



**T.C.**

**SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SİSTEMİK İZOTRETİNOİN TEDAVİSİ ALAN AKNE VULGARİS  
HASTALARINDA RETİNA, KOROID VE OKÜLER YÜZEYİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Tuğba SADIÇ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak hazırlanmıştır**

**SIVAS**

**2020**

**T.C.**  
**SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SİSTEMİK İZOTRETİNOİN TEDAVİSİ ALAN AKNE VULGARİS  
HASTALARINDA RETİNA, KOROİD VE OKULER YÜZEYİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Araş. Gör. Dr. Tuğba SADIÇ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak hazırlanmıştır**

**Prof. Dr. Haydar ERDOĞAN**  
**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**SİVAS**

**2020**

Bu tez Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilen "Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi'ne" göre hazırlanmıştır.



## ONAY SAYFASI

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Prof. Dr. Haydar ERDOĞAN

Doç. Dr. Ayşe VURAL ÖZEÇ

Doç. Dr. Helin DENİZ DEMİR

Bu tez, .....tarih ve .....sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Tarih:

Prof. Dr. İlhan ÇETİN

Tıp Fakültesi Dekanı

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım ve tezimin konu seçiminden itibaren her aşamasında yardım eden tez hocam Prof. Dr. Haydar ERDOĞAN'a,

Uzmanlık eğitimime sayısız katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr. M. İlker TOKER, Doç. Dr. Ayşe VURAL ÖZEÇ, Doç. Dr. Ayhan DURSUN'a, Desteğini esirgemeyen, beraber aynı yolda yürüdüğümüz sevgili hekim arkadaşlarıma,

Tezim ile ilgili istatistik çalışmalarında bana yardım eden Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ziyet ÇINAR'a

Eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm teknisyen, hemőire ve personel arkadaşlarıma,

Her zaman koşulsuz yanımda olan ve bana sonsuz destek sağlayan sevgili annem, babam, kardeőlerim ve eőime,

Tezimde çok büyük destekleri olan sevgili Dermatoloji Anabilim Dalı asistanları őeyma YAZICI, Feyza FERAH, Göknur DEMİRAN'a teşekkür ederim.

Tuğba SADIÇ

## ÖZET

### SİSTEMİK İZOTRETİNOİN TEDAVİSİ ALAN AKNE VULGARİS HASTALARINDA RETİNA, KOROID VE OKÜLER YÜZEYİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Amaç:** Sistemik izotretinoin tedavisi alan akne vulgaris hastalarında tedavinin; koroid kalınlığı, retina sinir lifi tabakası kalınlığı (RSLT), santral kornea kalınlığı (SKK), kornea topografisi, aneztezili Schirmer testi (AST), gözyaşı filmi kırılma zamanı (GKZ) testi üzerindeki etkileri araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** 11 Mart 2019 ile 18 Ekim 2019 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, 18-28 yaş aralığında olan izotretinoin başlanan 30 gönüllü sistemik akne vulgaris hastasının 60 gözü çalışmaya alındı. Tüm gönüllülere ilacı kullanmaya başlarken, kullanmaya devam ederken 1. ve 5. ayda olmak üzere 3 kez en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, göz içi basıncı, kırma kusurları, ön segment ve fundus muayenesini içeren ayrıntılı göz muayenesi yapıldıktan sonra sırayla SKK, kornea topografisi ve Optik Koherens Tomografi (OKT) çekildi. OKT'de RSLT ve koroid kalınlığı ölçüldü. Sonrasında GKZ testi ve AST yapıldı.

Tedavi öncesi ve sonrasında elde edilen veriler istatistiksel olarak analiz edildi.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması  $20.90 \pm 2.71$  yıl (18-28) olup, 7'si (%23.3) erkek, 23'ü (%76.7) kadındı. Üç kontrolde tekrarlayan ölçümler karşılaştırıldığında; SKK değerinde, koroid kalınlığında, RSLT'de, topografik ölçümle elde edilen ortalama simüle keratometri (simK) değerinde, AST'de kontroller arası farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ( $p > 0.05$ ). Kontrollere ilişkin GKZ ölçümleri ikişerli olarak karşılaştırıldığında, her kontrolde GKZ değeri düşmüş olup, birinci ile üçüncü kontrol, birinci ile ikinci kontrol, ikinci ile üçüncü kontrol arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada; sistemik izotretinoin tedavisinin; koroid kalınlığını, RSLT'yi, ortalama sim K değerini, AST değerini etkilemediği ancak GKZ değerini düşürdüğü sonucuna ulaşılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Schirmer, meibomian, kuru göz, santral kornea kalınlığı



## ABSTRACT

### EVALUATION OF RETINA, CHOROID AND OCULAR SURFACE IN ACNE VULGARIS PATIENTS RECEIVED WITH SYSTEMIC ISOTRETINOIN TREATMENT

**Aim:** Acne vulgaris patients receiving systemic isotretinoin therapy; To investigate the effects on choroidal thickness, retinal nerve fiber layer thickness (RNFL), central corneal thickness (CCT), corneal topography, anesthesia schirmer test (AST), tear film break time (BUT) test.

**Materials and Methods:** Sixty eyes of 30 volunteers with systemic isotretinoin, aged 18-28 years, who applied to Cumhuriyet University Medical Faculty Dermatology Polyclinic between 11 March 2019 and 18 October 2019 were included in the study. All volunteers started using the drug and continued to use it 3 times; CCT, corneal topography, and Optical Coherence Tomography (OCT) were performed after detailed eye examination including best corrected visual acuity, eye pressure, refraction defects, anterior segment and fundus examination. RNFL and choroidal thickness were measured in OCT. The BUT test and the AST were performed.

The data obtained before and after treatment were analyzed statistically.

**Findings:** The minimum age of the patients was 18 and the maximum age was 28, and the mean age was  $20,90 \pm 2,71$ . Seven (23.3%) of the patients were male and 23 (76,7%) were female. Repeated measurements in the three controls were compared; CCT, the mean simulated keratometry (simK) obtained by topographic measurement in the RNFL at the choroidal thickness measured at five different points, the difference between controls was not significant ( $p > 0,05$ ). When the BUT measurements of the controls were compared in pairs, the difference between the first and third controls, the first and second controls, and the second and third controls were significant ( $p < 0,05$ ). The BUT value decreased with each control.

**Results:** In this study; treatment of systemic isotretinoin; It did not affect choroidal thickness, RNFL, mean sim K value, AST value but decreased BUT value.



**Keywords:** Schirmer, meibomian, dry eye, central corneal thickness



## İÇİNDEKİLER

<b>SİSTEMİK İZOTRETİNOİN TEDAVİSİ ALAN AKNE VULGARİS HASTALARINDA RETİNA, KOROID VE OKÜLER YÜZEYİN DEĞERLENDİRİLMESİ .....</b>	<b>i</b>
<b>SİSTEMİK İZOTRETİNOİN TEDAVİSİ ALAN AKNE VULGARİS HASTALARINDA RETİNA, KOROID VE OKÜLER YÜZEYİN DEĞERLENDİRİLMESİ .....</b>	<b>ii</b>
<b>ONAY SAYFASI.....</b>	<b>i</b>
<b>TEŞEKKÜR .....</b>	<b>ii</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>iii</b>
<b>SİSTEMİK İZOTRETİNOİN TEDAVİSİ ALAN AKNE VULGARİS HASTALARINDA RETİNA, KOROID VE OKÜLER YÜZEYİN DEĞERLENDİRİLMESİ .....</b>	<b>iii</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER .....</b>	<b>viii</b>
<b>KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ .....</b>	<b>x</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ .....</b>	<b>xii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ .....</b>	<b>xiii</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1. Akne Vulgaris .....</b>	<b>3</b>
<b>2.2. İzotretinoin.....</b>	<b>3</b>
<b>2.3. Koroid.....</b>	<b>5</b>
<b>2.3.1. Koroid Anatomisi ve Fizyolojisi.....</b>	<b>5</b>
<b>2.4. Retina.....</b>	<b>5</b>
<b>2.4.1. Anatomi .....</b>	<b>5</b>
<b>2.5. Retina Sinir Lifi Tabakası .....</b>	<b>6</b>
<b>2.5.1. Anatomi .....</b>	<b>6</b>
<b>2.6. Optik Koherens Tomografi .....</b>	<b>8</b>
<b>2.6.1. Koroidal Görüntüleme de OKT Cihazı Kullanımı .....</b>	<b>9</b>

2.6.2. Sağlıklı Bireylerde Koroid Kalınlığı.....	10
2.6.3. OKT ile RSLT Kalınlığının Ölçülmesi .....	11
2.7. Kornea .....	11
2.8. Gözyaşı .....	13
2.8.1. Gözyaşı Bezleri .....	13
2.8.1.1. Glandula Lakrimalis .....	13
2.8.1.2. Yardımcı Gözyaşı Bezleri (Krause ve Wolfring).....	13
2.8.2. Gözyaşı Film Tabakası .....	14
2.8.2.1. Müsin Tabaka.....	15
2.8.2.2. Aköz Tabaka.....	15
2.8.2.3. Lipid Tabaka .....	15
2.9. Kuru Göz .....	16
2.9.1. Kuru Göz Tanısında Kullanılan Yöntemler .....	17
2.9.1.1. Schirmer Testi .....	18
2.9.1.2. Floresein ile Gözyaşı Kırılma Zamanı.....	18
2.10. Korneal Topografi.....	19
2.10.1. Placido Disk Görüntüleme Sistemleri .....	19
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
4. BULGULAR .....	21
5. TARTIŞMA .....	23
6. SONUÇLAR .....	37
7. KAYNAKLAR .....	38

## KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ

<b>RSLT:</b>	Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı
<b>SKK:</b>	Santral Kornea Kalınlığı
<b>AST:</b>	Aneztezili Schirmer testi
<b>GKZ:</b>	Gözyaşı Filmi Kırılma Zamanı
<b>OKT:</b>	Optik Kohorens Tomografi
<b>DNA:</b>	Deoksiribonkleik Asit
<b>μ:</b>	Mikron
<b>μm:</b>	Mikrometre
<b>RPE:</b>	Retina Pigment Epiteli
<b>mm:</b>	Milimetre
<b>nm:</b>	Nanometre
<b>μm:</b>	Mikrometre
<b>EDI:</b>	Enhanced depth imaging
<b>HD-OKT:</b>	High-Domain Optik Koherens Tomografi
<b>SD-OKT:</b>	Spectral-Domain Optik Koherens Tomografi
<b>D:</b>	Diyoptri
<b>CV:</b>	Coefficient of variation
<b>μl:</b>	mikrolitre
<b>IgA:</b>	İmmünglobulin
<b>NEI:</b>	National Eye Institute
<b>DEWS:</b>	Dry Eye Workshop
<b>Sim K:</b>	Simulated Keratometry
<b>SAI:</b>	Surface asymmetry index

<b>SPSS:</b>	Statistical Package for the Social Sciences
<b>YBMD:</b>	Yaş a Bağlı Makula Dejenerasyonu
<b>PGI2:</b>	Prostaglandin I2
<b>DM:</b>	Diyabetes Mellitus
<b>HT:</b>	Hipertansiyon
<b>SFKK:</b>	Subfoveal Koroidal Kalınlık



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: RSLT'nin şematik görünümü .....	6
Şekil 2.2: Retina sinir liflerinin anatomik dağılımı .....	7
Şekil 2.3: Foveadan geçen standart ve EDİ OKT görüntüleri .....	10
Şekil 2.4: Kornea tabakaları .....	12
Şekil 2.5: Gözyaşı film tabakası .....	15



## TABLÖLAR DİZİNİ

**Tablo 4.1:** Sistemik izotretinoin kullanan hastalarda tedaviye başlamadan önce, başladıktan 1 ay sonra ve 5 ay sonra ortalama koroid kalınlıkları.....21

**Tablo 4.2:** Sistemik izotretinoin kullanan hastalarda tedaviye başlamadan önce, başladıktan 1 ay sonra ve 5 ay sonraki ortalama RSLT değerleri..... 22

**Tablo 4.3:** Sistemik izotretinoin kullanan hastalarda tedaviye başlamadan önce, başladıktan 1 ay sonra ve 5 ay sonra ortalama SKK ve sim K değerleri. .... 23

**Tablo 4.4:** Sistemik izotretinoin kullanan hastalarda tedaviye başlamadan önce, başladıktan 1 ay sonra ve 5 ay sonra ortalama AST ve GKZ değerleri..... 23



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akne vulgaris yağ bezi ile ilişkili kıl foliküllerini içeren pilosebace biriminin kronik inflamatuvar hastalığıdır. Aknenin oluş mekanizmasında rol oynayan faktörler; sebace bezlerin aktivitesinin androjene bağlı uyarılması, folliküllerin tıkanmasına bağlı anormal keratinizasyon, follikül içerisinde *Propionibacterium acnes*'in çoğalması ve inflamasyondur. Akne tedavisinde topikal retinoidler, topikal antimikrobiyal ajanlar, oral antibiyotikler, hormonal tedavi ve sistemik izotretinoin kullanılmaktadır (1).

İzotretinoin (13-cis-retinoik asit), 1982'de şiddetli akne tedavisinde kullanım için FDA tarafından onaylanan, şiddetli rekonstrüktif nodüler akne ve diğer çeşitli cilt hastalıklarının tedavisi için kullanılan ilaçtır. İzotretinoin yağ bezi epitel hücrelerinin büyümesini, gelişimini ve lipid üretimini önemli ölçüde azaltır. İzotretinoin ayrıca şiddetli nodüler akne tedavisinde ilk tedavi yöntemidir (2).

Oral izotretinoin etkili bir tedavidir ancak çok çeşitli yan etkileri vardır. Bu yan etkiler mukokütanöz dokular, karaciğer, göz, deri, gastrointestinal sistem, kas iskelet sistemi ve nörolojik sistemde görülebilmektedir (3).

İzotretinoin tedavisinde; gözün hem ön segmenti hem de arka segmenti ile ilgili oküler yan etkiler bildirilmektedir (2,4,5). Santral ve periferik sinir sisteminde sistemik izotretinoin tedavisinin; baş ağrısı, psödotümör serebri ve özellikle duyuusal sinirleri içeren periferik sinir disfonksiyonu gibi çeşitli yan etkileri görülmektedir (6,7). Sinir sistemi fonksiyonunu etkileyebileceğini gösteren birkaç olası mekanizma vardır. Bu ilacın RSLT'ye etkilerini araştıran çalışmalar mevcuttur (8-10).

Koroid tabakası, retina ve sklera arasında bulunan vasküler tabakadır. Koroid tabakası; besinlerin, oksijenin, retinaya taşınmasından ve göz içindeki sıcaklığın düzenlenmesinden sorumludur (11). Pek çok oküler patoloji ve ilaç doğrudan ve dolaylı olarak gözdeki koroid tabakasını etkiler. Oral izotretinoin alan hastalarda peripapiller koroid tabakasının değerlendirilmesi, oküler sinir sistemini içeren oküler yan etkilerin patofizyolojisinin açıklanmasında yardımcı olabilir (12-13).

OKT; retina, koroid ve optik diskin kesitsel ve yüksek çözünürlüklü görüntülenmesini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Bu görüntüleme yöntemi retina ve optik sinir hastalıklarının tanı ve takibinde sıklıkla kullanılmaktadır (14-15).



Meibomian bezleri lipit ve protein karışımı salgı salgılar. Bu salgı; kornea için net bir optik yüzey sağlar, bakteriyel kolonizasyonu engeller, gözyaşı filminin stabilitesini teşvik edip buharlaşmasını önler (16,17). İzotretinoin ile ilişkili en yaygın oküler yan etkiler, sıklıkla tedavideki etki tarzına dayanır. Cildin yağ bezlerine benzer şekilde, izotretinoin de gözlerdeki meibomian bezlerini etkileyerek meibomian bezi atrofisine neden olur. Evaporatif form oküler sikka, blefarokonjonktivit, meibomit, göz kapaklarının fotodermatiti, kontakt lens intoleransı, bulanık görme ve keratit sistemik izotretinoin tedavisi sırasında gözlenen, meibomian bezi atrofisine bağlı yan etkilerdir (2,18,19).

Kuru göz, gözyaşı yetersizliğinden ya da aşırı gözyaşı buharlaşmasından kaynaklanan, oküler yüzey hasarına ve oküler rahatsızlık semptomlarına yol açan, lakrimal fonksiyonel ünitenin kompleks inflamatuvar bir sendromudur. Kuru göz ile SKK arasındaki ilişki birçok çalışmada açıklanmaya çalışılmıştır. SKK değerlendirilmesi kornea sağlığı hakkında bilgi sağlar. SKK, refraktif cerrahi, kontakt lense bağlı korneal aşınma, glokom ve keratokonus gibi oküler bozukluklarda klinik ve pratik öneme sahiptir (20-23).

Topografi, korneanın yapısı ile ilgili bilgi veren tanı yöntemidir. Korneanın ön ve arka yüzeyini değerlendirmek amacı ile kullanılan, iç içe halkalar şeklinde haritasının çıkartılması ve korneanın dikliğine göre oluşturulan renkli bir haritadır. Bu haritada diklik arttıkça renk kırmızıya doğru kayar. Korneanın ön yüzeyi, arka yüzeyi, kornea kalınlığı, ön kamara derinliği, kornea çapı ve kornea kırma gücü ile ilgili ölçümler yapmaktadır. Kornea ile ilgili cerrahi tedavi öncesinde ve keratokonuslu hastaların takibinde ihtiyaç duyulan önemli bir tanı yöntemidir. Kuru gözün SKK ve korneal topografisi ile ilişkisi olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (24).

Bu çalışmanın amacı, sistemik izotretinoin tedavisi alan akne vulgaris hastalarında tedavinin; koroid kalınlığı, RSLT, SKK, kornea topografisi, AST, GKZ testi üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Akne Vulgaris

Akne vulgaris Dermatoloji pratiğinde en sık karşılaşılan, genellikle kronik seyir gösteren, sıklıkla yüz ve boyunda tutulum yapan inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Akne vulgaris adölesan çağda en yüksek insidansına ulaşmakla birlikte erişkinlik döneminde de devam edebilir (25). Adölesan çağda görülme oranı farklı çalışmalarda %70-87 olarak bildirilmiştir. Kadınlarda erişkin dönemde devam etme eğilimi erkeklere göre daha sık olan hastalık, erkeklerde daha şiddetli seyir gösterebilmektedir ve her iki cinsiyette eşit oranda görülür (26).

