

Tear Function in Patients under Treatment with Isotretinoin

Norouzi H, MD; Mohammad Rabei H, MD*; Malekmohammadi R, MD; Salehirad S, MD

Ophthalmology Department, Emam Hoossein Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*Corresponding author: mhrabei@yahoo.com

Purpose: To investigate tear function in Acne Vulgaris patients who were treated with Isotretinoin (Accutane).

Methods: In this prospective clinical study, patients who were scheduled for isotretinoin (Accutane) therapy for two months underwent complete eye examination. The best corrected visual acuity measurement, careful slit lamp examination of anterior segment, evaluation of break-up-time and Schirmer test were performed. All examinations were repeated two months after treatment completion.

Results: Thirty-nine patients entered the study. There were 5 patients complaining of eye strain, which rose to 19 patients after isotretinoin therapy ($P < 0.001$). The tear break up time was 13 ± 1 seconds which decreased to 9 ± 1 ($P < 0.001$) after therapy and the Schirmer test was 22 ± 2 mm which was reduced to 18 ± 5 mm ($P < 0.001$). There were 4 patients with blepharitis before the treatment which rose to 19 patients after the end of isotretinoin treatment ($P < 0.001$).

Conclusion: The most frequently observed side-effects were decreased tear break up time and alterations of the lid margin. Isotretinoin causes dry eye by reducing the tear.

Keywords: Isotretinoin, Dry Eye Syndrome, Blepharitis, Adverse Effects

• Bina J Ophthalmol 2012; 17 (4): 357-362.

Received: 26 June 2011

Accepted: 21 September 2011

وضعیت اشک در بیماران تحت درمان با ایزوترتینوئین

دکتر حمید نوروزی^۱، دکتر حسین محمدریغ^۱، دکتر رسول ملک محمدی^۱ و دکتر شهرام صالحی راد^۲

هدف: بررسی وضعیت اشک در بیماران تحت درمان با ایزوترتینوئین مبتلا به آکنه و لگاریس. روش پژوهش: این مطالعه مداخله‌ای بر روی بیمارانی که کاندید دریافت ایزوترتینوئین (آکوتان) برای مدت دو ماه بودند، صورت گرفت. قبل از شروع درمان شرح حال در مورد علائم خشکی چشم و معاینه کامل چشم شامل ارزیابی بهترین دید اصلاح شده، آزمون‌های شیرمر و شکست لایه اشکی هم‌چنین بررسی سگمان قدامی توسط اسلیت لامپ انجام گرفت. در ادامه پس از طی مراحل کامل درمان، دوباره معاینه کامل چشم در این بیماران به شیوه ذکر شده انجام شد و نتایج مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: سی و نه بیمار وارد مطالعه شدند. پیش از شروع درمان پنج بیمار و پس از آن ۱۹ بیمار از خشکی چشم شکایت داشتند ($P < 0.001$). زمان آزمون شکست لایه اشکی قبل از درمان 13 ± 1 ثانیه بود که پس از درمان به 9 ± 1 ثانیه کاهش یافت ($P < 0.001$). آزمون شیرمر قبل از درمان 22 ± 2 میلی‌متر بود که به 18 ± 5 میلی‌متر تنزل پیدا کرد. پیش از درمان تنها ۴ بیمار دچار علائم بلفاریت بودند که پس از درمان این میزان به ۱۹ بیمار افزایش یافت ($P < 0.001$).

نتیجه‌گیری: مصرف ایزوترتینوئین با میزان روزانه ۰/۵-۱ میلی‌گرم در هر کیلوگرم وزن بدن برای مدت دو ماه با اختلال در ترشح اشک، منجر به ایجاد علائم خشکی چشم و افزایش شدت بلفاریت می‌گردد.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۱؛ دوره ۱۷، شماره ۴: ۳۵۷-۳۶۲.

