ. Abnormal retinal function associated with isotretinoin therapy for acne. *Arch Ophthalmol.* 1986;104:831-7. (Abstract) / (PDF)
8. Welsh BM, Smith AL, Elder JE, Varigos GA. Night blindness precipitated by isotretinoin in the setting of hypovitaminosis A. *Australasian J Dermatol.* 1999;40:208-10. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
9. Mollan SP, Woodcock M, Siddiqi R, Huntbach J, Good P, Scott RAH. Does use of isotretinoin rule out a career in flying? *Br J Ophthalmol.* 2006;90:957-9. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
10. Bigby M, Stern RS. Adverse reaction to isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 1988;18:543-52. (Abstract)
11. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Corbett JJ. Isotretinoin-associated intracranial hypertension. *Ophthalmology.* 2004;111:1248-50. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
12. Nikiforidis G, Tsambaos D, Karamitsos D, Koutsojannis C, Georgiou S. Effects of oral isotretinoin on human auditory brainstem response. *Dermatology.* 1994;189:62-4. (Abstract) / (PDF)
13. Aydoğan K, Karlı N. Effects of oral isotretinoin therapy on peripheral nerve functions: a preliminary study. *Clin Exp Dermatol.* 2006;32:81-4. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
14. Chroni E, Pasmatzis E, Monastirli A, Georgiou S, Katsoulas G, Polychronopoulos P, Tsambaos D. Short-term oral isotretinoin therapy does not cause clinical or subclinical peripheral neuropathy. *J Dermatol Treatment.* 2006;17:6-8. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
15. Ateş H, Uğurlu Ş, Özcan A, Özdemir N. Glökom. In: Aydın P, editör. *Görme Alanı El Kitabı.* İstanbul: Aksu Basım Yayın; 2005:115-31. (Abstract)
16. Aydoğan K, Turan OF, Onart S, Yazıcı B, Karadoğan SK, Tokgöz N. Neurological and neurophysiological effects of oral isotretinoin: a prospective investigation using auditory and visual evoked potentials. *Eur J Dermatol.* 2008;18:642-6. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
17. Dinç UA, Öncel B, Görgün E, Yenerel M, Başar D. Akne vulgaris tedavisi için isotretinoin alan bir olguda gelişen çift taraflı optik sinir atrofi. *T Oft Gaz.* 2009;39:60-3. (Abstract)