Akne vulgaris patogenezi kompleks ve multifaktöriyeldir (27). Etyopatogenezinde; foliküler epitelyal deskuamasyon, sebum üretiminde artma, Propionibacterium acnes kolonizasyonunda artma ve inflamasyon olmak üzere dört ana unsur etkilidir (1,28). Tedavisinde, patogeneze rolü olduğuna inanılan çok sayıda sistemik ve topikal ajan kullanılmaktadır (29).

### 2.2. İzotretinoin

İzotretinoin, akne vulgaris başta olmak üzere birçok dermatolojik hastalık tedavisinde kullanılan birinci jenerasyon sentetik vitamin A analogudur (30). Karaciğerde sitokrom p450 sistemi tarafından metabolize edilen bu molekül, oral alımı takiben 1-4 saat içerisinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmaktadır. Retinoid düzeyleri ilaç kesimini takiben 1 ay sonra bazal değerlerine ulaşmaktadır (31). İzotretinoin özellikle nodülökistik aknenin tedavisinde ilk tercih olup akne vulgaris patogenezindeki dört majör mekanizmaya da etkili tek ilaçtır (30).

13-cis-retinoik asit, vitamin A metabolizması sonucunda vücutta doğal olarak oluşan bir moleküldür. İzotretinoin 1955 yılında üretilip, sentezlendikten yıllar sonra klinik araştırmalarda kullanılmıştır. İzotretinoinin teratojenik etkisi kullanımını kısıtlayan en önemli etkidir. Orfanos ve ark (32) tarafından psoriasis olgularında kullanılan izotretinoinin etretinata göre daha az etkili olduğu gösterildikten sonra geçici olarak izotretinoin ile ilişkili çalışmalar kesintiye uğramıştır. İzotretinoin lamellar iktiyoz ve keratinizasyon bozukluklarında etkili olduğu görüldükten sonra yeniden kullanılmaya başlanmıştır. İlaç bu endikasyonla kullanılırken tedaviye dirençli akne vulgaris hastalarında uzun süreli remisyona sağladığı ve hastalık

aktivitesini baskıladığı görölüp, dermatoloji kliniğinde izotretinoinin primer endikasyonu akne vulgaris olmuştur (33). İzotretinoin sebüm üretimini baskılar ve akne ile ilgili tüm basamaklara etkilidir. Bu özellikleri diğer topikal ve sistemik retinoidlerden farklılığını ortaya koymaktadır (34). 1982 yılında ilk kez piyasaya sürülen ilacın endikasyonu, talidomid faciası sonrasında teratojenite konusunda endişenin artması nedeniyle FDA tarafından nodülökistik ve tedaviye dirençli akne olguları ile sınırlandırılmıştır. Akne tedavisinde kullanıma girdikten sonra etkili sonuçlarının izlenmesiyle az şiddetli akne vulgaris hastalarında da kullanılmaya başlanmıştır. İzotretinoinin nodülökistik akne dışı endikasyonlarda kullanımı günümüzde daha da yaygınlaşmaktadır.

Retinoidler hücre büyümesini ve farklılaşmasını değiştirir. Retinoidler, epidermal hücrelere etki etmeden sebositlerin apoptozunu indüklerler. Sebositlerin apoptozuna neden oldukları için bu ilaçların etkileri uzun süreli, hatta kalıcıdır. Retinoidler deoksiribonükleik asit (DNA) transkripsiyonu üzerindeki etkilerinden dolayı immünmodülatör ve anti-tümör özelliklerine sahiptir. Ayrıca retinoidler keratinositlerin olgunlaşmasını etkiler, anjiyogenez ve kollajen sentezini uyarırlar (35).

İzotretinoine bağlı yan etkiler en sık deri ve mukozalarda doz bağımlı olarak görülür. Kelit, oral mukoza ve burun mukozasında kuruluk, yüzde yanma ve hassasiyet en sık bildirilenlerdir. Myalji de sık görülen bir yan etkilerden biridir (36). Kseroftalmi, gece körlüğü, konjunktivit, keratit ve optik nörit gibi oftalmolojik yan etkiler görülebilir. İzotretinoin kullanımıyla korneda opasite oluşumu ve işitme kaybı da bildirilmiştir (37).

Akne tedavisi için tek başına topikal ajan kullanımı son zamanlarda sadece inflamasyonu düşük, erken dönem akne hastalarında kullanılmaktadır. Ancak düşük inflamasyonlu akne hastalarında bile skatris riskinin varlığı ve psikososyal etkilenmenin yüksek olması tedavi yaklaşımını etkiler. Günümüzde kabul gören ideal yaklaşım hastanın bireysel özellikleri ve inflamasyonun derecesi çerçevesinde kapsamlı değerlendirme yapılarak en erken evrede en etkin tedavinin başlanmasıdır. Bu yaklaşıma göre sistemik tedavi birçok akne hastasında birinci basamak tedavi haline gelirken, topikal ajanlar çoğunlukla yardımcı tedavi veya remisyonun

sağlanması sonrasında idame tedavi ajanları olarak kullanılmaktadır (38). İzotretinoin ise akne patogenezindeki tüm basamaklara etki eden tek ajan olması nedeniyle birçok akne hastasının tedavisinde mihenk taşı niteliğindedir (39).

## **2.3. Koroid**

### **2.3.1. Koroid Anatomisi ve Fizyolojisi**

Koroid, skleranın iç yüzeyini ora serrata'dan lamina kribrosa'ya kadar örten gözün en fazla damar içeren dokusudur (40). Koroid kan akımı 100g doku başına 800-2000 ml/dk olup tüm göz kan akımının %85'i koroiddedir. Koroid kanlanması retina ve beyin de dahil pek çok organdan daha fazladır (40,41).

Arter ve venler arkada daha yoğun bulunduğu için koroid kalınlığı, arkadan öne doğru azalır. Koroid; optik sinir, arka siliyer arter ve siliyer sinirlerin göze girdiği ve vorteks venlerinin gözü terk ettiği bölgelerde sklerayla sıkı bağlantılar kurar. Kan desteğini arka siliyer arterlerden alır. Arka siliyer arter; nazal kısa arka siliyer arter, temporal kısa arka siliyer arter, nazal uzun arka siliyer, temporal uzun arka siliyer arter dallarını verir. Koroid uzun ve kısa arka siliyer sinirler tarafından innerve edilir (41).

Koroidin temel görevi kan damarlarıyla retinanın dış katlarını beslemektir. Bundan başka pek çok kan damarının gözün ön kısımlarına ulaşması için zemin oluşturur. Damar tıkanıklığı durumlarında koruyucu bir rezerv görevi yapar (42). Retinanın ısı değişimine ve göziçi basıncın kontrolüne de katkısı bulunduğu bildirilmiştir. Koroid, içerdiği pigmentler sayesinde ışığı emerek yansımaları engeller (41).

## **2.4. Retina**

### **2.4.1. Anatomi**

Retina nöroektodermden gelişen retina gözün en iç tabakasıdır. Dış retina pigment epiteli (RPE) ve iç nöral retina olmak üzere iki tabakadan oluşur.

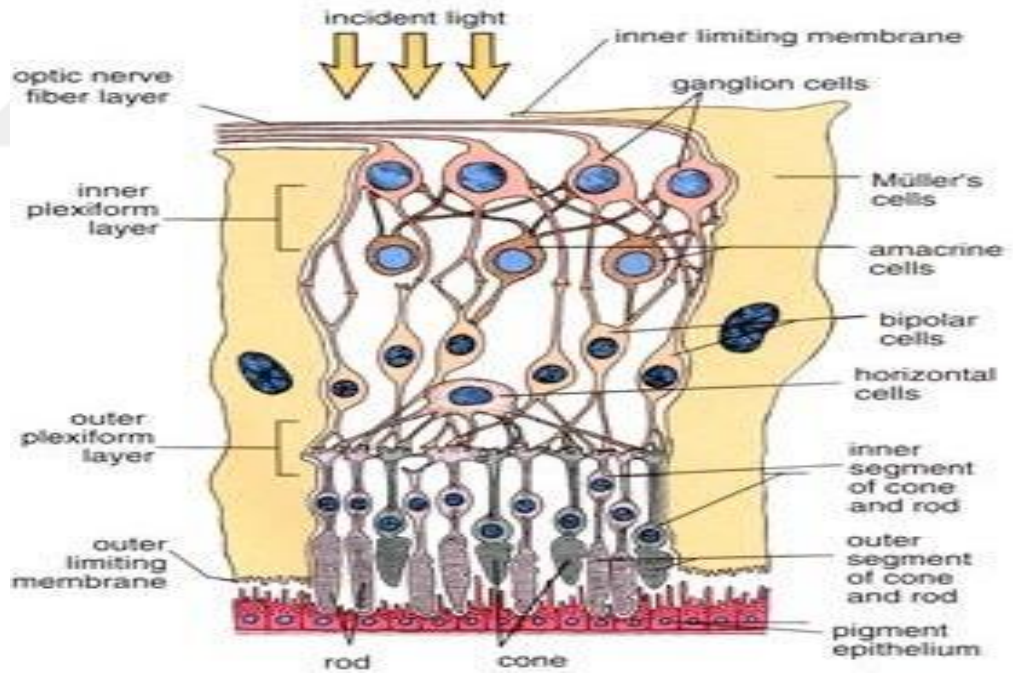
Duyusal tabaka ve RPE arasında peripapiller bölge ve ora serrata dışında anatomik bir yapışıklık yoktur. Bu iki tabaka arasında bulunan fizyolojik boşluğa; "subretinal alan" denir. Patolojik durumlarda 2 tabaka birbirinden ayrılıp, dekolmana yol açabilir. Retina, vorteks venlerinin skleraya girdiği yerde meydana gelen daire ile

santral (posterior) ve periferik (anterior) retina olmak üzere iki kısma ayrılır. Anatomik ekvator bu dairenin önünde yer alır. Refraksiyonla değişmekle birlikte, emetropik göz retinasında ekvator, ora serratadan temporalde 6.0 mm, nazalde 5.8 mm, üstte 5.1 mm ve altta 4.8 mm geride bulunur. Retina periferde ince olup arka kutba doğru kalınlaşır. Periferde yaklaşık 0.1 mm, midperiferde 0.14 mm ve makülanın periferinde 0.23 mm kalınlıktadır. Foveanın merkezinde ince olup yaklaşık 0.1 mm'dir. Optik sinirle birleştiği yer ise en kalın bölgeyi oluşturur (44,45).

## 2.5. Retina Sinir Lifi Tabakası

### 2.5.1. Anatomi

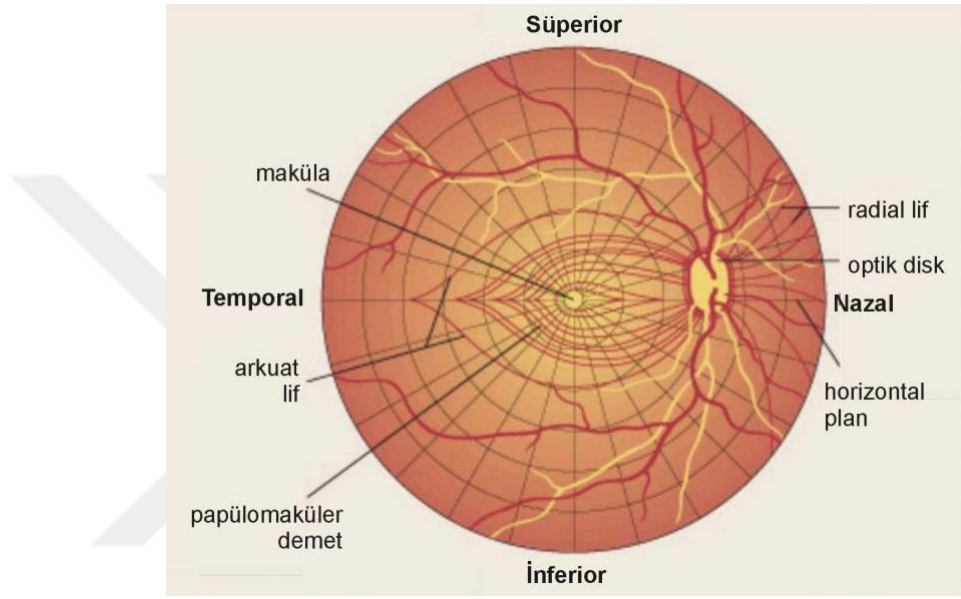
RSLT; internal limitan membranın hemen altında bulunan retinanın en yüzeyel tabakasıdır. Yaklaşık 1-1.2 milyon ganglion hücre aksonu, astrositler, retinal damarlar ve Müller hücre çıkıntılarında oluşur (46). RSLT'nin şematik görünümü şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1 : RSLT'nin şematik görünümü

Retina ganglion hücre aksonları skleral kanalın içinden geçer ve bu aksonların göz içine bakan yüzeyi optik disk olarak tanımlanır. Sinirin sklera içinde kalan tüm bölümleri optik sinir başı olarak adlandırılır (47,48).

Retinanın üst ve alt yarısındaki retina sinir lifleri horizontal orta hattı geçmezler ve birbirlerinden yatay bir hatla ayrılırlar. Maküladan gelen lifler horizontal yerleşim gösterirler ve papillomaküler demeti oluşturarak optik sinire temporal taraftan girerler. Disk temporalinde papillomaküler demet periferinde kalan lifler ise demet üzerinden ark yaparak diske ulaştıkları için arkuat lifler olarak bilinirler. Diskin nazalinden gelen lifler ise radyal olarak optik diske ulaşırlar (Şekil 2.2) (46).



**Şekil 2.2:** Retina sinir liflerinin anatomik dağılımı

Retinadan çıkan aksonlar 90 derece dönerek demet halinde skleral kanaldan geçerek gözden ayrılırlar. Periferik retinadan gelen lifler skleral rime daha yakın seyrederek optik sinir başının dış kısmını, santral retinadan gelen lifler ise optik sinirin santral kısmını oluştururlar. Sinir lifi tabakası optik sinir başına 90 derecelik dönüş yapmadan önce en yüksek kalınlığa ulaşırlar ve perifere doğru giderek incelik (46).

Retina sinir lifi tabakası optik sinir başı etrafında eşit dağılmaz. Inferior ve superior kadranlar, nazal ve temporal kadranlara göre daha kalındır. RSLT kalınlığı “çift hörgüç” paterni oluşturmaktadır (46).

Skleral kanal yaklaşık 1.2 milyon sinir lifinin gözü terkettiği, vertikal ekseninde sıklıkla oval olup çapı ortalama 1.75 mm olan bir açıklıktır. Skleral kanalın çapı optik disk çapının ve gözün büyüklüğü ile de yakından ilgilidir. Gözün büyüklüğüne

bağlı olarak skleral kanal myopik gözlerde büyükken, hipermetropik gözlerde küçüktür (49).

Lamina cribrosa, içinden sinir lifi demetlerinin geçtiği 200-400 adet poru olan skleral kanal boyunca uzanan bağ dokusu plağından oluşur. Büyük porlar dikine bir kum saati dağılımında yerleşmiştir ve daha ince bir bağ dokusu duvarına sahip olduğu için glokomatöz hasara daha duyarlıdır. Optik sinir başının ortasındaki optik sinir başı çukurluğunda nöral disk dokusunun bulunmaz. Optik sinir başı çukurluğu; optik sinir başının büyüklüğüyle ve retina sinir lifi kaybıyla paralellik gösterir. Geniş fizyolojik çukurluk, skleral kanal büyüklüğü ile içinden geçen sinir lifi sayısı arasındaki uyumsuzluktan kaynaklanır ve çapı genellikle çukur çapının disk çapına oranı (cup/disk) şeklinde belirtilir. Normalde cup/disk oranı 0,3 veya daha küçük olup, normal insanların sadece % 2 sinde 0,7'nin üzerindedir. Cup/disk oranının artması, genellikle başka parametrelerle birlikte glokomatöz hasarın göstergesidir (49).

## **2.6. Optik Koherens Tomografi**

OKT dokulardan yüksek çözünürlüklü, kesitsel görüntüler elde etmeyi sağlayan bir görüntüleme yöntemidir (50). OKT ilk olarak Huang ve ark. (51) tarafından Massachusetts Teknoloji Enstitüsünde geliştirilmiş ve 1991 yılında yayınlanmıştır. Göze temas etmeden ölçüm yapabilmesi, girişimsel olmayışı ve yüksek tekrarlanabilirlik özelliğinin bulunması önemli avantajlarıdır (50).

OKT'nin prensibi B-scan ultrasona benzemekle birlikte akustik yansımaların ölçülmesi yerine gözdeki dokulardan gelen ışık dalgaları kullanılmaktadır. Farklı derinlik ve optik özellikteki retina yapılarından yansıyan ışığın zaman zaman içindeki gecikmeleri "Michelson interferometre" ile ölçülmektedir (52). OKT dokunun farklı katlarından yansıyan ışıklardaki gecikmeyi hesaplar. Dokunun derin katlarından yansıyan ışık, yüzeyden yansıyana göre daha uzun bir gecikme süresi gösterecektir. Yansıyan ışığın amplitüdlerinin gecikme zamanına göre dağılımı aksiyel A-mod tarama olarak gösterilir. OKT ile çok sayıda A mod tarama elde edilerek sinyal amplitüdlerini gösteren gri veya renkli skalalarla gösterilebilir (53).

İlk geliştirilen time-domain OKT sistemlerinde saniyede 400 A-tarama yapılabilmekte ve dokuda 8-10  $\mu$  aksiyal çözünürlüğe ulaşılabilmektedir. 2006

yılında spektral-domain (Fourier-domain) OKT sistemleri klinik kullanıma girmiştir. Spektral OKT sistemleri ile saniyede 20000–52000 A-tarama yapılabilmekte ve dokuda 5–7  $\mu$  aksiyal çözünürlüğe ulaşılabilmektedir (54).

### **2.6.1. Koroidal Görüntülemeye OKT Cihazı Kullanımı**

Spektral OKT sistemleri ile retinanın yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüleri elde edilebilir ancak bu sistemlerde ortalama 800 nm dalga boyunda ışık kaynağı kullanılmakta olup fotoreseptör tabakası ve RPE ışıkta saçılmaya yol açmaktadır. Bundan dolayı bu cihazlarda standart görüntüleme teknikleri ile koroidin detaylı olarak görüntülenmesi, sklera-koroid sınırının tespiti ve koroid kalınlığının değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır (55).