• پاسخ‌گو: دکتر حسین محمدربیع (e-mail: mhrabie@yahoo.com)

۱- دانشیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- دستیار چشم‌پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تهران- خیابان شهید مدنی- بیمارستان امام حسین- بخش چشم

دریافت مقاله: ۵ تیر ۱۳۹۰

تایید مقاله: ۳۰ شهریور ۱۳۹۰

جمله کبد^۱، قلب و عروق^۲، پوست (خشکی شدید پوست)^۱ بوده و باعث تغییر در متابولیسم چربی (تری گلیسیرید)^۴ می‌شود. چشم یکی از شایع‌ترین اعضا درگیر است. از شایع‌ترین عوارض مصرف این دارو، علائم خشکی چشم و بلفارو کونژنکتیویت می‌باشد که موجب ایجاد علائم آزاردهنده‌ای برای بیمار می‌شود^۱. عوارض دیگر مانند کاهش دید، عدم تحمل لنز تماسی، ترشحات غیرطبیعی غدد میومین، تشدید نورگزایی قرنیه، کدورت قرنیه و لنز، نورگزایی کورویدی و ادم پاپی در اثر مصرف این دارو گزارش شده‌اند^۴.

از عوارض نادر این دارو می‌توان تغییر در انحنای قرنیه را نام برد که پس از قطع آن قابل برگشت می‌باشد^۳. بیش‌تر عوارض دارویی ناشی از مصرف ایزوترتینوئین، مدت کوتاهی پس از قطع مصرف قابل برگشت می‌باشند ولی از عوارض نادر آن، کدورت لنز است که حتی پس از قطع مصرف دارو بهبود نمی‌یابد^۲. به دلایل فوق این دارو در کودکان و سالمندان و نیز دوران بارداری و یا شیردهی ممنوع می‌باشد.

در مطالعات پیشین تاثیر این دارو بر تغییر ترشح اشک نشان داده شده است^۱، حتی تغییر در سیتولوژی غدد میومین موش‌ها پس از یک دوره مصرف این دارو ذکر شده است. در مطالعه حاضر، اثرات آکوتان بر آزمون‌های ترشح و ماندگاری اشک در افرادی که این دارو را برای مدت زمانی کوتاه جهت درمان اختلال آکنه و لگاریس مصرف نموده‌اند مورد بررسی قرار گرفته است.

روش پژوهش

این مطالعه به صورت مداخله‌ای و از نوع مقایسه قبل و بعد انجام پذیرفت. کلیه افرادی که به دلیل آکنه و لگاریس در فاصله زمانی سال‌های ۱۳۸۹-۱۳۸۸ به درمانگاه پوست پلی‌کلینیک نوین‌دیدگان تهران مراجعه نموده و کاندید یک دوره درمان با ایزوترتینوئین (آکوتان) به مدت دو ماه با میزان روزانه ۰/۵-۱ میلی‌گرم در هر کیلوگرم وزن بدن بودند پس از اخذ رضایت‌نامه، آگاهانه وارد مطالعه می‌شدند. بیماران با سابقه مصرف هم‌زمان داروهای آنتی‌هیستامین، مسدودکننده گیرنده بتا، کربنیک آنهیدراز سیستمیک و داروهای کاهنده پرفشاری خون از مطالعه حذف می‌شدند. نویسندگان هیچ گونه تمایل تجاری و یا بالینی به

مقدمه

ایزوترتینوئین یکی از مشتقات ویتامین A (13-Cis-Retinoic Acid) می‌باشد که جهت درمان اختلالات پوستی مانند آکنه و لگاریس در افراد جوان مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دارو از طریق کاهش ترشح چربی پوست باعث بهبود آکنه می‌شود^۱.

غدد پیلوسباسه که از غدد چربی ضمیمه پوستی هستند، محل اصلی درگیری در این بیماری می‌باشند. فرآیند ایجاد آکنه به درستی شناخته شده نیست ولی نظریه‌های مختلفی در توجیه آن وجود دارد. برخی علت آن را افزایش تولید و فعالیت غدد چربی می‌دانند. چنانچه این افزایش تولید، فراتر از توان مجرای خروجی برای تخلیه ترشحات باشد، مقداری از چربی تولید شده درون فضای خارج سلولی به دام افتاده و آکنه ایجاد می‌شود^۲.

در نظریه دیگر، محصولات باکتری‌های مستقر در پوست مسوول بروز این بیماری معرفی شده‌اند. براساس این نظریه پروپیونی باکتریوم که جزو فلور طبیعی پوست می‌باشد، تولیداتی از قبیل لیپاز ایجاد می‌کند که این آنزیم منجر به تجزیه چربی تولید شده در غدد سباسه و ایجاد التهاب و دیگر علائم این بیماری می‌شود^۱.