Nidek şirketinin geliştirdiği yüksek penetrasyonlu OKT cihazları 1060 nm ışık kaynağı kullanarak daha derin dokulara ve koroide penetre olabilmektedir (56).

Spaide ve ark. (57) 2008 yılında spektral OKT cihazları ile koroidin daha net görüntülenmesine ve koroid kalınlığı ölçümlerinin yapılmasına imkan veren Enhanced Depth Imaging (EDI) OKT adını verdiklerini yeni bir teknik tanımlamışlardır. Bu teknikte OKT cihazı göze yaklaştırılarak, daha derindeki yapıların daha net görüntülenmesi mümkün olmaktadır. Cihaz göze ekranın üst tarafına yakın ters bir görüntü elde edilene kadar yaklaştırılır. Bu görüntüde ekranın üst tarafında sklera– koroid yer almakta, yukarıdan aşağıya doğru retina tabakaları dıştan içe doğru görülebilmektedir.

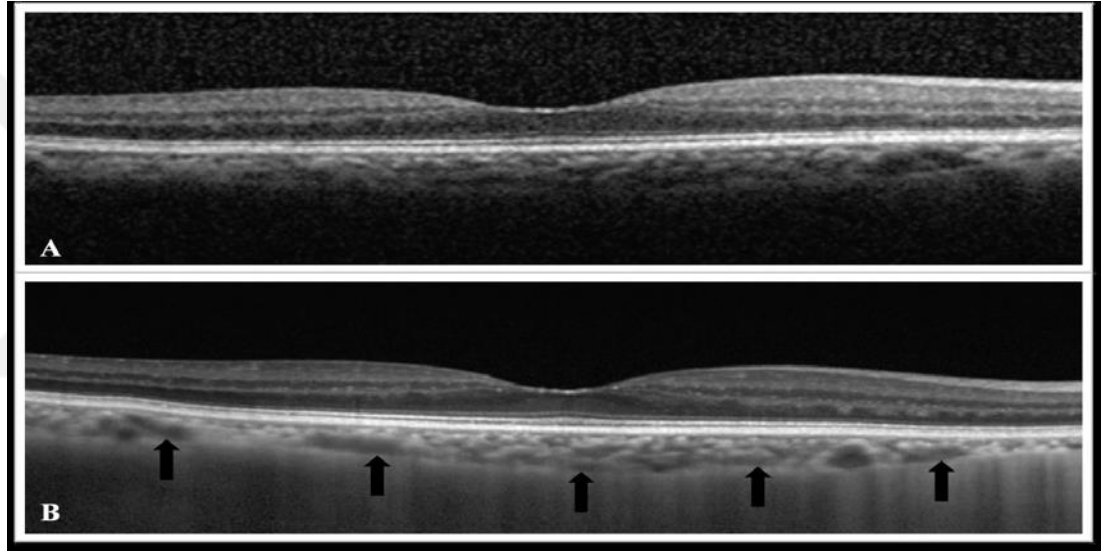
EDI-OKT görüntülemeye prensip sıfır erteleme çizgisinin ayarlanmasıdır. Bu çizgi (Zero-delay), cihaz yazılımı tarafından en net görüntüyü elde etmek için kullanılan referans noktasıdır. Standart cihazlarda yeri vitreus–iç retina bileşkesidir. Çizgiye yakın olan yapılar üstte uzak olan yapılar altta yer almaktadır. Üstte yer alan görüntüler daha net, alttaki görüntüler daha flu olarak izlenir. Bu nedenle koroid içi yapıların çözünürlüğü daha düşük saptanır (57).

OKT ölçümü esnasında normal görüntü izlenirken cihaz göze yaklaştırılınca görüntü ters dönmekte ve ayna görüntüsü oluşmaktadır. Bu durumda koroid üstte, retina katları aşağıda yer alır. Bu etki sıfır erteleme çizgisinin arkadaki retina pigment epitelyum bileşkesine yaklaşmasından kaynaklanır. Oluşan görüntüde koroid yapıları daha detaylı seçilebilmektedir. Cirrus HD-OKT (high-domain optik



koherens tomografi) cihazında EDİ mod butonu kullanılarak sıfır erteleme çizgisi otomatik olarak ayarlanabilmektedir. Fakat spectral-domain optik koherens tomografi (SD-OKT) cihazında otomatik koroidal kalınlık ölçümü olmadığından ölçümler manuel olarak yapılmaktadır. Koroidal kalınlık RPE'nin dış sınırı ve sklera arasında kalan alan olarak hesaplanır (58). Hesaplamalar çekilen görüntü üzerinden manuel olarak yapıldığından, tekrarlanabilirliğin ve güvenilirliğin optimum değerlendirilmesi için, birden çok noktadan ve farklı gözlemciler tarafından ölçülen değerler daha doğru sonuçlar elde etmemizi sağlayacaktır.

OKT cihazıyla aynı hastanın sağ gözünde foveadan geçen standart OKT kesiti ve EDI modunda alınmış OKT kesiti şekil görülmektedir (Şekil 2.3) (59).



**Şekil 2.3:** Foveadan geçen standart ve EDİ OKT görüntüleri

(A) Sağlıklı bir gözde foveadan geçen standart bir OKT görüntüsü, (B) EDI modunda alınmış OKT görüntüsü. (Oklar koroid-sklera bileşkesini göstermektedir.)

### 2.6.2. Sağlıklı Bireylerde Koroid Kalınlığı

Margolis ve Spaide (60) yaptığı çalışmada ortalama subfoveal koroid kalınlığını  $287 \pm 76 \mu$  bulmuştur. Bunun yanında yaş ve koroid kalınlığı arasında negatif korelasyon varlığını ortaya koyarak her dekada  $15,6 \mu$  incelmeye olduğu ortaya koymuşlardır.

### 2.6.3. OKT ile RSLT Kalınlığının Ölçülmesi

OKT cihazının yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüler elde edebilmesi sayesinde, retina ve sinir lifi tabakasının kalınlığını hassas bir şekilde ölçülebilmektedir. Cihaz, istenilen retina bölgelerinde istenen sayıda A-taramalar yapmaktadır ve bu A-taramalar birleştirilerek çizgisel ve geometrik Şekiller biçiminde B-taramalar elde edilmektedir. Daha sonra elde edilen bu Şekiller üzerinde özel algoritmalar kullanılarak toplam retina ve RSLT kalınlıkları otomatik olarak hesaplanabilmektedir. Ölçülen kalınlık değerleri cihazın veri tabanında bulunan normal değerler ile karşılaştırılır (61).

Peripapiller RSLT kalınlık ölçümünde, tarama çemberinin çapının değiştirilmesi elde edilen ölçümleri etkiler, bu nedenle farklı çaptaki çemberlerle tarama yapılmaması gerekir. Sabit çapta tarama çemberi kullanılarak elde edilen ölçümler için bir nomagram oluşturulur ve normal popülasyonla kıyaslanır. Toplumda optik disk çapının 0,8 ile 2,8 mm arasındadır (nadiren 3 mm'nin üzerindedir). Peripapiller atrofi ya da disk-retina sınırındaki pigmentasyonun ölçümleri etkilememesi için Schuman ve ark. (62) 3.4 mm'yi önermişler ve bu genel kabul görmüştür (63).

### 2.7. Kornea

Kornea, göz küresini dıştan saran sklera tabakasının öndeki devamıdır ve 400-700 nm dalga boyundaki ışınlar % 100 geçiren saydam bir dokudur.

Korneanın kırma gücü ön yüzeyde +48 diyoptri (D), arka yüzeyde -5 D olmak üzere toplam +43 D'dir ve gözün toplam kırıcılığının % 74'ünü sağlar. Bu kırıcılık, korneanın eğimine ve hava ile arasındaki kırıcılık katsayısı farkına bağlıdır. Bu özelliğin sağlanabilmesi için, gözyaşı filmi göz kapakları tarafından uygun şekilde dağıtılarak korneanın yüzeyi düzgün olmalıdır (64,65).

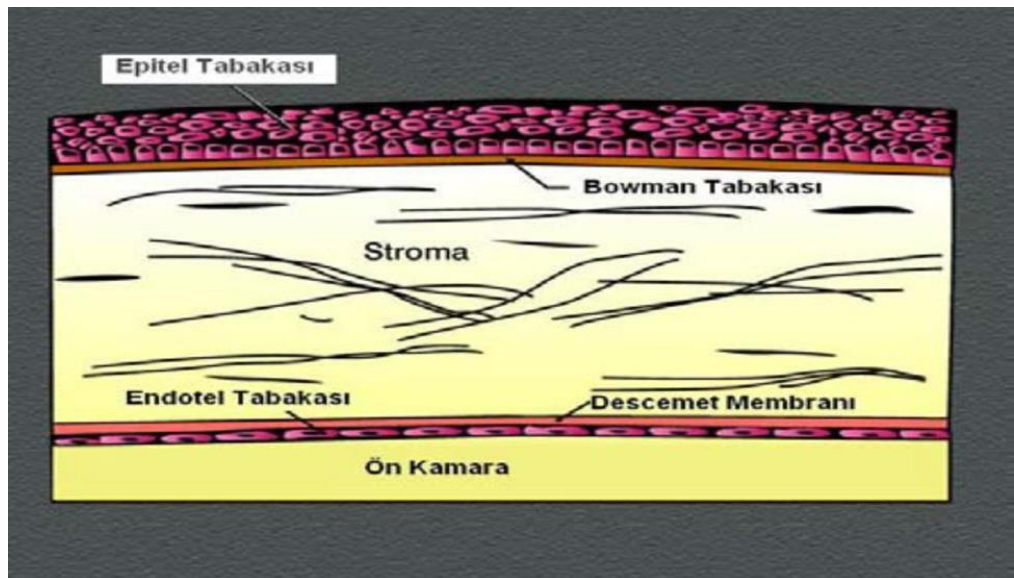
Merkezi korneanın santral 1/3'lük kısmı optik bölge olarak adlandırılır ve neredeyse sferik Şekilde olup ortalama eğrilik yarıçapı 7.8 mm'dir. Kornea ön yüzünün yaklaşık horizontal çapı 11.6 mm, vertikal çapı ise 10.6 mm'dir (64). Korneanın arka yüzeyi ön yüzeyinden daha fazla eğime sahip olduğu için santrali periferinden daha incedir. Kornea kalınlığı santralde yaklaşık 0.530 mm olup, periferde doğru gidildikçe 0.680 mm kalınlığa ulaşır. Bu fark, yaşla birlikte giderek

azalır ve 80 yaşın üzerinde kaybolur. Korneanın en ince kısmı genellikle merkezden 1.5 mm temporalde yerleşmiştir. Limbusta kornea kalınlıkları her bölgede birbirine yakındır (66).

Kornea saydam ve damarsız yapıdadır. Metabolik ihtiyaçlarını diffüzyon ile kornea çevresindeki kapillerlerden, aköz humörden ve gözyaşından karşılar. Oksijeni ihtiyacını ise göz kapakları açıkken atmosferden, göz kapakları kapalı iken konjonktival damarlardan karşılar. Sadece periferik kornea metabolik ihtiyaçlarını korneaskleral kapiller kan akımından sağlamaktadır (67,68).

Kornea çok zengin bir innervasyona sahiptir. Trigeminal sinirin oftalmik dalından köken alan siliyer sinirler tarafından innerve olur. Lifler korneaya ulaştıkları noktadan itibaren miyelin kılıflarını kaybederler. Ön kısma giden sinirler epitel bazal membranı ve bazal hücreler seviyesinde sonlanır. Buna karşılık endotel seviyesinde sinir lifi yoktur. Korneada ağrı reseptörleri çok fazla olduğu için ağrıya çok duyarlıdır (67,69). Avasküler bir doku olup limbusta epitel altında marjinal pleksus ve lenfatik ağ mevcuttur (68).

Kornea histolojik olarak beş tabakadan oluşmaktadır (şekil 2.4). Bunlar dıştan içe sırası ile; epitel, bowman tabakası, stroma, descemet membranı ve endoteldir (67).



Şekil 2.4: Kornea tabakaları

## **2.8. Gözyaşı**

Preoküler gözyaşı filmi, oküler yüzeyi koruyan ve destekleyen, çözülebilir antimikrobiyal proteinler ve büyüme faktörleri içeren hidrate mukus jelidir (70). Gözyaşı hacmi normalde  $6.2 \pm 2.0$  mikrolitre ( $\mu\text{l}$ )'dir ve dakikada ortalama 1–2  $\mu\text{l}$  gözyaşı salgılanır (71).

Gözyaşı filmi korneayı hem yıkayarak korumakta ve korneal yüzeyi nemli tutarak korneanın antiviral ve antibakteriyel işlevini sağlamasına yardımcı olmaktadır. Gözyaşı, bulber ve kapak konjonktivalarındaki epitelyal dokuların göz kırpması sırasında oluşabilecek fiziksel hasardan korunması için de gereklidir. Korneanın refraktif gücünün devam ettirilmesi, kornea oksijenlenmesinin sağlanması, gözyaşı filmi hiperozmolaritesi ile korneal dehidrasyonuna yardımcı olunması gözyaşı filminin diğer görevleridir (72).

### **2.8.1. Gözyaşı Bezleri**

#### **2.8.1.1. Glandula Lakrimalis**

Gözyaşının büyük kısmının üretildiği ana gözyaşı bezi, orbitanın üst temporal kadranında lakrimal fossa içinde yer almakta ve levator aponevrozunun lateral boynuzu tarafından ikiye bölünür. Büyük orbital lob ve küçük palpebral lob olarak ikiye ayrılan bezin kanalları üst temporal forniksde boşalır (73).

#### **2.8.1.2. Yardımcı Gözyaşı Bezleri (Krause ve Wolfring)**

Esas gözyaşı bezi kitlesinin 1/10'u kadar olan bezlerin önemli rolleri vardır. Yardımcı gözyaşı bezleri, yapı olarak ana gözyaşı bezine benzer ancak kanal sistemleri yoktur. Krause ve Wolfring bezleri konjonktivada en çok üst forniksde yer alırlar (73).

Lakrimal fonksiyonel ünite; gözyaşı bezleri, oküler yüzey (kornea ve konjonktiva), göz kapakları, meibomian bezleri ile duyu ve motor sinirlerden oluşmaktadır (74). Gözyaşı filminin üretimi refleks bir nöral halka ile düzenlenmektedir (75,76). Gözyaşı, oküler yüzey ve nazal mukozanın stimülasyonu ile oluşturulur. Bu uyarı, trigeminal sinirin oftalmik dalı boyunca santral sinir sistemine ulaşır. Efferent sinirler ise fasiyal sinir içinde yol alan parasempatik sinirler ve parasempatik zincirden çıkan sempatik sinirlerden oluşmaktadır.

Parasempatik sinirler pterigopalatin gangliyonda sinaps yaparak ana ve aksesuar lakrimal bezlere ulaşır iken, sempatik lifler ise sinaps yapmaksızın parasempatik sinirlerle birlikte yol alırlar. Her iki tip sinir lifleri de gözyaşı salgılanmasına neden olur.

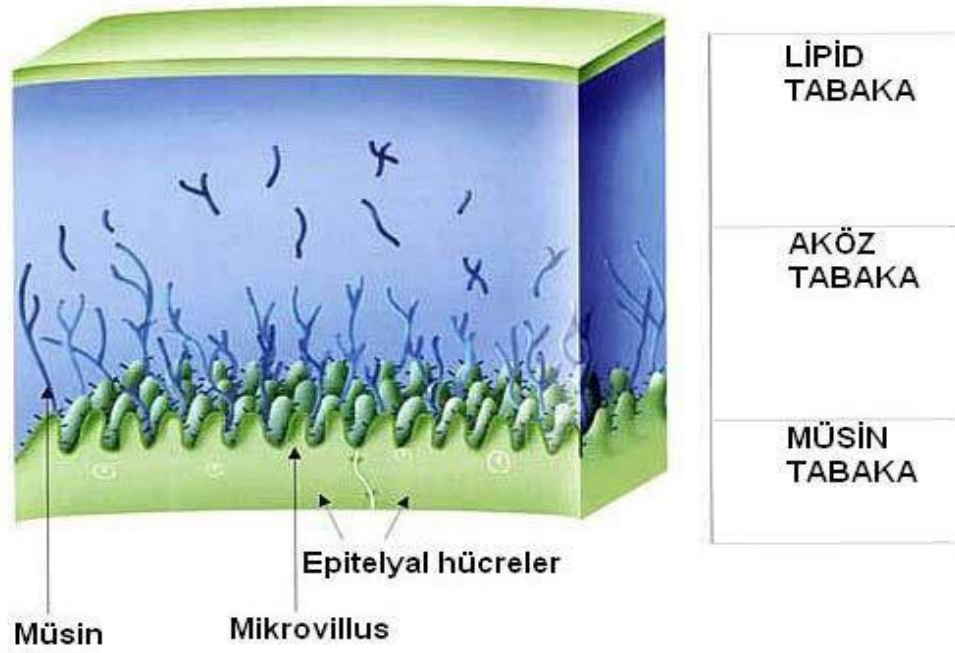
Gözyaşı salgılanması temel ve refleks olmak üzere iki şekildedir:

**Temel salgılanma:** Krause ve Wolfring yardımcı gözyaşı bezleri tarafından üretilir. Normal koşullarda kornea ve konjonktivanın gereksinimlerini karşılamak için yeterlidir.

**Refleks salgılanma:** Refleksler sonucu uyarılan esas gözyaşı bezi, aşırı miktarda gözyaşı üreterek lakrimasyona neden olur. Konjonktiva, kornea, iris ve burun mukozasının uyarılmalarında afferent yol trigeminal sinir, efferent yol fasiyal sinirden (parasempatik lifleri) oluşur ve refleks sekresyon gelişir. Konjonktivit, keratit, iritis ve rinitte görülen sulanma bu mekanizmayla gerçekleşir.

### 2.8.2. Gözyaşı Film Tabakası

Gözyaşı film tabakasının %98'den fazlası sudur ve yaklaşık 7 µm kalınlığındadır. Sağlıklı bir epitel için çok önemli olan bu tabakanın kalınlığı göz kırıldığında kalınlaşır ve ikinci kırpma hareketine kadar giderek inceler (77,78). Gözyaşı film tabakası içten dışa doğru; müsün, aköz ve lipid tabaka üç tabakadan oluşur (şekil 2.5).



Şekil 2.5: Gözyaşı film tabakası

### 2.8.2.1. Mükün Tabaka

0.02–0.05  $\mu$  kalınlığında olan tabaka konjonktivadaki Goblet hücrelerinden, limbal konjonktivadaki Manz bezlerinden ve fornikslerdeki Henle kriptlerinden salgılanır (75,76,79). Mükün tabaka korneanın lubrikasyonunu ve korunmasını sağlar. Ayrıca mukozal yüzeyde IgA toplanmasını sağlar ve bakteriyel kontaminasyonu önler (80,81).

### 2.8.2.2. Aköz Tabaka

Toplam gözyaşı kalınlığının % 98' ini oluşturan aköz tabaka gözyaşı film tabakasının kalınlığı 7–8  $\mu$ 'dur. Aköz tabakanın % 95'i esas gözyaşı bezinden, % 5'i ise yardımcı gözyaşı bezlerinden salgılanır (82,83). Bu tabakada oküler yüzey savunmasını yapan birçok antikor ve glikoproteinler bulunmaktadır (84,85).

### 2.8.2.3. Lipid Tabaka

Modifiye yağ bezleri olan; Meibomian, Zeiss ve Moll bezlerinden üretilir. Lipid tabaka pürüzsüz bir optik yüzey sağlar, gözyaşının buharlaşmasını engeller ve gözyaşı filminin artıklarla kontaminasyonunu önler. Lipid tabaka oküler yüzey üzerinde yayıldığında gözyaşı filminin yüzey gerilimi azalır ve yüzey gerilimdeki bu

azalma göz kırpma sayesinde lipidlerin daha iyi yayılmasını sağlar. Yüzey geriliminin azalmasına bağlı olarak gözyaşı filmi içine su çekilir ve gözyaşı filminin kalınlığı artar. Lipid tabakanın olmaması gözyaşı filminin buharlaşmasına neden olduğundan dolayı gözyaşı filmi kırılma zamanı azalır ve gözyaşı ozmolaritesi artar. Gözyaşı ozmolaritesindeki artışın kuru göz patogeneziyle ilişkili olduğuna inanılmaktadır (86,87).

## **2.9. Kuru Göz**

Kuru göz çalışma grubu tarafından (National Eye Institute, NEI / Industry Dry Eye Workshop, DEWS) kuru göz, 'gözyaşı eksikliği veya gözyaşının aşırı buharlaşması ile ortaya çıkan oküler yüzeyde hasar ve hastada oküler rahatsızlık semptomlarına neden olan gözyaşı bozukluğu' olarak tanımlamıştır (88). Son yıllardaki yeni bilgiler ışığında gözyaşı hiperozmolaritesinin ve oküler yüzey inflamasyonunun da kuru göz oluşumunda rolü olduğu anlaşıldığından 2007 yılında kuru göz; 'gözyaşı ve oküler yüzeyin, gözde rahatsızlık hissi, görme bozukluğu ve gözyaşı tabakasının hasarı ile sonuçlanan, oküler yüzeyde hasara neden olma potansiyeli bulunan, gözyaşı hiperozmolaritesinin ve oküler yüzey inflamasyonun da eşlik ettiği multifaktöryel bir hastalık' olarak yeniden tanımlanmıştır (89).

Kuru göz hastalığı; görme keskinliğini, günlük aktiviteleri, iş verimliliğini, sosyal ve fiziksel becerileri önemli ölçüde etkileyebilmektedir (90). Orta ya da şiddetli düzeyde kuru göz hastalığı olan hastaların yaşam kalitesinin en az diyalize giren ya da orta-şiddetli anjinası olan hastalarinkine benzer düzeyde olumsuz olarak etkilendiği çalışmalarda gösterilmiştir (91,92). Ayrıca kuru göz hastalarında; hastane başvuruları, kontrol sıklığı, uygulanan tedaviler tıbbi masraflara yol açmanın yanında iş gücü ve zaman kaybına da neden olur. Buna bağlı olarak çalışmalarda sağlık harcamaları ve ekonomi üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir (93).

Kuru gözün etiyolojisinde yatan mekanizmalar kompleks ve multifaktöriyeldir. Sağlıklı bir gözyaşı tabakasının oluşumu; lakrimal bez, göz kapağı ve göz yüzeyinden oluşan lakrimal fonksiyonel ünitenin uyumuna bağlıdır (94). Lakrimal fonksiyonel ünitedeki bu bileşenlerden herhangi birindeki bozukluk kuru göze neden olabilmektedir.

Etiyolojide yer alan mekanizmalar gözyaşı üretiminin azalmasına ve buharlaşma yolu ile artmış gözyaşı kaybına bağlı olarak iki grupta sınıflandırılmaktadır. Her iki grupta da ortaya çıkan gözyaşı hiperozmolaritesi ve göz yüzeyi inflamasyonu, kuru göz belirti ve bulgularına neden olmaktadır. Üretiminde azalma lakrimal bezdeki yıkım ya da fonksiyon bozukluğuna bağlı olabilir. Aköz sıvı miktarının azalması hiperozmolariteye neden olur ve hücrelerdeki inflamasyonun artar. Lakrimal bez fonksiyonlarında herhangi bir bozukluk olmadığı halde oküler yüzeyden aşırı sıvı kaybı olması gözyaşı film tabakasında bozulmaya neden olabilir. Oluşan sıvı kaybına bağlı gözyaşı hiperozmolaritesi ve lakrimal fonksiyonel ünite inflamasyonu sonuçlanan döngü oluşur (95).

Gözyaşı buharlaşmasındaki artış sıklıkla Meibomian bezlerdeki fonksiyon bozukluğuna bağlıdır ve posterior blefarit olarak da bilinmektedir. Burada gözyaşı tabakasının lipid bileşeni salgılayan lakrimal bezde fonksiyon bozukluğu vardır (89). Lipid tabakası amfifilik özellikte olduğu için gözyaşı buharlaşmasını azaltır ve koruyucu bariyer görevi görür (71). Bu nedenle lipid tabakasındaki anormallikler gözyaşı buharlaşmasında artışa neden olur (96). Ayrıca göz kapağının yapısal anomalileri ve göz kırpma fonksiyonunda azalma da gözyaşı film tabakasının çevresel maruziyetini artırarak buharlaşma yoluyla olan kayıpları artırmaktadır (89,97-99). Kuru göz hastalığının tanısı için tanımlanmış tek bir kesin tanı testi ya da ortak bir tanı kriteri yoktur (90).

### **2.9.1. Kuru Göz Tanısında Kullanılan Yöntemler**

Kuru göz hastalığı muayenede çok çeşitli şekillerde karşımıza çıkabilir ve bir çok hastalık ile karışabilir. Kuru gözün şiddeti; çevre koşulları ,görsel aktivite gibi etkenler ile değişebilir ve kuru göz semptomları ile bulguları tam korelasyon göstermeyebilir. Bu nedenlerden dolayı tanı konulması zorlaşabilir. Hastalığın tanısını, evrelendirmesini doğru belirleyip etkin tedaviyi vermek için hastanın anamnezi, semptomları ve klinik testler birlikte değerlendirilmelidir (101).

Kuru göz tanısında; oküler yüzey boyanması, floresein ile GKZ, gözyaşı lizozim tayini, gözyaşı laktoferrin tayini, impresyon sitolojisi, schirmer testi gibi invaziv testler yapılabilir.



OKT ile gözyaşı menisküs yükseklik tayini, anketler, gözyaşı ozmoloratesi tayini, meibomografi gibi testler göz kuruluğu tanısında kullanılan noninvaziv testlerdir.

#### **2.9.1.1. Schirmer Testi**

Lakrimal bez doğumdan sonraki birinci ayda başlayan refleks gözyaşı sekresyonu üretir. Refleks gözyaşı sekresyonu; konjonktiva, kornea, iris, nazal mukoza, ağız mukozası ve göz kapaklarının uyarılmasıyla salgılanır. Esneme, öksürük, kusma, aşırı ışığa maruz kalma gibi durumlarda da refleks olarak gözyaşı salgılanır. Doğumla beraber başlayan bazal sekresyon, yardımcı gözyaşı bezlerinin tarafından sağlanır. Bazal sekresyon, normalde kornea ve konjonktiva fonksiyonları için yeterlidir. Schirmer testi, 1903 yılında Schirmer tarafından gözyaşı miktarını belirlemek için kullanılmıştır (101). Kuru göz tanısını koymada önemli bir testtir ancak tanı koymak için tek başına yeterli değildir. Schirmer I testi ile refleks sekresyon değerlendirilmeye çalışılır. Hastaya anestezi uygulanmadan, filtre kağıdı hastanın alt kapağının 1/3 orta ile 1/3 dış hattının birleştiği bölgeye, alt konjonktival fornikse yerleştirilir. 5 dakika sonra kağıttaki ıslaklık miktarı ölçülerek değerlendirilir. AST ile refleks sekresyon azaltılarak bazal sekresyon ölçülmek amaçlanır ancak nazolakrimal refleks devam etmektedir (102). Bu test kuru göz tanısı için klinikte çok sık kullanılmakla birlikte son derece değişken sonuçlar gösterilmektedir (103).

#### **2.9.1.2. Floresein ile Gözyaşı Kırılma Zamanı**

İlk kez Norn ve Lemp tarafından tanımlanan yöntem, gözyaşı film stabilitesini değerlendirmek amacı ile kuru göz teşhisinde kullanılır (104,105). Gözyaşı film tabakası her göz kırpmada yenilenir. Gözyaşı filminin göz kırpmadan önce yüzey geriliminin azalarak kırılması onun stabilitesinin bozulduğunun belirtisidir. Gözyaşındaki kırılmanın gerçek mekanizması bilinmemekle birlikte her kırpmadan sonra buharlaşmaya bağlı olarak incelenen gözyaşında yer alan yüzeyel lipidlerin , aköz tabakadan geçerek musin yüzeyi ile kontamine edebileceği ve hidrofobik hale getirebileceği düşünülmektedir (106).

Floresein damla veya floresein emdirilmiş kağıt yardımıyla gözyaşı boyanır. Hastanın 3-4 kez gözünü kırpması istenerek floreseinin yayılması sağlanır. Yarıklı

lamba mikroskopunda, mavi kobalt filtre kullanılarak gözyaşı filmi incelenir. Son göz kırpmasından sonra ilk kuru nokta görülene kadar geçen süre saptanır. Normal yetişkinde bu süre 30 saniyeden fazla olmakla birlikte bu süre kişiye ve kişinin gün içerisindeki durumuna göre değişebilir. GKZ kapağın kaldırılması, anestezi madde damlatılması gibi faktörler etkiler. GKZ normal kişiler arasında geniş farklılıklar göstermektedir. GKZ için tam bir fikir birliği olmamasına rağmen 10 saniyeden düşük değerler anormal kabul edilir (89,106).

## **2.10. Korneal Topografi**

Topografi, belirli bir yerin ve yüzeyin özelliklerini tanımlama yöntemidir. Korneal topografinin temel prensipleri, eşmerkezli ışık halkalarının kornea üzerinden yansımalarına dayanır. Keratografik desenlerin asimetrisi, eğrilikteki varyasyonları ve astigmatizmayı temsil eder. Modern keratoskoplar topografik anormalliklerin analizinde karmaşık görüntüleri birleştirmektedir. Çeşitli topografi sistemleri aşağıda sıralanmıştır (107);

1. Placido diski görüntüleme (eğrilik tabanlı sistem)
2. P.A.R Sistemi (ilk yükseklik tabanlı sistem)
3. Tomografi Sistemleri (Yükseklik tabanlı sistem)
  - a. Slit tarama (Orbscan)
  - b. Scheimpflug Görüntüleme (Oculus Pentacam, Alcon Oculyzer, Sirius)
  - c. OKT (visante OKT)

### **2.10.1. Placido Disk Görüntüleme Sistemleri**

Placido tabanlı sistemler, keratometre ile aynı prensipleri kullanırlar ve kornea üzerine aydınlatılmış halkasal imajlar gönderirler. Gönderilen halka imajlarının kornea üzerindeki görüntüleri korneal verteksin yaklaşık 4 mm gerisinde oluşmaktadır. Placido tabanlı cihazlar 4 kısım içerirler; placido diski, diski aydınlatan ışık kaynağı, korneadan yansıyan ışığı yakalayan alıcı ve yakalanan görüntüleri işleyerek harita haline getiren bir bilgisayar. Korneadan yansıyan ışınların şekli ve boyutu korneanın hem ortalama hem de lokal eğimleri hakkında bilgi verir. Yansıyan görüntülerde halkanın placido merkezine olan uzaklığı ne kadar

fazla ise kornea eğimi o kadar azdır. Tersine yansıyan görüntülerde halkanın placido merkezine olan uzaklığı ne kadar az ise korneal eğim o kadar fazladır. İlave olarak halkalar arasındaki mesafe ne kadar fazla ise korneadaki lokal eğim o kadar düz, halkalar arasındaki mesafe ne kadar az ise lokal eğim o kadar fazladır (107).

Sim K: Topografik ölçümde keratometrik ölçümle aynı bölgeye uyan yani santral 3 mm'lik zondaki değeri verir. Santral veya parasantral alan boyunca her meridyenin ortalama gücü belirlenerek hesaplanır. En büyük güce sahip olan major akstır. Bunun 90 derece karşılığında ise minör aks bulunur. Silindirik değer ise major ve minor aksın arasındaki farktır (108).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

11 Mart 2019-18 Ekim 2019 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, yaşları 18-28 yıl arasında olan, akne vulgaris tanısı ile sistemik izotretinoin başlanan 30 gönüllü hastasının 60 gözü çalışmaya alındı.

Çalışma grubunun; ilacı kullanmaya başlarken, kullanmaya devam ederken 1. ve 5. ayda olmak üzere 3 kez en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, göz içi basıncı, kırma kusurları, ön segment ve fundus muayenesini içeren ayrıntılı göz muayenesi yapıldı. Bütün gönüllülere ayrıntılı göz muayenesi sonrasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde Nidek NT-530P Tonopachy cihazı ile SKK 3 kere ölçülerek ortalaması kaydedildi. Nidek RS-3000 Advance cihazı ile OKT çekimleri yapıldı. OKT'de RSLT ve makula koroid kalınlığı ölçüldü. RSLT kalınlığı santrali optik disk olacak şekilde 6×6 mm<sup>2</sup> alanda ölçüldü ve ayrı ayrı 4 kadrantdaki (nazal, temporal, superior, inferior) sinir lifi kalınlığı kaydedildi. Makula koroid kalınlığı ise RPE'nin dış hiperreflektif sınırı ile iç sklera yüzeyi arasındaki bölgede, subfoveal ve foveanın 1 ve 2 mm nazal ve temporalinden olacak şekilde 5 farklı noktadan ölçüldü. OKT çekildikten sonra gönüllülere araştırma için Humphrey markalı Topografi cihazı ile kornea topografileri çekilip Sim K değerleri kaydedildi.

GKZ ölçümü için, topikal anestezi madde kullanılmaksızın, floresein kağıdı alt fornixe değdirildi. Hastanın 3-4 kez gözünü kırpması istenerek floreseinin yayılması sağlandı. Yarıklı lamba mikroskobunda, mavi kobalt filtre kullanılarak

geniş aydınlatma ile gözyaşı filmi incelendi. Son göz kırpmasından sonra ilk kuru nokta görülene kadar geçen süre saptandı. Ölçüm üç kez tekrarlanıp ortalama alındı ve bu değerin 10 saniyenin altında ölçülmesi patolojik kabul edildi.

AST için, 5 dakikalık aralıklarla sağ gözün alt forniksine iki kez % 0.5'lik bir proparakain hidroklorür damlası damlatıldı. Aşırı ıslaklığın kurutulmasından sonra alt kapak dış ve orta 1/3 kesişim bölgesine bir Schirmer test şeridi yerleştirildi. Beş dakika sonra katlanan uçtan ıslanma miktarı milimetre cinsinden ölçülüp kaydedildi.

Dışlanma kriterleri; göz içi basıncı  $>21$  mmHg, kırma kusuru  $> \pm 3.0$  diyoptri (sferik değer), göz küresinin aksial (önden arkaya kesit) uzunluğu  $>26$  mm, geçirilmiş refraktif ve göz içi cerrahi öyküsü, glokom, üveit, göz kuruluğu, keratokonusu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

**İstatistiksel yöntem:** Çalışmamızdan elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (ver. 22.0) programına yüklenerek, verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde (Kolmogorov-Simironov) değişik kontrollerde elde edilen 2'den fazla ölçümler karşılaştırılırken tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, analiz sonucunda önemli kararı verildiğinde farklılık yapan ölçüm gruplarını bulabilmek için Bonferroni testi kullanılmış ve yanılma düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

#### 4. BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması  $20.90 \pm 2.71$  yıl (18-28) olup 7'si (%23.3) erkek, 23'ü (%76.7) kadındı.

Hastaların tedavi öncesi, tedaviye başladıktan 1 ay sonra, tedaviye başladıktan 5 ay sonra 5 farklı noktadan ölçülen koroid kalınlıklarının ortalama değerleri tablo 4.1 de verilmiştir. Hastaların tedavi öncesi, tedaviye başladıktan 1 ay sonra, tedaviye başladıktan 5 ay sonra 5 farklı noktadan ölçülen koroid kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmedi ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 4.1:** Sistemik izotretinoin kullanan hastalarda tedaviye başlamadan önce, başladıktan 1 ay sonra ve 5 ay sonra ortalama koroid kalınlıkları.

Koroid kalınlığı	Tedavi Öncesi ( $\mu\text{m}$ )	1 ay sonra ( $\mu\text{m}$ )	5 ay sonra ( $\mu\text{m}$ )	p
SFKK	254.65 $\pm$ 28.37	257.06 $\pm$ 26.94	257.18 $\pm$ 27.70	0.652
TKK1	232.66 $\pm$ 24.97	227.45 $\pm$ 42.68	233.70 $\pm$ 39.14	0.387
TKK2	225.90 $\pm$ 24.27	226.58 $\pm$ 25.01	232.08 $\pm$ 25.89	0.065
NKK1	228.96 $\pm$ 28.28	227.60 $\pm$ 37.61	229.60 $\pm$ 32.02	0.910
NKK2	210.13 $\pm$ 29.98	213.25 $\pm$ 26.75	213.18 $\pm$ 41.70	0.387

p<0.05 anlamlı.

SFKK: Subfoveal koroid kalınlığı, NKK1: Foveanın 1 mm nazalinde koroid kalınlığı, NKK2: Foveanın 2 mm nazalinde koroid kalınlığı, TKK1: Foveanın 1 mm temporalinde koroid kalınlığı, TKK2: Foveanın 2 mm temporalinde koroid kalınlığı.