نظریه دیگر، اختلال در ریزش سلول‌های سنگفرشی موجود در کانال خروجی این غدد که منجر به انسداد دهانه خروجی آن می‌شود را به عنوان علت بروز بیماری مطرح کرده است. در این شرایط، ترشحات تولید شده (که شاید در حد طبیعی باشد) در فضای داخل غده به دام افتاده و منجر به ایجاد علائم این بیماری می‌شوند^۲.

برخی بیماری‌زایی این بیماری را چندگانه می‌دانند و اختلالات تولید، ریزش سلول‌های سنگفرشی مجرا و نیز تولیدات غیر طبیعی پروپیونی باکتریوم را با هم در ایجاد آکنه سهیم می‌دانند^۲.

آکوتان به عنوان دارویی موثر در کنترل تکثیر سلول‌های سنگفرشی، قادر است ازدیاد بیش از حد سلول‌های مجاری غدد پیلوسباسه را تنظیم نماید. از طرفی، با خاصیت آنتی‌بیوتیکی و نیز الفای پراکسیداز بافتی، در مهار پروپیونی باکتریوم و تعدیل ترشح این غدد دخیل است^۱. به دلایل ذکر شده، این دارو به عنوان یکی از پر مصرف‌ترین داروها در درمان آکنه محسوب می‌شود^{۱-۳}.

ایزوترتینوئین، دارای عوارض متعددی بر اعضا مختلف بدن از

شیرمر ۱ جهت ارزیابی بخش آبیکی آن سنجیده می‌شد. برای انجام این آزمون، کاغذ واتمن (Whatman W&R Balston Filter Paper No. 42) در حالی که بیمار به دور نگاه کرده و به طور طبیعی پلک می‌زد، بدون انجام هیچ گونه تحریکی به مدت پنج دقیقه در یک سوم خارجی فورنیکس تحتانی هر دو چشم قرار داده می‌شد. سپس میزان مرطوب شدن نوار کاغذی واتمن که به عنوان ملاک میزان ترشح بخش آبیکی اشک می‌باشد به عنوان نتیجه آزمون ثبت می‌شد. چنانچه این میزان کم‌تر از ده میلی‌متر بود نتیجه آزمون به عنوان مثبت یعنی مختل در نظر گرفته می‌شد.

دستگاه و یا روش خاصی نداشتند و تمام اطلاعات در کمال امانتداری و بی‌طرفی جمع‌آوری و مورد بررسی قرار گرفته‌اند. کلیه بیماران جهت معاینات کامل چشم‌پزشکی به چشم‌پزشک مجری طرح در همان درمانگاه معرفی می‌شدند. پس از اخذ شرح حال مبنی بر وجود علایمی چون سوزش چشم، احساس جسم خارجی، سنگینی پلک‌ها و یا تاری دید، بهترین دید اصلاح‌شده (BCVA) با استفاده از تابلوی اسنلن (Snellen) ارزیابی می‌شد. سپس معاینه کامل با اسلیت‌لامپ به عمل می‌آمد و هرگونه علایم بلفاریت در صورت وجود، طبق معیاری که در جدول ۱-۱ ذکر شده امتیازبندی می‌گردید. میزان ترشح اشک با استفاده از آزمون

جدول ۱- معیارهای ارزیابی و امتیازبندی بلفاریت

شدت بلفاریت	امتیاز	علائم چشمی بیمار
	صفر	بیمار علایمی ندارد
خفیف	+۱	تورم + قرمزی لبه پلک و یا تالانژکتازی لبه پلک
متوسط	+۲	علائم بالا+ وجود ترشحات در لبه پلک
شدید	+۳	علائم فوق + واکنش فولیکولر ملتحمه و یا ارتشاح سلولی در محیط قرنيه