Hastaların tedavi öncesi, tedaviye başladıktan 1 ay sonra, tedaviye başladıktan 5 ay sonraki 4 kadrındaki RSLT değerleri tablo 4.2 de verilmiştir. Hastaların tedavi öncesi, tedaviye başladıktan 1 ay sonra, tedaviye başladıktan 5 ay sonra 4 kadrındaki RSLT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmedi (p>0.05) (tablo 4.2).

**Tablo 4.2:** Sistemik izotretinoin kullanan hastalarda tedaviye başlamadan önce, başladıktan 1 ay sonra ve 5 ay sonraki ortalama RSLT değerleri.

RSLT kalınlığı	Tedavi Öncesi ( $\mu\text{m}$ )	1 ay sonra ( $\mu\text{m}$ )	5 ay sonra ( $\mu\text{m}$ )	p
Superior kadran	133.41 $\pm$ 15.82	133.91 $\pm$ 17.29	134.08 $\pm$ 14.08	0.917
İnferior kadran	139.15 $\pm$ 13.75	135.36 $\pm$ 16.51	137.21 $\pm$ 14.37	0.066
Temporal kadran	72.70 $\pm$ 14.15	74.65 $\pm$ 11.06	72.60 $\pm$ 13.70	0.403
Nazal kadran	74.03 $\pm$ 15.57	74.25 $\pm$ 13.85	74.18 $\pm$ 15.44	0.983

p<0.05 anlamlı.

Hastaların tedavi öncesi, tedaviye başladıktan 1 ay sonra, tedaviye başladıktan 5 ay sonraki SKK ve ortalama simK değerleri tablo 4.3 de verilmiştir. Hastaların

tedavi öncesi, tedaviye başladıktan 1 ay sonra, tedaviye başladıktan 5 ay sonra SKK ve ortalama simK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.3:** Sistemik izotretinoin kullanan hastalarda tedaviye başlamadan önce, başladıktan 1 ay sonra ve 5 ay sonra ortalama SKK ve sim K değerleri.

	Tedavi Öncesi	1 ay sonra	5 ay sonra	p
SKK ( $\mu\text{m}$ )	549.11 $\pm$ 27.50	543.50 $\pm$ 29.07	543.31 $\pm$ 26.78	0.121
sim K değeri (D)	43.55 $\pm$ 1.63	42.97 $\pm$ 5.33	43.58 $\pm$ 1.58	0.471

$p<0.05$  anlamlı.

Hastaların tedavi öncesi, tedaviye başladıktan 1 ay sonra, tedaviye başladıktan 5 ay sonraki ortalama AST ve GKZ değerleri tablo 4.4 de verilmiştir. Hastaların tedavi öncesi, tedaviye başladıktan 1 ay sonra, tedaviye başladıktan 5 ay sonraki AST değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ( $p>0.05$ ). Ancak çalışma grubunun ortalama GKZ her kontrol zamanında azalmış olarak tespit edilmiş olup, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

**Tablo 4.4:** Sistemik izotretinoin kullanan hastalarda tedaviye başlamadan önce, başladıktan 1 ay sonra ve 5 ay sonra ortalama AST ve GKZ değerleri.

	Tedavi Öncesi	1 ay sonra	5 ay sonra	p*
AST	14.40 $\pm$ 5.11	14.38 $\pm$ 5.11	14.56 $\pm$ 4.30	0.952
GKZ (sn)	9.83 $\pm$ 3.02	7.58 $\pm$ .75	5.58 $\pm$ 2.72	0.001*

$p<0.05$  anlamlı.

## 5. TARTIŞMA

Akne vulgaris pilosebase üniteyi etkileyen, multifaktöryel, kronik inflamatuvar bir hastalık olup dünyada %9.4 oranında görülür ve dünya nüfusunu etkileyen 8. yaygın hastalıktır. Akne vulgaris tedavisi; lezyonların tipine, yoğunluğuna, dağılımına ve hastanın tedaviye uyumuna göre seçilmelidir. Hastalara uzun süreli tedavi uygulanmalı ve iyileştikten sonra da idame tedavi verilmelidir. Klasik tedaviye yanıt vermeyen orta şiddetli ve şiddetli AV'li hastalarda izotretinoin tercih edilmektedir. İzotretinoin (13-*cis*-retinoik asit); A vitaminine benzer kimyasal ve

moleküler yapıda, birinci jenerasyon non-aromatik sentetik retinoid grubu, yaklaşık 40 yıldır akne vulgaris tedavisinde kullanılan en etkin ilaçtır (109,110).

Çevresel etkenlerin akne vulgarisin şiddetini arttırması ve artan estetik kaygı nedeniyle izotretinoin kullanımı artmaktadır. İzotretinoinin ayrıca çeşitli dermatolojik hastalıklarda sistemik olarak ve yaşlanma karşıtı kozmetik ürünlerde topikal olarak da kullanılmaktadır. Akne vulgaris tedavisinde mihenk taşı niteliğinde olan ve estetik nedenlerle kullanım sıklığı giderek artan izotretinoinin etki mekanizmalarını ve yan etkilerini çok iyi belirlemek ve gerektiğinde koruyucu önlemleri almak önem arz etmektedir. İzotretinoinin; mukokutanöz, göz, kulak, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, sinir sistemi, kas iskelet sistemi, hematolojik sistem üzerine yan etkilere yol açabilen teratojenik bir ilaçtır (29).

Oral izotretinoin tedavisinin birçok yan etkisi olmasına rağmen, bunların çoğu tahmin edilebilir ve tedavinin sonlandırılmasını gerektirmez. En sık görülen, doza bağlı yan etkiler arasında keilit, dermatit, yüz eritemi, kseroz, vestibulit, mukozit, burun kanaması, konjonktivit ve blefarit bulunur. Destekleyici tedaviler ve doz ayarlamaları ile tedaviye devam edilebilir (111). Karaciğer ve lipid metabolizması açısından özellikle dislipidemi, karaciğer enzimlerinin artması, biotidinaz enzim aktivitesinin azalması gibi yan etkiler bildirilmiştir (112). Hipertrigliseridemi izotretinoin tedavisi sırasında en sık gelişen metabolik bozukluktur. Transaminazlarda yükselme izotretinoin kullanan hastaların %11'inde görülmektedir (37). Lökopeni, trombositopeni, trombositoz, sedimentasyon artışı ve homosistein yüksekliği diğer bildirilen yan etkilerdir (113,114). Yapılan bazı çalışmalarda plazma homosistein düzeylerindeki artışın erken vasküler oklüzif hastalık riski ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (115).

Oral izotretinoin kullanımı ile ilişkili oküler yan etkilerin çoğu doza bağımlıdır. İzotretinoinin oküler yan etkileri; meibom bezi bezi atrofisi, bozulmuş meibomian bezi salgısı, blefarokonjonktivit, kuru göz, keratit, miyopi, azalmış renk görme, optik nevrit, diplopi, optik disk ödemidir (111).

Neudorfer ve ark. (116) oküler yan etkileri izotretinoin tedavisi alan akne vulgaris hastaları (%13.8), izotretinoin kullanmayan akne vulgaris hastaları (%9.6)

ve akne vulgaris olmayan hasta gruplarında (%7.1) karşılaştırmış ve izotretinoin kullanan grupta anlamlı yükseklik tespit etmiştir. Benzer bir çalışmada Vallerand ve ark. (117) oküler yan etkilerin tüm yan etkiler içinde %7.2 sıklıkta görüldüğünü ve kontrol grubuna göre iki kat fazla olduğunu göstermiştir. Brzezinski ve ark. (118) izotretinoin (0.2-0.5 mg/kg/gün) tedavisi alan 3525 hastada %8.96 oranında oküler yan etkinin görüldüğünü ve bunun %5.7'sinin kuru göz hastalığı olduğunu tespit etmiştir. İzotretinoin tedavisinde; kuru göz, miyopi, retinal toksisite, keratit, meibomian bez disfonksiyonu, blefarokonjonktivit, korneal opasite, kontakt lens kullanımına azalmış tolerans, görme kaybı, fotofobi, azalmış karanlık adaptasyonu, optik nörit, görme alanı defektleri gibi çeşitli oküler yan etkiler bildirilmektedir (2-5).

İzotretinoinin meibomian bez boyutlarında küçülmeye, duktusları döşeyen epitelde kalınlaşmaya, asinus boyutunda ve sayısında azalmaya ve periasiner fibrosizasyonuna sebep olduğu tavşan çalışmalarında gösterilmiştir (119). Mathers ve ark. (120) izotretinoin kullanımı sırasında meibografi ile meibomian bezlerin yoğunluğunda azalma olduğunu ve atrofik değişiklikler ortaya çıktığını göstermiş, ayrıca gözyaşı osmolaritesinde artış olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde Evren ve ark. (121) izotretinoin kullanan hastalarda meibomian bez fonksiyon bozukluğu ve lipid salgısında serbest yağ asitlerinde azalma saptamışlardır. Bir başka çalışmada, izotretinoinin konjontival Goblet hücreleri üzerine etkilerine bakıldığında, 28 hastanın %75'inde konjontival impresyon sitolojisi normal olarak değerlendirilmiş, sistemik izotretinoin tedavisinin 3. ayında bu oran %43'e düşmüştür. Saptanan patolojik bulgular arasında Goblet hücre yoğunluğunda azalma, nükleus/sitoplazma oranında azalma ve skuamoz metaplaziye eğilim bulunmaktadır (122). Diğer bir çalışmada ise benzer şekilde izotretinoin tedavisi sırasında hastaların impresyon sitolojisi skorlarında anlamlı bir artış saptanmıştır (123).

Vücudumuzda en fazla kan dolaşımına sahip ve oldukça vaskülarize olan koroid dokusunun dolaşımı, koroid beslenmesinin yanı sıra retina pigment epiteli ve iç nükleer tabakanın dış yüzüne kadar olan retina tabakalarının da beslenmesini sağlar (124). Koroidin termoregülasyon, koroid kalınlığının değişmesi ile retina pozisyonunun ayarlanması ve büyüme faktörlerinin salgılanması gibi fonksiyonları da vardır (11). İzotretinoin kullanan hastalarda oküler vasküler yapılarda vasküler



oklüzyon, vaskülit, hemoraji, retina ve koroidde pigment bozukluğu gibi yan etkilerin olabileceği bildirilmektedir. Oküler kan akımında meydana gelebilecek azalma neticesinde koroid ve retinada oluşabilecek iskemik değişiklikler sonucunda koroid ve retina kalınlığının azalabileceği, buna bağlı olarak görme keskinliği azalması, karanlık adaptasyonu bozulması ve görme alanı daralması gibi çeşitli semptomların ortaya çıkabileceği bildirilmektedir (4).

Sistemik dolaşımı etkileyen ajanların da koroid kan akımını etkileyebileceği ancak bu etkinin bazen tahmin edilenden farklı olabileceği bildirilmektedir. Örneğin epinefrin ve anjiyotensin gibi vazokonstriktörlerin sistemik kan basıncı ve koroiddeki periferik direnci arttırdığı bildirilmektedir. Ancak periferik dirençteki bu artışa rağmen koroid kan akımında azalmanın aksine, artışa sebep olduğu bildirilmektedir. Sistemik kan basıncının düşmesi koroidde periferik vasküler direncin düşmesine yol açar, ancak bu değişikliğin kan akımına çok az etkisi olduğu gösterilmiştir. Güçlü vazodilatör etkisi olan karbondioksit inhalasyonunun koroid kan akımı üzerine beklenin aksine çok az etkisinin olduğu gözlenmiştir. Servikal sempatik zincirin uyarımının koroidal kan akımını arttırdığı, sempatektominin ise azalttığı bildirilmiştir. Sempatik kontrolün kaybı retinal ödeme yol açar. Yani koroidde fizyolojik bir perfüzyon basıncının sağlanabilmesi için sempatik tonusun sağlanması gereklidir. Bu gözlemler koroid kan akımının kontrolünde otonom sinir sisteminin üstünlüğünü göstermektedir (125).

Koroidin kalınlığının ölçülmesi, EDI-OKT kullanılarak çok sayıda B-tarama sinyallerinin ortalamasının alınmasıyla yapılabilmektedir. Bu şekilde koroid kesitsel, *invivo*, noninvaziv ve tekrarlanabilir olarak görüntülenebilir (61).

EDI-OKT kullanılarak sağlıklı bireylerde, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, santral seröz koryoretinopati, yüksek miyopi, glokom, Behçet hastalığı ve skleroderma gibi hastalıklarda koroid kalınlığı değerlendirilmeleri yapılmıştır. Bu değerlendirmeler sonucunda bazı hastalıkların koroid kalınlığını etkileyebileceği bildirilmektedir (61,126-129).

Diabetes mellitus, hipertansiyon, obstruktif uyku apnesi, sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi hastalıklarda saptanan koroidal kalınlık artışı

sistemik tablolarda ortaya çıkan koroidal kan akımındaki değişikliğin göstergesidir (129-133).

Koroid kalınlığının OKT ile ölçüldüğü ilk çalışmayı 2008’de Spaide ve ark. (58) yapmıştır. Bu çalışmada 17 gözde yapılan ölçümlerde ortalama subfoveal koroid kalınlığı sağ gözde 318 µm, sol gözde 335 µm bulunmuştur. Daha sonra yapılan çalışmalardaki ortalama subfoveal koroid kalınlığı Shin ve ark. (134) tarafından 270,82 µm, Manjunath ve ark. (135) tarafından 272 µm bulunmuştur. Çalışmalar arasındaki sonuçların bu kadar farklılık göstermesinin nedenlerinin, ölçüm yapılan farklı yazılımlar, OKT’nin ışık kaynağındaki farklar, etnik farklar, hasta göz yapısındaki farklılıklar ve başka faktörler olabileceğini pek çok yazar bildirmiştir (61,134,135).

Margolis ve ark (61) sağlıklı bireyler üzerinde yaptığı bir çalışmada, EDİ mod ile elde edilen OKT cihazı görüntülerinde koroidal kalınlık foveadan periferde gittikçe azalmaktadır ve nazalde temporale göre daha ince olduğu görülmüştür. Çalışmada subfoveal koroidal kalınlık ortalama 287±76 µm, foveanın 3 mm temporalinde 261±88 µm, foveanın 3 mm nazalinde 145±57 µm saptanmıştır. Yine bu çalışmada koroid kalınlığının her noktada yaşlanma ile azaldığı saptanmıştır. Foveanın yüksek metabolik aktivitesine rağmen, retinal dolaşımdan direk olarak kan akışı olmaması, subfoveal koroid kalınlığının daha fazla olmasını açıklamaktadır. Yapılan analizlerde subfoveal koroid kalınlığında her yıl için 1.56 µm düşüş saptanmıştır. Literatürde çocuk yaş grubunda koroidal kalınlığın araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Park ve Oh (136) ortalama yaşın 6.7±1.9 olduğu 48 gönüllünün 48 gözünde yapılan bir normotif data oluşturulması çalışmasında, subfoveal koroid kalınlığını 346 µm olarak saptamışlardır. Bu değerin gönüllülerin yaşı ile negatif korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir.

Çalışmamızda yaşın koroide olan etkilerini dışlayabilmek amacıyla çalışmaya katılım kriteri olarak çocuk yaş grubu çalışmaya alınmayarak 18-28 yaş aralığı belirlenmiştir.

Li ve ark. (137) yaptığı çalışmada subfoveal koroid kalınlığı 62,2 µm (%18) farkla erkeklerde kadınlardan daha yüksek bulmuştur. Bir çalışmada bu farka yol açan nedenin kadın ve erkekteki hormonal farklılık olduğu ve koroid dokusunda

bulunan östrojen reseptörlerinin bu duruma yol açabileceği bildirilmiştir. Ayrıca cinsiyet ve hormonal durumun koroidal kan akımını etkileyerek koroid kalınlığında farka yol açabileceği öne sürülmüştür (138).

Fujiwara ve ark. (13) koroidal kalınlık ile refraktif değişiklik arası bağlantıyı tespit etmişlerdir. Koroid hipermetroplarda daha kalın, miyoplarda ise daha ince bulunmuştur. Ancak bu ilişkinin -6D ve +6D arasında anlamlı olmadığını tespit etmişlerdir. Benzer şekilde artmış aksiyel uzunluk ve ilerleyen yaş nedeniyle incelen koroid miyoplarda görülen dejeneratif değişikliklerden sorumlu tutulmuştur (11). Yiu ve ark. (139) koroid kalınlığının yaş ve refraktif değişiklik ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir.

Çalışmalarda koroid kalınlığı ile refraktif değerler arasındaki bağlantının tespit edilmesine dayanarak, kırma kusuru sferik eşdeğeri -3D'nin altında ve +3 D'nin üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Wei ve ark. (140) sistemik açıdan sağlıklı bireylerde yaptığı çalışmada subfoveal koroidal kalınlık ile erkek cinsiyet, genç yaş, kısa aksiyel uzunluk, derin ön kamara, kalın lens, daha düz kornea ve yüksek görme keskinliği arasında doğru orantı olduğunu ortaya koymuşlardır.

Yavuz ve ark (111) izotretinoinin tedavisi alan hastalarda peripapiller koroid kalınlığını değerlendirdiği çalışmalarında temporal ve superotemporal kadranlarda peripapiller koroid kalınlığında anlamlı bir artış olduğunu göstermişler.

Sistemik izotretinoin tedavisi vücuttaki vazorelaksant moleküllerin ekspresyonunu artırır ve vazokonstriktör moleküllerin ekspresyonunu azaltır. Anti-trombotik ve anti aterojenik etkileri vardır. Sistemik izotretinoin damar duvarındaki prostaglandin I<sub>2</sub> (prostasiklin, PGI<sub>2</sub>) sentezini artırır. PGI<sub>2</sub>, damarlardaki endotel hücreleri tarafından üretilir. PGI<sub>2</sub> trombosit agregasyonunu inhibe eder, vasküler düz kasları gevşetir, monosit ve lenfosit göçünü inhibe eder ve düz kas proliferasyonunu uyarır (141). Kas kısmı koroidin peripapiller ve foveal bölgesi arasında daha kalındır. Bu nedenle, izotretinoin koroid tabakasının bu bölgesini diğerlerinden daha fazla etkileyebilir. Bu artışın, izotretinoinin vazorelaksan etkisi ile oluştuğu düşünülmektedir (11).

Çalışmamızda tedavi öncesi santral subfoveal, birinci temporal, ikinci temporal birinci nazal ve ikinci nazal koroid kalınlıkları sırasıyla  $254.65 \pm 28.37$ ,  $232.66 \pm 24.97$ ,  $225.90 \pm 24.27$ ,  $228.96 \pm 28.28$ ,  $210.13 \pm 29.98$   $\mu\text{m}$  olarak ölçülmüştür. Tedaviye başlandıktan 1 ay sonra sırasıyla  $257.06 \pm 26.94$ ,  $227.45 \pm 42.68$ ,  $226.58 \pm 25.01$ ,  $227.60 \pm 37.61$ ,  $213.25 \pm 26.75$   $\mu\text{m}$  ve 5 ay sonra sırasıyla  $257.18 \pm 27.70$ ,  $233.70 \pm 39.14$ ,  $232.08 \pm 25.89$ ,  $229.60 \pm 32.02$ ,  $213.18 \pm 41.70$   $\mu\text{m}$  olarak bulundu. Tedavi öncesi, tedaviye başladıktan 1 ay sonraki ve 5 ay sonraki RNFL kalınlıklarındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü devam ettirmek için retina düzenli oksijen desteğine ihtiyaç duyar (142). Retina ikili dolaşım sistemine sahiptir. Fotoreseptörler ve dış pleksiform tabakasının büyük bir kısmı indirekt olarak koryokapillaristen, iç retinal tabaka ise retinal ater tarafından oluşturulan yüzeysel ve derin kapiller pleksustan beslenir. İç retinal tabakalar hipoksik değişikliğe daha duyarlıdır (143). RSLT ve optik sinir başındaki yapısal değişiklikler görme fonksiyonundaki değişikliklerin öncesinde ortaya çıkar ve sinir liflerindeki hasar, tespit edilebilir bir görme alanı kaybı biçiminde belirgin hale gelinceye kadar aradan yıllar geçmiş olabilir (144).

OKT cihazı ile retinanın herhangi bir bölgesindeki toplam retina, sinir lifi tabakasının kalınlığı veya ganglion hücre tabakası kalınlığı hassas bir şekilde ölçülebilmektedir (68). Menke ve ark. (145) son yıllarda geliştirilmiş yüksek çözünürlüklü OKT'lerin sağlıklı gönüllülerde hem aynı kişi tarafından yapılan farklı ölçümlerde hem de farklı kişiler tarafından aynı olguya yapılan ölçümlerde tekrarlanabilirliğinin yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Literatürde oral isotretinoin tedavisinin koroid kalınlığına ve RSLT'ye etkilerini OKT kullanarak inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur (24,146,147). Bu nedenle, biz bu çalışmamızda akne vulgaris nedeniyle oral isotretinoin tedavisi başlanan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası OKT ile yapılmış RSLT ve koroid kalınlığı ölçümlerini yapıp bunları karşılaştırarak, bu tedavinin bu dokulara bir etkisinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Retinoidlerin sinir dokusunun büyümesinde, farklılaşmasında ve fonksiyonunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (8). İzotretinoinin sinir

sistemi fonksiyonunu etkileme mekanizması netleşmemiştir. Alltrans retinoik asidin, sinir sistemindeki hücre hatlarının gelişimini, çoğalmasını, farklılaşmasını, fonksiyonunu düzenlediği ve sinir hücresi zarlarının lipid bileşiminde değişiklikler yaptığı bilinmektedir (8,9). Ancak benzer bir etkinin periferik sinir sistemi üzerinde gözlenip gözlenmediği tam olarak bilinmemektedir (148,149).

İzotretinoin tedavisinin RSLT'deki etkilerini araştıran çalışmalar farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Kaptı ve ark (146) yaptığı çalışmada sistemik izotretinoin tedavisi alan hastaların 6 aylık takipleri süresince, tedavi öncesine göre, RSLT kalınlığında anlamlı bir fark bulmamışlardır. Şekeryapan ve ark. (147) 1 mg/kg/gün oral isotretinoin tedavisi alan hastalarda RSLT ve ganglion hücre kompleksi değişikliklerini inceledikleri çalışmalarında sistemik isotretinoin tedavisinin RSLT ve ganglion hücre kompleksi üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaların sonucuna benzer olarak sistemik izotretinoin tedavisi alan hastalarda tedaviye başlamadan önce, tedaviye başladıktan sonra 1. ve 5. ayda RSLT kalınlığında anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Yılmaz ve ark. (10) yaptığı çalışmada, başlangıç, 1., 2. ve 3. ayda temporal kadrandaki RSLT kalınlığının başlangıca göre anlamlı olarak düşük olduğu izlenmiş olup, diğer kadrarlarda anlamlı değişiklik izlenmemiştir.

Uçak ve ark. (24) oral 0.5-2 mg/kg/gün oral isotretinoin tedavisi alan olgularda bizim çalışmamızdan farklı olarak 8 sektör ve 4 kadranda RSLT ölçümü yapmış ve alt temporal sektörde bir incelleme bulmuşlardır.

Çalışmamızda tedavi öncesi superior, inferior, temporal ve nazal RSLT kalınlıkları sırasıyla  $133.41 \pm 15.82$ ,  $139.15 \pm 13.75$ ,  $72.70 \pm 14.15$ ,  $74.03 \pm 15.57$   $\mu\text{m}$  olarak tespit ettik. Tedaviye başladıktan 1 ay sonra sırasıyla  $133.91 \pm 17.29$ ,  $135.36 \pm 16.51$ ,  $74.65 \pm 11.06$ ,  $74.25 \pm 13.85$   $\mu\text{m}$  ve 5 ay sonra  $134.08 \pm 14.08$ ,  $137.21 \pm 14.37$ ,  $72.60 \pm 13.70$ ,  $74.18 \pm 15.44$   $\mu\text{m}$  olarak tespit ettik. Tedavi öncesi, tedaviye başladıktan 1 ay sonraki ve 5 ay sonraki RNFL kalınlıklarındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Gözyaşı lipit tabakası, meibom lipitlerinden oluşur. Lipit tabakasının labil olması, gözyaşı evaporasyonunun artmasına ve osmolarite artışına neden olur (150,151). Liu ve Pflugfelder (152) kuru gözlerdeki kronik kuruma ve immün

aktivasyon durumunun merkezi ve midperiferik korneal incelmeye neden olabileceğini, dolayısıyla SKK'ı azalttığını bildirdi. Niimi ve arkadaşları (153) gözyaşı ozmolaritesinin artmasının korneanın düzleşmesine neden olduğunu ve santral kornea kalınlığının azaldığını göstermiştir.

Kuru göz ve SKK arasındaki ilişki birçok çalışmada ortaya konmaya çalışılmıştır. Liu ve arkadaşlarının (152) yaptığı çalışmada kuru gözlerde korneal kalınlığın azaldığı gözlenmiş; SKK'nın kuru gözlerde 534 µm, normal gözlerde ise 571 µm olduğu görülmüştür. Postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmada, kuru göz olan kadınların SKK değerlerinin daha düşük olduğu bulunmuş ve bu hastalarda korneal ablasyon yapılacaksa bunun dikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır (154). Kuru gözü olan hastalarda SKK'nın suni gözyaşları ile tedavi sonrasında kalınlaştığı ve bu kalınlaşmanın kuru gözün tanı ve takibinde kullanılabileceği, aynı zamanda Göz içi basıncı ölçümü ve refraktif cerrahi prosedürlerinde de dikkate alınması gerektiği bir diğer araştırmada öne sürülmüştür(155).

Keratokonus gibi korneayı incelten hastalıklarda ve günümüzde oftalmoloji kliniklerinde sıkça uygulanan refraktif cerrahide de SKK'nın önemi tartışılmazdır.

Çalışmamızda tedavi öncesi SKK 549.11±27.50 µm olarak ölçüldü. Tedaviye başlandıktan 1 ay sonra 543.50±29.07 ve 5 ay sonra 543.31±26.78 µm olarak tespit ettik. Tedavi öncesi, tedaviye başladıktan 1 ay sonraki ve 5 ay sonraki SKK değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Kuru göz oftalmoloji kliniğinde oldukça sık görülen bir durumdur. Kuru göz prevalansının popülasyon çalışmaları ve çalışılan parametrelere bağlı olarak % 11-22 arasında olduğu söylenmektedir (156). İnsidansı yaş ile beraber artmakta ve daha çok kadınları etkilemektedir (157). Korneada ve gözün ön kısmında önemli değişikliklere yol açabilecek bir hastalıktır. Oküler yüzeyde gözyaşı filminin homeostazisinin bozulmasıyla karakterize, oküler semptomların eşlik ettiği, gözyaşı film hiperosmolaritesi ve instabilitesi ile birlikte oküler yüzeyde inflamasyon ve hasara neden olan ve nörosensoryal anomalliklerin etiyolojisinde rol oynadığı multifaktöryel bir hastalıktır. Modern siber çağda kuru göz, klimaların, bilgisayar kullanımının, trafik kirliliğinin ve hava kirliliğinin artışı nedeniyle daha da yaygınlaşmaktadır (158).

GKZ ve Schirmer testleri kuru göz tanısında en sık kullanılan testlerdir (159-162). GKZ genellikle kuru gözün bütün tiplerinde azalmıştır ve oftalmologların çoğu kuru göz tanısını koymada ve şiddetini değerlendirmede GKZ testini kullanmaktadırlar (163). Schirmer testi genelde farklı sonuçlar verir ve düşük sensitiviteye sahiptir. (160).

Meibomian bezleri göz yaşını stabilize eden yüzeysel bir lipit tabakasının salgılanmasını oluşturur. 2011 yılında meibomian bezi disfonksiyonu (MBD), Uluslararası Meibomian Bezi Disfonksiyonu Çalıştayı tarafından meibomian bezlerinin kronik yaygın anormalliği olarak tanımlanmıştır (16). Terminal kanal tıkanıklığı veya glandüler sekresyondaki değişiklikler ile karakterize olur. Salgılanan meibumun miktarındaki veya kalitesindeki değişiklikler, gözyaşı filminin kararsızlığına ve daha yüksek buharlaşma oranına neden olan gözyaşı filminin kalitesinin azalmasına neden olabilir. MBD varlığında gözyaşı buharlaşma hızı ve ozmolaritesinin artması sonucunda sulu gözyaşı hacmi azalırarak enflamatuvar döngü başlar (164-166). Kuruluktan dolayı oküler yüzeyin kronik tahrişini, bağışıklık aktivasyonu izler ve son olarak normalde 3 ila 40 mm arasında değişen gözyaşı filmi kalınlığında azalma ile sonuçlanır (152,154). MBD hastaların yaşam kalitesi önemli ölçüde etkileyen, oftalmoloji kliniğinde karşılaşılan çok yaygın bir hastalıktır (167,168). MBD'nin hastalar üzerindeki etkisi, yaşam kalitesini olumsuz etkileyerek, üretkenlik kaybına yol açabilecek kadar şiddetli olabilmektedir (169,170).

GKZ testi gözyaşı filminin stabilitesi ve meibomian bezlerinin fonksiyonu değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan bir testtir. MBD'nin sebep olduğu lipid eksikliği gözyaşı filminin dengesinin bozulmasına ve hızla buharlaşmasına yol açar (171). Lipit tabakası oküler yüzeyden su buharlaşmasını önleyerek gaz ve sıvı arasında yüzeydeki gerilimi azaltarak gözyaşı filmini stabilize etmektedir. Lipid tabakanın kalınlığı ve göz kırpma hareketinden sonra oküler yüzeye hızlı ve eşit olarak dağılıp dağılmaması gözyaşı filminin stabilizasyonunda önemli rol oynayabilir. MBD, kalitatif ve kantitatif olarak anormal bir lipit tabakasına sahip olduğundan, gözyaşı filmi stabilitesinin ve kırılma zamanının azalmasına yol açabilir ve daha sonrasında tüm gözyaşı filminin kalınlığını etkileyebilir (172).

Shimazaki ve ark. (164) 201 olguyu dahil ettikleri çalışmalarında, meibomian bez kaybı olan ve olmayan gruplar arasında kuru göz parametrelerini değerlendirmişlerdir. Meibomian bez kaybı olan grupta gözyaşı kırılma zamanının MBD olmayan gruba göre istatistiksel olarak daha kısa olduğunu tespit etmişlerdir. Bu durumu da gözyaşı filminin lipid tabakasındaki değişikliklere bağlamışlardır. Bu bulgu, Mathers (173) tarafından yapılan çalışma ile uyumludur. Salgı bezlerinin sayısının, gözyaşı buharlaşma hızındaki artış ile korele olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmalar MBD'nin azalmış GKZ'ye yol açtığını göstermiştir. Ayrıca aköz eksikliğe ve evaporatif kuru göze yol açan başka nedenler de GKZ'de azalmaya yol açabilmektedir (120,174,175).

Sistemik izotretinoin kullanımının sebep olduğu kuru göz hastalığının etyopatogenezini anlamak için alt grup gözyaşı tetkiklerini değerlendirmek gerekir. Gözyaşı film hacminin ölçülmesi gözyaşının refleks ve bazal sekresyonu hakkında bilgi verir. Rismondo ve ark. (176) tavşanlara 5 ay boyunca tedavi dozundan 5-10 kat fazla izotretinoin uygulamış, Schirmer testi ile yapılan gözyaşı miktarı ölçümlerinde tedavi almayan grupla karşılaştırıldığında anlamlı fark görmemişlerdir. Aynı çalışmada histolojik olarak değerlendirilen lakrimal bez morfolojisinde anlamlı değişiklik görülmemiştir. Başka bir çalışmada Rismondo ve Ubels (177) tavşan ve hayvan deneklerinde izotretinoin tedavisi sırasında gözyaşından salgılanan izotretinoin miktarını ölçmüştür. 1, 2, 3 ve 4. ayda yapılan ölçümlerde izotretinoin seviyelerinin sabit kaldığı görülmüştür. Lakrimal bezden salgılanan izotretinoinin tedavinin 3. gününde maksimum seviyeye ulaştığı ve etkisinin sınırlı miktarda olduğunu belirtmişlerdir.

İzotretinoin lakrimal bez tarafından gözyaşı içinde salgılanır ve meibomian bezlerinin atrofisine yol açarak, lipid sekresyonunda, gözyaşı osmolaritesinde ve gözyaşı filmi stabilitesinde değişikliklere neden olabilir (178,179). İzotretinoinin bu etkisinden dolayı GKZ'yi etkilediği ileri sürülmüştür (180). Önceki çalışmalara bakıldığında bu GKZ'deki azalmanın 1-1.5 ay civarında başladığı, 3-4. aylarda da sürdüğü, anormal GKZ saptanan hasta oranının ise %28,5 ile %69 arasında değiştiği görülmektedir (123,181-183). Çalışmamızda bu çalışmalarla uyumlu olarak İzotretinoin tedavisinden sonra 1. ve 5. aylarda GKZ da anlamlı azalma tespit ettik.



Çağlar ve ark (184) yaptıkları çalışmada MGD derecesi ve GKZ testi sonucu arasında ters ilişki olduğunu göstermişlerdir.

Yıldırım ve ark. (185) 54 hastada izotretinoin tedavisinin (0.8 mg/kg/gün) öncesi, 1, 3, 6. ayı ve tedavinin sonlanmasından 6 ay sonrasında yaptıkları GKZ testinde 1, 3 ve 6. ay değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı azalma tespit etmişlerdir. Tedavi sonlandıktan 6 ay sonrasındaki değerler ise tedavi öncesi değerler ile benzer bulunmuştur.

Bozkurt ve ark. (186) 40 hastada, Karalezli ve ark. (123) 50 hastada, Çağlar ve ark. (184) 60 hastada izotretinoin tedavisi sırasında GKZ'de istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda tedavi öncesi GKZ  $9.83 \pm 3.02$  sn olarak ölçülmüştür. Tedaviye başlandıktan 1 ay sonra  $7.58 \pm 2.75$ , tedaviye başlandıktan 5 ay sonra  $5.58 \pm 2.72$  sn'dir. Kontrollere ilişkin GKZ ölçümleri ikişerli olarak karşılaştırıldığında birinci ile üçüncü kontrol, birinci ile ikinci kontrol, ikinci ile üçüncü kontrol arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Her kontrolde GKZ değeri düşmüştür.

Sonuç olarak, akne vulgaris hastalarında sistemik izotretinoin tedavisi ile birlikte oküler yüzey değişiklikleri ve kuru göz semptomları görülmektedir. Özellikle kontakt lens ve/veya sistemik ilaç kullanımı gibi kuru göz tablosuna sebep olabilecek diğer faktörlerin de eşlik etmesi durumunda, oküler bulguların şiddetinde artış olabileceği hatırlanmalıdır (187). Bu nedenle, bu hastaların izotretinoin tedavisi öncesinde ve tedavi sırasında oküler yüzey değişiklikleri ve kuru göz açısından da takip edilmeleri uygun olacaktır. İzotretinoin tedavisi profilaktik olarak dudak koruyucu önerildiği gibi, kuru göz açısından da gözyaşı tedavisi önerilmesi faydalı olabilir.

Gözyaşı filmi, kornea için pürüzsüz kırılma yüzeyi sağlar (188). Gözyaşı filmi bozulduğunda, optik yüzey düzensiz hale gelir ve ek optik aberasyon veya beklenmedik keratometrik ölçümlere neden olabilir (189-192).

Yapılan çalışmalarda sistemik izotretinoin tedavisinin, Schirmer skorları üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (120,181,186). Öte yandan anestezişiz Schirmer

skorlarında değişiklik bulunmazken, anestezi Schirmer skorlarında anlamlı azalma saptanan çalışmalar da bulunmaktadır (123,193).

Çalışmamızda tedavi ncesi Schirmer testi değeri  $14.40\pm 5.11$  mm olarak ölçülmüştür. Tedaviye başlandıktan 1 ay sonra  $14.38\pm 5.11$ , tedaviye başlandıktan 5 ay sonra  $14.56\pm 4.30$  mm'dir. Tedavi ncesi, tedaviye başladıktan 1 ay sonraki ve 5 ay sonraki Schirmer testi değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çalışmamızda saptanan bulgular, izotretinoinin gözyaşı üretimini azaltmaktan ziyade gözyaşı komponentlerini etkileyerek ve toksisiteye sebep olarak oküler yüzeyi etkilediğini düşündürmektedir.

Korneal topografi, hızlı ve hassas ön segment ölçümleri yapılmasına olanak sağlamaktadır (194).