یافته‌ها

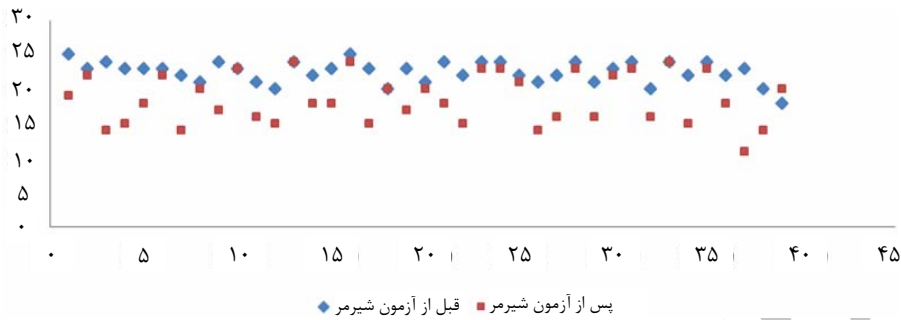
این مطالعه بر روی ۳۹ بیمار که به دلیل ابتلا به اکنه ولگاریس کاندید مصرف ایزوترتینوئین بودند انجام گرفت. متوسط سن شرکت کنندگان در این طرح 24 ± 0.5 سال بود که 97.3% زن و 2.7% درصد مرد بودند. متوسط زمان آزمون شکست اشکی قبل از مصرف دارو 13 ± 1 ثانیه بود که پس از مصرف به 9 ± 1 ثانیه تقلیل یافت ($P < 0.001$) (جدول ۲-۱). متوسط آزمون شیرمر قبل از مصرف داروی مورد نظر 22 ± 2 میلی‌متر بود که پس از طی مرحله درمان متوسط این آزمون 18 ± 5 میلی‌متر شد. این تغییر نیز نسبت به قبل از مصرف دارو معنی‌دار بود ($P < 0.001$) (نمودار ۱).

سی‌وپنج نفر از بیماران قبل از شروع درمان فاقد علایم بلفاریت و چهار بیمار دچار در حالت خفیف آن بودند. پس از درمان، ۲۰ بیمار فاقد علایم بلفاریت بودند و ۱۴ بیمار دارای علایم خفیف، ۳ بیمار علایم متوسط و ۲ بیمار هم دچار علایم شدید بلفاریت شدند (نمودار ۲).

براساس آزمون من‌ویتنی، نتایج درمان نسبت به زمان شروع آن تفاوت معنی‌دار داشت ($P < 0.001$). قبل از شروع درمان تنها ۳ بیمار (۱۳ درصد) از علایم خشکی چشم مثل احساس جسم

در مرحله بعد قبل از چکاندن قطره تتراکایین، آزمون شکست اشکی (TBUT) انجام می‌گرفت. پس از آغشته کردن اشک بیمار با کاغذ فلورسین چشمی (شرکت الهام طب-تهران-ایران) از بیمار درخواست می‌شد که چندین مرتبه پلک بزند تا فلورسین در سطح چشم پخش شده و پس از آن بیمار از پلک زدن خودداری نماید. سطح چشم با نور منتشر آبی کبالت با استفاده از اسلیت‌لامپ زیر نظر گرفته می‌شد تا نقاط بی‌رنگ (تیره) در زمینه سبز در سطح چشم نمایان شوند. مدت زمان بین آخرین پلک زدن بیمار تا پیدایش این نقاط به عنوان نتیجه این آزمون در نظر گرفته می‌شد و چنانچه این زمان کم‌تر از ده ثانیه بود، آزمون مثبت یعنی مختل محسوب می‌شد. در ادامه، اندازه‌گیری فشار داخل چشمی (IOP) با استفاده از دستگاه تونومتر تماسی گلدمن و فوندوسکپی به روش غیر مستقیم انجام می‌گرفت. بیماران بسته به شدت بیماری، مورد درمان با کپسول ایزوترتینوئین روزانه ۱-۰/۵ میلی‌گرم در هر کیلوگرم وزن بدن قرار گرفته و پس از طی دوره درمانی ۲ ماهه، دوباره به شیوه بالا مورد معاینه قرار می‌گرفتند. نتایج حاصل از آزمون با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۱۷ توسط آزمون‌های من‌ویتنی و مک‌نمار تحلیل شدند. میزان P کم‌تر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