Yıldırım ve ark (185) sistemik izotretinoin kullanan hastalarda kornea topografisinde SIM K ve (surface asymmetry index) SAI değerlerinde anlamlı değişikliklerin olduğunu ancak bunların geri dönüşümlü olduğunu göstermişlerdir. İzotretinoin tedavisinin gözyaşı özellikleri, sekresyon ve oküler yüzeyde istatistiksel olarak önemli değişikliklere neden olduğunu, ancak kornea biyomekaniği üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını belirmişlerdir. Kornea özellikleri üzerindeki etkileri nedeniyle, klinisyenlerin izotretinoin kullanımının kesilmesinden en az 6 ay sonra keratometri okumaları ve kornea kalınlığı gibi kornea parametreleri hakkında doğru bilgi gerektiren herhangi bir ameliyat yapmaktan kaçınması gerektiğini savunmuşlardır. Bizim alışmamızda ise sistemik izotretinoin alan hastalarda tedaviye başlamadan önce, tedaviye başladıktan sonra 1. ve 5. aylardaki kornea topografisinde ortalama sim K değerlerinde anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir.

Bu bulgular izotretinoin kullanan hastalarda kornea topografisinde meydana gelen değişiklikleri vurgulamaktadır; bu durum bunların sıklıkla genç ve refraktif cerrahi için potansiyel aday olmaları açısından önemlidir. Hastaların uygun yönetimi için bu parametrelerin tam olarak değerlendirilmesi gerekir ve kornea topografisini etkileyen faktörler klinisyenler tarafından bilinmelidir.

Çalışmamızda tedavi öncesi ortalama sim K değeri  $43.55 \pm 1.63$  D olarak ölçülmüştür. Tedaviye başlandıktan 1 ay sonra  $42.97 \pm 5.33$ , tedaviye başlandıktan 5 ay sonra  $43.58 \pm 1.5$  D olarak ölçülmüştür. Tedavi öncesi, tedaviye başladıktan 1 ay sonraki ve 5 ay sonraki sim K değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Bu çalışmada; sistemik izotretinoin tedavisinin; koroid kalınlığına, RSLT'ye, ortalama sim K değerine, AST değerine etkisi olmadığı ancak gözyaşı kalitesini etkileyerek GKZ değerini düşürdüğü sonucuna ulaşılmıştır.



## 6. SONUÇLAR

1- İzotretinoin tedavi alan olgularımızın 5 farklı noktadan ölçülen koroid kalınlıklarında tedavi öncesi değerleri ile tedaviye başladıktan 1. ve 5. ay sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

2- İzotretinoinin nörotoksik etkisi olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Görme fonksiyonunda en önemli role sahip olan RSLT'nin 4 kadrandaki kalınlık değerleri açısından; tedavi öncesi değerler ile tedaviye başladıktan 1. ve 5. ay sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığı görüldü.

3- SKK ve kornea topografisi oftalmoloji kliniğinde zamanla önemi daha da artan bir parametre haline gelmiştir. Çalışmamıza dahil edilen yaş grubu, keratokonus için ve refraktif cerrahi önerilen hastaların yaş grubu ile uyumlu olduğu için dikkat edilmesi gereken parametreler olduğunu düşündük. Hastaların tedavi öncesi, tedaviye başladıktan 1 ve 5 ay sonra santral kornea kalınlığı ve ortalama sim K değerlerinde anlamlı değişiklik izlenmedi.

4- Çalışmamızın sonuçları sistemik izotretinoin kullanımının lakrimal sistemin fonksiyonunu etkilemediğini düşündürmüştür. Olguların tedavi öncesi, tedaviye başladıktan 1. ve 5. ay sonrası AST kontroller arası farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

5- Sistemik izotretinoin kullanımının, meibomian bez fonksiyonunda sebep olduğu değişiklikler nedeniyle gözyaşı stabilitesini bozabileceği düşünülmüştür. İzotretinoin tedavisi, 1. ayında başlayan etkisi ile olgularımızın gözyaşı stabilitesinde bozulmaya neden olmuştur. Kontrollere ilişkin GKZ ölçümleri ikişerli olarak karşılaştırıldığında birinci ile üçüncü kontrol, birinci ile ikinci kontrol, ikinci ile üçüncü kontrol arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Her kontrolde GKZ değeri düşmüştür.

6- Sistemik izotretinoin tedavisi başlanan her hastanın kuru göz açısından oftalmolojik muayenesinin olması gerektiğini düşündük.

## 7. KAYNAKLAR

1. Gollnick Cunliffe H, William B, Diane D, Brigitte F, Andrew L, James J ve ark. Management of acne: A report from a global alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol*, 49:1–37, 2003.
2. Fraunfelder FT, Fraunfelder FW. Ocular side effects possibly associated with isotretinoin usage. *Am J Ophthalmol*, 132(3):299–305, 2001.
3. Ellis CN , Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol*, 45:150–157, 2001.
4. Fraunfelder FT, Fraunfelder FW. Adverse ocular drug reactions recently identified by the national registry of drug-induced ocular side effects. *Ophthalmology*, 111:1275–9, 2004.
5. Weleber RG, Denman ST, Hanifin JM, Cunningham WJ. Abnormal retinal function associated with isotretinoin therapy for acne. *Arch Ophthalmol*, 104:831–837, 1986.
6. Chroni E, Monastirli A. Neuromuscular adverse effects associated with systemic retinoid dermatotherapy: Monitoring and treatment algorithm for clinicians. 33:25–34, 2010.
7. Danby F. W. Oral isotretinoin, neuropathy and hypovitaminosis A. *A. Clin Exp Dermatol*, Oct;34(7):260–260, 2009.
8. McCaffery P, Dräger U C. Regulation of retinoic acid signaling in the embryonic nervous system: A master differentiation factor. *Cytokine Growth Factor Rev.*, Oct; 11(3) :233–249, 2000.
9. Le Coz C J, Wasser P, Tranchant C, Cribier B, Heid E, Warter J M ve ark. Abnormal central nervous conduction in long-term treatments with retinoids. *Ann Dermatol Venereol*, 123:795–799, 1996.
10. Yılmaz U, Küçük E, Koç Ç, Özköse A. Investigation of the effects of systemic isotretinoin treatment on retinal nerve fiber layer and macula. *J. Dermatolog. Treat.*, Jun;28(4):314–317,. 2017.
11. Nickla DL W J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res*, 29:144–168, 2010.
12. Spraul CW G H, Lang GE, Lang GK. Morphometric changes of the choriocapillaris and the choroidal vasculature in eyes with advanced glaucomatous changes. *Vis. Res*, 42:923–932, 2002.

13. Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, Spaide R F. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol*, 148:445–450, 2009.
14. Rebolleda G, Diez-Alvarez L, Casado A, Sánchez-Sánchez C, de Dompablo E, González-López JJ, ve ark. OCT: new perspectives in neuro-ophthalmology. *Saudi J Ophthalmol*, 29:9–25, 2015.
15. Grewal DS, Tanna AP. Diagnosis of glaucoma and detection of glaucoma progression using spectral domain optical coherence tomography. *Curr Opin Ophthalmol*, 24:50–161, 2013.
16. Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan D A. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52:938–1978, 2011.
17. Daniel Nelson J, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo J M, Craig J, Jennifer M C, James P ve ark. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52:1930–1937, 2011.
18. Onder H I, Turan H, Kilic A C, Kaya M, Tunc M. Premacular hemorrhage due to isotretinoin use. *Cutan. Ocul. Toxicol.*, 32:170–172, 2013.
19. Bergler-Czop B ve Brzezińska-Wcisło L. The new therapy schema of the various kinds of acne based on the mucosa-skin side effects of the retinoids. 2012.
20. Doughty M J, Zaman M L. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol*, 44:367–408, 200.
21. Solomon O D. Corneal stress test for extended wear. *CLAO J*, 22:75–78, 1996.
22. Auffarth GU V H, Wang L. Keratoconus evaluation using the Orbscan Topography System. *Cataract Refract Surg*, 26:222–228, 2000.
23. de Sanctis U, Missolungi A, Mutani B, Richiardi L, Grignolo F M. Reproducibility and repeatability of central corneal thickness measurement in keratoconus using the rotating Scheimpflug camera and ultrasound pachymetry. *Am J Ophthalmol*, 144:712–718, 2007.
24. Çakır B, Doğan E, Çelik E, Babashli T, Uçak T. Effects of artificial tear treatment on corneal epithelial thickness and corneal topography findings in dry eye patients. *J Fr Ophtalmol*, 41(5):407–411, 2018.
25. Bhate K, Williams H C. Epidemiology of acne vulgaris. *Br. J. Dermatol.*, 168:474–485, 2013.

26. Dreno B, Poli F. Epidemiology of acne. *Dermatology*, 206:7–10, 2003.
27. Thielitz A, Krautheim A, Gollnick H. Update in retinoid therapy of acne. *Dermatol Ther*, 19:272–279, 2006.
28. T. D. JS S. Diseases of sebaceous glands. *Dermatology Gen. Med*, 7:687–712, 2008.
29. Zaenglein AL, Thiboutot DM. *Adnexal Diseases*, 3rd ed. eds: Bologna JL, Jorizzo J, Schaffer JV. *Dermatology*. New Haven: Elsevier Saunders, 545-561 p., 2012.
30. Katsambas A, Papakonstantinou A. Acne systemic treatment. *Clin Dermatol*, 22:412–418, 2004.
31. Shelbi C, Zeichner J On. Isotretinoin updates. *Dermatol Ther*, 26(5):377–89, 2013.
32. Orfanos C E, Ehlert R, Gollnick H. The Retinoids: A Review of their Clinical Pharmacology and Therapeutic Use. *Drugs*, 34:459–503, 1987.
33. Thielen AM, Saurat J. *Dermatology*, 3rd ed. 2012.
34. Ganceviciene R, Zouboulis C. Isotretinoin: state of the art treatment for acne vulgaris. *J. Ger. Soc. Dermatology JDDG*, 8:47–59, 2010.
35. Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L. Pro-inflammatory cytokines in patients with various kinds of acne treated with isotretinoin. *Postep. dermatologii i Alergol*, 31:21–28, 2014.
36. McLane J. Analysis of common side effects of isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*, 45(5):188–194, 2001.
37. Zane L T, Leyden W A, Marqueling A L, Manos M M. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol*, 142(8):1016–1022, 2006.
38. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Finlay AY ve ark. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol. JEADV*, 30:1261–1268, 2016.
39. Gollnick HP. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol. JEADV*, 29:1–7, 2015.
40. Tan K A, Gupta P, Agarwal A, Chhablani J, Cheng C, Keane P A. State of science: Choroidal thickness and systemic health. *J.Surv Ophthalmol.*, 61:566–581, 2016.

41. Recep Ö.F, Göz anatomisi. Dünya Tıp Kitabevi, 2016.
42. Remington LA, Goodwin D. Clinical Anatomy of the Visual System, 3rd ed. 2012.
43. Yoneya S, Tso MO. Angioarchitecture of the human choroid. Arch Ophthalmol, 105(5):681–687.
44. Choplin NT. Retinal Nerve Fiber Layer Analysis: Yanoff M, Oftalmoloji, Mosby Inte., Barcelona, Spain, 2004.
45. Schubert HD. Nöral retinanın yapısı ve fonksiyonu: Yanoff Oftalmoloji, Ed. Yetik H, İstanbul, Hayat Tıp Kitapçılık, 771–774, 2007.
46. Duker JS. Yanoff M. Ophthalmology, İstanbul, Hayat Tıp Kitapçılık, 2007.
47. Radius RL. Anatomy and pathophysiology of the retina and optic nerve: The Glaucomas. eds: Rich R, Shields MB, Krupin T, St Louis: Mosby, 89-125, 1989.
48. Radius RL. Anatomy and embryology of the optic nerve: Glaucoma. eds: Podos SM, Yanoff M. St Louis: Mosby. London, 2:6-2, 1994.
49. Kanski J. Klinik Oftalmoloji. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1999.
50. Özdemir H. Optik koherens tomografi. Türk Oftalmol. Derneği Eğitim Yayınları No.10, 21–36 s, 2009.
51. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W. Optical coherence tomography. 254:178–1181, 1991.
52. Karaçorlu S. Optik Koherens Tomografi. 1999.
53. Durukan A, Mumcuoglu T, Erdurman C. Optik koherens tomografi prensipleri ve uygulamadaki yenilikler. Turk J Ophthalmol, 38:168–175, 2008.
54. Adhi M, Duker JS. Optical coherence tomography–current and future applications. Curr Opin Ophthalmol, 24:13, 2013.
55. Wu L, Alpizar-Alvarez N. Choroidal imaging by spectral domain-optical coherence tomography. Turk J Ophthalmol, 3:3–13, 2013.
56. Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, Yasuno Y. Choroidal thickness in healthy Japanese subjects. Invest Ophthalmol Vis Sci, 51(4):2173–2176.
57. Spaide R F, Koizumi H, and Pozzoni M C. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. Am J Ophthalmol, 146:496–500, 2008.



58. Wong I Y, Koizumi H, Lai W W. Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging*, 42:75–84, 2011.
59. Branchini L, Regatieri CV, Flores-Moreno I, Baumann B, Fujimoto JG. Reproducibility of choroidal thickness measurements across three spectral domain optical coherence tomography systems. *Ophthalmology*, 119(1):119–123, 2012.
60. Margolis R, Spaide R F. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol*, 147(5):811–815.
61. Aydın A, Hamdi Bilge A. Optik koherens tomografinin glokomda yeri. *Glokom-Katarakt*, 2:77–82, 2007.
62. Schuman J S, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, Hee M R, Wilkins J R, Coker J G ve ark. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 103:1889–1898, 1996.
63. Jonas J B, Budde W M, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv. Ophthalmol.*, 43:293–320, 1999.
64. Doughman D. *The Cornea: Principles and Practise of Ophthalmology*. Philadelphia, 1989.
65. Bourne W M, Nelson LR, Hodge D O. Central corneal endothelial cell changes over a tenyear period. *Invest Ophthalmol Vsi Sci*, 38:779–782, 1997.
66. Martola E L, Baum J L. Central and peripheral corneal thickness. A Clin. study. *Arch Ophthalmol*, 79:28, 1968.
67. Waring OG, *Corneal Structure and Pathophysiology: Corneal Disorders Clinical Diagnosis and Management*. Philadelphia, 1984.
68. Bengisu Ü. *Göz Hastalıkları: Kornea Anatomisi ve Fizyolojisi*. 3.baskı. Ankara, Palme yayıncılık, 1998.
69. Arffa RC. *Grayson's Diseases of Cornea: A Times Mirror Company*. 4. ed., St. Louis: Mosby, 1:1997.
70. Pflugfelder S C, Solomon A, Stern M E. The diagnosis and management of dry eye: A twenty-five-year review *Cornea*. 19, pp. 644–649,2000.
71. Tsubota K. Tear dynamics and dry eye. *Prog Retin Eye Res*, 17(4):565–596, 1998.
72. Patel S, Blades K. *The Dry Eye: A Practical Approach*. Elsevier Scince Ltd, London, 2003.

73. Sullivan JH, Shetlar DJ. Lids, Lacrimal Apparatus, & Tears: Vaughan & Asbury's General Ophthalmology, Lange Medical Publications, California, 80–99, 2004.
74. Perry HD. Dry eye disease: Pathophysiology, classification, and diagnosis. *Am J Manag Care*, 14(3):79–87, 2008.
75. Rolando M, Zierhut M. The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Surv Ophthalmol*, 45(2): 203–210, 2001.
76. Doughty T A, Michael J, Korb RD, Craig J, Doughty M, Guillon JP. *The Cornea and Conjunctival Surfaces in Relation to The Tear Film: The Tear Film*, Oxford, 1–34, 2002.
77. Holly F J, Lemp M A. Tear physiology and dry eyes. *Surv Ophthalmol*, 22:69–87, 1977.
78. Dervichian DG, Brown SI. The oils of the meibomian glands: physical and surface characteristics. *Arch Ophtalmol*, 82:537, 1969.
79. McGill J. *The Tear Film in Health and Disease: External Eye Disease*, eds: Easty DL, Smolin G, Butterworth-Heinemann corp, London, 106– 128p, 1985.
80. Jumblatt MM, McKenzie RW, Jumblatt JE. Quantification of MUC2 and MUC5AC transcripts in human conjunctiva: *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41(3):703–708 p, 2000.
81. Gillette TE, Chandler JW. Immunologic defense mechanisms of the ocular surface. *Ophthalmol*, 90(6):585–591, 1983.
82. Farris RL. Tear analysis in contact lens wearers. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 83:501–545, 1985.
83. Van Haeringen NJ. Clinical biochemistry of tears. *Surv Ophthalmol*, 26(2):84–96, 1981.
84. Iwata S. Chemical composition of the aqueous phase. *Int Ophthalmol Clin*, 13(1):29–46, 1973.
85. Day MJ, German AJ, Hall EJ. Measurement of IgG, IgM and IgA concentrations in canine serum, saliva, tears and bile. *Vet Immunol Immunopathol*, 64(2):107–121, 1998.
86. Lemp MA, Driver PJ. Meibomian gland dysfunction. *Surv Ophthalmol*, 40(5):343–367, 1996.

87. Heyda KG, Gilbard JP, Rossi SR. Tear film and ocular surface changes after closure of the meibomian gland orifices in the rabbit. *Ophthalmol*, 96(8):1180–1186, 1989.
88. Rheinstrom SD. *Dry Eye Ophthalmology* Mosby Int: Yanoff M. eds: Ducker JS, Yanoff M, London, UK, 14 p., 1999.
89. C. S. of the I. D. E. WorkShop. The definition and classification of dry eye disease. *Ocul Surf*, 5:75–92, 2007.
90. Pflugfelder SC. Prevalence, burden, and pharmacoeconomics of dry eye disease. *Am J Manag Care*, 14(3):102–106, 2008.
91. Schiffman R M, Walt J G, Jacobsen G, Doyle J J, Lebovics G, Sumner W. Utility assessment among patients with dry eye disease. *Ophthalmology*, 110(7):1412–1419, 2003.
92. Buchholz P, Steeds CS, Stern LS. Utility assessment to measure the impact of dry eye disease. *Ocul Surf*, 4:155, 2006.
93. Rajagopalan K, Reddy P, Grad O. The economic burden of dry eye: a conceptual framework and preliminary assessment. *Cornea*, 23:751, 2004.
94. Stern M E, Beuerman R W, Fox R I, Gao J, Mircheff A K, Pflugfelder S C. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 17(6):584–589, 1998.
95. Li D Q, Chen Z, Song X J, Luo L, Pflugfelder S C. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45:4302, 2004.
96. Bron A J, Tiffany J M, Gouveia S M, Yokoi N, Voon L W. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res*, 78:347, 2004.
97. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J*, 21(4):221–232, 1995.
98. Klein BE, Moss SE, Klein R. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol*, 118(9):1264–1268, 2000.
99. Shashikala P. Prevalence of dry eye in hypothyroidism. *Int. J. Clin. Cases Investig*, 46(5):51, 2013.
100. Bron A J, Abelson M B, Ousler G, Pearce E, Tomlinson A, Yokoi N et al. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. *Ocul Surf*, 5:108, 2007.

101. Fujishima H, Tsubota K, Toda I. Ocular fatigue is the major symptom of dry eye. *Acta Ophthalmol Scand*, 71(3):347–352, 1993.
102. Kanski JJ. *A Systematic Approach*, Butterworth Hememann Elsevier. *Dry Eye Disorder: Clinical Ophthalmology*, Sixth ed., 2007.
103. Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 23:272, 2004.
104. Holly FJ, Lemp M A. Breakup of the tear film. *Int Ophthalmol Clin.*, 13(1):97–102, 1973.
105. Norn MS. Desiccation of the precorneal film. *Acta Ophthalmol*, 47(4):865–880, 1969.
106. Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, Foulks GN, Sullivan BD. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea*, 31:472–478, 2012.
107. Güner U. *Keratokonus'un Topografi Temelli Tanı ve Tedavisi*. 2015.
108. O'Brart D, Corbett MC, Rosen ES. *Corneal Topography Principles and Applications*. BMJ Books, London, 4–19 p., 1999.
109. Tan L, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br. J. Dermatol.*, 172:3–12, 2015.
110. Li W, Liu Y, Luo Q, Li XM, Zhang XB. Off-label uses of retinoids in dermatology. *Our Dermatology Online*, 3, 2012.
111. Yavuz C, Özcimen M. An evaluation of peripapillar choroidal thickness in patients receiving systemic isotretinoin treatment. *Cutan. Ocul. Toxicol.*, 38:25–28, 2019.
112. Schulpis KH, Georgala S, Papakonstantinou E D, Michas T, Karikas G. A. The effect of isotretinoin on biotinidase activity: *Pharmacol Appl Ski. Physiol*, 12(1–2):28–33, 1999.
113. Ferahbas A, Turan MT, Esel E, Utas S, Kutlugun C, Kilic CG. A pilot study evaluating anxiety and depressive scores in acne patients treated with isotretinoin. *J Dermatolog Treat*, 15(3):153–157, 2004.
114. Marqueling AL, Zane LT. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Semin Cutan Med Surg*, 24(2):92–102, 2005.
115. Coughlin SS. Clarifying the Purported Association between Isotretinoin and Inflammatory Bowel Disease. *J Env. Heal. Sci.*, 1(2), 2015.

116. Neudorfer M, Goldshtein I, Shamai-Lubovitz O, Chodick G, Dadon Y, Shalev V. Ocular Adverse Effects of Systemic Treatment With Isotretinoin. *Arch. Dermatol.*, 148:803–808, 2012.
117. Vallerand I A, Lewinson R T, Farris M S, Sibley C D, Ramien M L, Bulloch A, Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *Br. J. Dermatol.*, 178:76–85, 2018.
118. Brzezinski P, Borowska K, Chiriac A. J. Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review. *Dermatol Ther*, 30:2–7, 2017.
119. Smith RE, Lambert RW. Pathogenesis of blepharoconjunctivitis complicating 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) therapy in a laboratory model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 29(10):1559–1564, 1988.
120. Mathers WD, Jester JV, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM. Meibomian gland morphology and tear osmolarity: changes with Accutane therapy. *Cornea*, 10:286–290, 1991.
121. Evren Ö, Karıcı AA, Orhan İ, Artüz F, Tamer U, Şener B. Roaccutane Tedavisinin Göz Yaşı Fonksiyonları ve Meibomian Bezi Lipid Yapısına Etkisi. *MN Oftalmol.*, 12(4):304–8, 2005.
122. Queiroga IB, Antônio Vieira L, Barros Jde N, Melo Diniz M F, Morais LC . Conjunctival impression cytology changes induced by oral isotretinoin. *Cornea*, 28:1009–1013, 2009.
123. Karalezli A, Akova Y, Borazan M, Altinors DD, Dursun R, Kiyici H. Conjunctival impression cytology, ocular surface, and tear-film changes in patients treated with systemic isotretinoin. *Cornea*, 28:46–50, 2009.
124. Green W. Guyer D, Schachat A. *The Choroid: Structural Considerations. Retina*, 4th ed, Philadelphia Elsevier, 34–42 p., 2006.
125. Ernest J, Weiter JJ. Anatomy of the choroidal vasculature. *Am J Ophthalmol*, 78(4):583–590, 1974.
126. Ritch R, Park SC, De Moraes CG, Teng CC, Tello C, Liebmann JM. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of deep optic nerve complex structures in glaucoma. *Ophthalmology*, 119:3–9, 2012.
127. Coşkun E, Zengin O, Kenan S, Kimyon G, Erdoğan Er K, Okumuş S, Mesut Onat A, Erbağcı İ. Evaluation of choroidal thickness in patients with scleroderma. *Eye*, 30(4):588–592, 2016.
128. Onat A, Coşkun E, Gürler B, Pehlivan Y, Kısacık B, Okumuş S, Yayuspayı R, Özcan E. Enhanced depth imaging optical coherence tomography findings in Behçet disease. *Ocul Immunol Inflamm.*, 21(6):440–445, 2013.

129. Esmaeelpour M, Považay B, Hermann B, Hofer B, Kajic V, Sarah L ve ark. Mapping choroidal and retinal thickness variation in type 2 diabetes using three-dimensional 1060-nm optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52:5311–5316, 2011.
130. Akay F, Gundogan F C, Yolcu U, Toyran S, Uzun S. Choroidal thickness in systemic arterial hypertension. *Eur J Ophthalmol*, 26:152–157, 2016.
131. Duru N, Altinkaynak H, Erten Ş, Can ME, Duru Z, Uğurlu FG ve ark. Thinning of Choroidal thickness in patients with rheumatoid arthritis unrelated to disease activity. *Ocul Immunol Inflamm*, 24:246–253, 2016.
132. Altinkaynak H, Duru N, Uysal BS. Choroidal thickness in patients with systemic lupus erythematosus analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Ocul Immunol Inflamm*, 24:254–260, 2016.
133. Dogan R, Karalezli A, Eroglu FC, Kivanc T. Evaluation of choroidal thickness using spectral-domain optical coherence tomography in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome: a comparative study. *Int J Ophthalmol*, 7:1030–1034, 2014.
134. Shin B R, Shin J W, Cho Y U, Lee H Y. Measurement of Choroidal Thickness in Normal Eyes Using 3D OCT-1000 Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Korean J. Ophthalmol*, 26:255, 2012.
135. Manjunath V, Taha M, Fujimoto J G, Duker J S. Choroidal Thickness in Normal Eyes Measured Using Cirrus HD Optical Coherence Tomography. *Am. J. Ophthalmol*, 150:325–329, 2010.
136. Oh SY ve Park KA. Choroidal thickness in healthy children. *Retina*, 33(9):1971–1976.
137. Li I C, Larsen X Q, Munch M. Subfoveal Choroidal Thickness in Relation to Sex and Axial Length in 93 Danish University Students. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.*, 52:8438, 2011.
138. Centofanti M, Bonini S, Manni G, Guinetti-Neuschüler C, Bucci M G, Harris A. Do sex and hormonal status influence choroidal circulation. *Br. J. Ophthalmol*, 84:786–787, 2000.
139. Stephanie J, Gleen Y C. Relationship of Central Choroidal Thickness With Age- Related Macular Degeneration Status. *Am. J. Ophthalmol*, 159:617–626, 2015.
140. Jonas J, Wei W, Xu L. Subfoveal Choroidal Thickness: The Beijing Eye Study. *Ophthalmology*, 120:175–180, 2013.

141. Camacho M, Rodríguez C, Salazar J, Ribalta J, Escudero JS, Masana L ve ark. Retinoic acid induces PGI synthase expression in human endothelial cells. *J Lipid Res*, 49:1707–1714, 2008.
142. Ling E, Kaur C, Foulds WS. Hypoxia-ischemia and retinal ganglion cell damage *Clinical Ophthalmology*. 2:879–889, 2008.
143. Benedek G, Janáky M, Grósz A, Tóth E, Benedek K. Hypobaric hypoxia reduces the amplitude of oscillatory potentials in the human ERG. *Doc Ophthalmol*, 114:45–51, 2007.
144. Gordon MO, Keltner JL, Johnson CA, Cello KE, Edwards MA, Bandermann SE ve ark. Classification of visual field abnormalities in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Arch Ophthalmol*, 121:643–650, 2003.
145. Menke MN, Funk J, Knecht P, Sturm V, Dabov S. Reproducibility of Nerve Fiber Layer Thickness Measurements Using 3D Fourier-Domain OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 49:5386–91, 2008.
146. Kaptı BH, Yavruoğlu MA, Aslan G. Evaluation of retinal nerve fiber layer changes with oral isotretinoin treatment. *Ophthalmol Ther*, 2:19–23, 2013.
147. Şekeryapan B, Aslan MG, Dilek N, Öner V, Türkyılmaz K. Retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer thickness in patients receiving systemic isotretinoin therapy. *Int Ophthalmol*, 33(5):481–484, 2013.
148. Karlı N ve Aydoğan K. Effects of oral isotretinoin therapy on peripheral nerve functions: a preliminary study. *Clin Exp Dermatol*, 32(1):81–84, 2007.
149. Chroni E, Pasmatzi E, Monastirli A, Georgiou S, Katsoulas G, Polychronopoulos P. Short-term oral isotretinoin therapy does not cause clinical or subclinical peripheral neuropathy. *J Dermatolog Treat*, 17(1):6–8, 2006.
150. Akyol-Salman I, Azizi S, Mumcu U, Öndaş O, Baykal O. Central corneal thickness in patients with meibomian gland dysfunction. *Clin. Exp. Optom.*, 94:464–467, 2011.
151. Bron A J, Tiffany J M, Gouveia S M, Yokoi N, Voon L W. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp. Eye Res.*, 78:347–360, 2004.
152. Liu Z ve Pflugfelder S C. Corneal thickness is reduced in dry eye. *Cornea*, 18:403–407, 1999.
153. Niimi J, Tan B, Chang J, Zhou Y, Ghanekar A, Wong M ve ark. Diurnal pattern of tear osmolarity and its relationship to corneal thickness and deswelling. *Cornea*, 32:1305–1310, 2013.

154. Martínez-Soriano F, Sanchis-Gimeno JA, Lleó-Pérez A, Alonso L, Rahhal MS and F. Reduced corneal thickness values in postmenopausal women with dry eye. *Cornea*, 24:39–44, 2005.
155. Karadayi K, Bilge A, Ciftci F, Akin T. Increase in central corneal thickness in dry and normal eyes with application of artificial tears: a new diagnostic and follow-up criterion for dry eye. *Opt. Ophthalmic Physiol*, 25(6):485–491.
156. Sistani F, Brewitt H. Dry eye disease: the scale of the problem. *Surv Ophthalmol*, 45(2):199–202, 2001.
157. Maffei C, Abelson MB, Ousler GW. Dry eye in 2008. *Curr Opin Ophthalmol*, 20(4):282–286, 2009.
158. Craig JP, Nelson JD, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, Chauhan SK ve ark. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul. Surf.*, 2017.
159. Ousler G W, Hagberg K W, Schindelar M, Welch D, M. B. Abelson. The Ocular Protection Index. *Cornea*, 27:509–513, 2008.
160. Bron A J. Diagnosis of dry eye. *Surv Ophthalmol*, 45:221–226, 2001.
161. Whitcher JP. Clinical diagnosis of the dry eye. *Int Ophthalmol Clin.*, 27:7–24, 1987.
162. Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, Kell H, Garcia CG, Felix C ve ark. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea*, 17:38–56, 1998.
163. Baldwin E K, Smith J, Nichols KK. Current patterns in the use of diagnostic tests in dry eye evaluation. *Cornea*, 27:656–662, 2008.
164. Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular Surface Changes and Discomfort in Patients With Meibomian Gland Dysfunction. *Ophthalmol*, 113(10):1266–1270, 1995.
165. Yuksel N, Ozer M D, Akcay E, Ozen U, Uzun S. Reduced central corneal thickness in patients with isotretinoin treatment. *Cutan. Ocul. Toxicol.*, 34(4):318–321, 2015.
166. Arita R, Itoh K, Inoue K. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology*, 115:911–915, 2008.
167. Yan X, Qiao J. Emerging treatment options for meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol*, 7:1797–803, 2013.



168. Beuerman R W, Tong L, Chaurasia S S, Mehta J S. Screening for meibomian gland disease: its relation to dry eye subtypes and symptoms in a tertiary referral clinic in Singapore. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 51:3449–3454, 2010.
169. Fahmy A, Hauswirth S G. Treatments for meibomian gland dysfunction. *Ophthalmol Manag*, 11:346–354, 2014.
170. C. Fenga ve ark. Meibomian gland dysfunction and ocular discomfort in video display terminalworkers. *Eye*, 22(1):91–95, 2008.
171. Tsubota K, Matsumoto Y, Sato E A, Ibrahim O M, Dogru M. The application of in vivo laser confocal microscopy to the diagnosis and evaluation of meibomian gland dysfunction. *Mol Vis*, 14:1263–1271, 2008.
172. Craig J P ve Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optom Vis Sci*, 74:8–13, 1997.
173. Mathers WD, Binaro G, Petroll WM. Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye. *Ophthalmology*, 100:347–351, 1993.
174. Endoğru H, Zengin N, Tol H, Gunduz K, Okudan S, Balevi S. Meibomian gland dysfunction and tear film abnormalities in rosacea. *Cornea*, 14:144–146, 1995.
175. Hassan AS, Shah CT, Blount AL, Nguyen EV. Cranial nerve seven palsy and its influence on meibomian gland function. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 28:166–168, 2012.
176. Rismondo T B, Ubels V, Osgood J L. Tear secretion and lacrimal gland function of rabbits treated with isotretinoin. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 19:280–285, 1988.
177. Ubels JL, Rismondo V. Isotretinoin in lacrimal gland fluid and tears. *Arch Ophthalmol*, 105:416–420, 1987.
178. Caffery B E ve Josephson J E. Ocular side effects of isotretinoin therapy. [europepmc.org](http://europepmc.org), 1988. .
179. Mathers W P, Shields W, Sachdev W, Cornea M. Meibomian gland morphology and tear osmolarity: changes with Accutane therapy. [europepmc.org](http://europepmc.org), 1991.
180. Çetin E N, Şanlı B, Bir F, Yıldızkaya F, Kaçar N, Yaylalı V. Sistemik İso tretinoin Tedavisi Alan Hastalarda Gözyaşı ve Oküler Yüzey Değişiklikleri. 309–312, 2013.
181. Bulut Y, Cumurcu T, Sezer E, Kilic R. Comparison of dose-related ocular side effects during systemic isotretinoin administration. *Eur J Ophthalmol* 19:196–200, 2009.

182. Egger SF, Huber-Spitz V, Bohler K, Scholda C. Ocular side effects associated with 13-cis-retinoic acid therapy for acne vulgaris: clinical features, alterations of tearfilm and conjunctival flora. *Acta Ophthalmol Scand*, 73:355–357, 1995.
183. Karakucuk S, Oner A, Ferahbas A, Utas S, Karaman B, Kutlugun C ve ark. Ocular side effects associated with systemic isotretinoin. *Journal Toxicol. Cutan. Ocul. Toxicol*, 23:189–195, 2004.
184. Caglar M, Senel C, Sabancilar E. Reduced ocular surface disease index (OSDI) scores in patients with isotretinoin treatment. *Int. Ophthalmol*, 37:197–202, 2017.
185. Yildirim Y, Olcucu O, Agca A, Alagoz C, Demircan A, Basci A ve ark. Evaluation of Corneal Topography and Biomechanical Parameters after Use of Systemic Isotretinoin in Acne Vulgaris. *J. Ophthalmol.*, 2014:1–6, 2014.
186. Bozkurt B, Geyik P, Irkeç MT, Atakan N, Orhan M. Lacrimal function and ocular complications in patients treated with systemic isotretinoin. *Eur J Ophthalmol*, 12:173–176, 2002.
187. Altun A, Sengor T, Aydin Kurna S, Ozbay N, Ertek S, Aki S. Contact lens-related dry eye and ocular surface changes with mapping technique in long-term soft silicone hydrogel contact lens wearers. *Eur J Ophthalmol*, 22:17–23, 2012.
188. Tsujikawa M, Koh S, Maeda N, Ikeda C, Asonuma S, Mitamura H ve ark. Ocular Forward Light Scattering and Corneal Backward Light Scattering in Patients With Dry Eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 55:6601–6606, 2014.
189. Thompson H W, Lu N, Lin F, Huang Z, He Q. Changes of Corneal Wavefront Aberrations in Dry Eye Patients after Treatment with Artificial Lubricant Drops. *J Ophthalmol*, 1342056, 2016.
190. Hong X ve Thibos LN. Clinical applications of the Shack-Hartmann aberrometer. *Optom Vis Sci.*, 76:817–825, 1999.
191. Alio JL, Montés-Micó R, Cáliz A. Changes in ocular aberrations after instillation of artificial tears in dry-eye patients. *J Cataract Refract Surg*, 30:1649–1652, 2004.
192. Potvin R, Epitropoulos A T, Matossian C, Berdy G J, Malhotra R P. Effect of tear osmolarity on repeatability of keratometry for cataract surgery planning. *J Cataract Refract Surg*, 41:1672–1677, 2015.
193. Aragona P, Cannavò S P, Borgia F, Guarneri F. Utility of studying the ocular surface in patients with acne vulgaris treated with oral isotretinoin: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*, 152:576–578, 2005.

194. Huang J, Chen W, McAlinden C, Pesudovs K, Wang Q, Lu F ve ark. Scheimpflug-Placido topographer and optical low-coherence reflectometry biometer: Repeatability and agreement. J Cataract Refract Surg, 38:1626–1632, 2012.