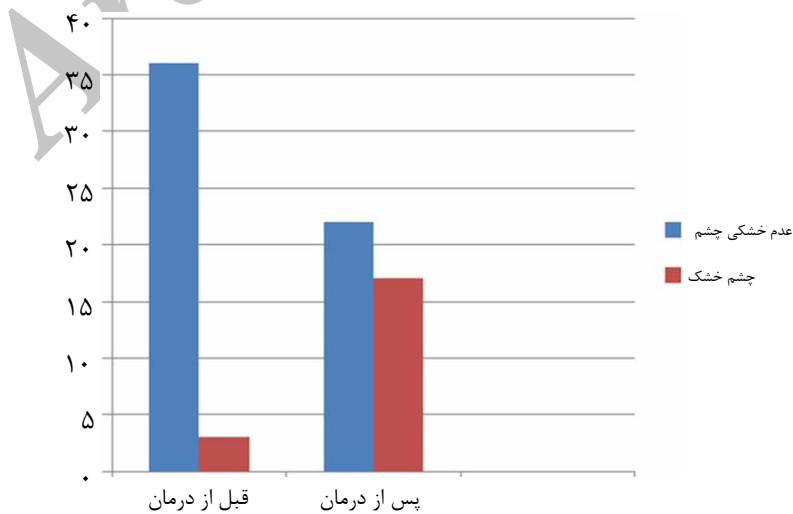
خارجی، سوزش و سایر علائم ذکر شده شکایت داشتند، در حالی که پس از طی مرحله درمان این میزان به ۴۹ درصد افزایش یافت (نمودار ۳). ($P < 0.001$)



نمودار ۱- اثر درمان با آکوتان بر روی تست شیرمر



نمودار ۲- اثر درمانی آکوتان در ایجاد بلفاریت



نمودار ۳- فراوانی خشکی چشم قبل و بعد از درمان

بحث

یکی از شایع‌ترین عوارض ایزوترتینوئین، ایجاد خشکی چشم در حین مصرف دارو است. شکایات بیماران هنگام مصرف این دارو شامل احساس جسم خارجی در سطح چشم، سنگینی پلک‌ها و نیاز به مالیدن آن‌ها برای دید بهتر می‌باشد.^۱ در این پژوهش نتایج حاصل از آزمون‌های شیرمر و شکست اشکی پس از طی مرحله درمان به شکل معنی‌داری نسبت به قبل از درمان متفاوت بود که این یافته با نتایج دیگر مطالعات هم‌خوانی داشت.^۲

در این تحقیق در آزمون‌های شکست اشک بیماران قبل و پس از درمان تفاوت آماری معنی‌دار وجود داشت که احتمال می‌رود به علت تغییر در میزان ترشح توسط این غدد باشد. مطالعه Kermer و همکاران^۳ نشان داد که مصرف این دارو در غدد میبومین موش‌ها با تغییراتی از جمله آتروفی، کاهش دانسیته این غدد و افزایش اسمولاریته اشک همراه بوده است.

در مطالعه‌ای دیگر که توسط Queiroga و همکاران^۴ انجام گرفت در نمونه سیتولوژی تماسی (impression cytology) ملتحمه بیماران که مورد درمان با این دارو قرار گرفته بودند، تغییرات ساختمانی از جمله کاهش تعداد غدد جامی‌شکل و هم‌چنین کاهش نسبت هسته به سیتوپلاسم گزارش گردید که ناشی از ایجاد تغییرات دیسپلازی بر روی سلول‌های ملتحمه‌ای بود.

در مورد تغییرات در بخش آبکی اشک که توسط آزمون شیرمر سنجیده شده بود، تفاوت معنی‌دار در نتایج قبل و پس از درمان مشاهده می‌شد و نتایج آزمون شیرمر بیماران پس از درمان مختل شده بود که این یافته با نتایج مقالات دیگر در تناقض بود. در مطالعه Rismond و همکاران^۵ این دارو به عنوان دارویی فاقد اثر بر غدد اشکی معرفی شد که در طی درمان آزمون شیرمر به جای کاهش، افزایش یافته بود. این دارو بر روی غدد میبومین موثر بوده و منجر به تغییر کیفیت اشک می‌شود ولی روی غدد اشکی تولیدکننده قسمت آبکی اشک بی‌تاثیر بوده و در اثر تحریک منجر به افزایش ترشح رفلکسی این غدد می‌شود.

در گزارش دیگری که توسط Chua WC و همکاران^۱ ارائه شد، یک بیمار مورد درمان با این دارو دچار افزایش ترشح اشک و اشک ریزش شده بود. از طرفی به دلیل این که اثرات این دارو بر ساختار غدد فرعی اشک و تغییرات القا شده بر غدد اکراین و اپوکراین در مدل‌های انسانی به درستی مورد مطالعه قرار نگرفته است و

بیماران مورد درمان به محض ایجاد علائم از درمان‌های معمول برای خشکی چشم استفاده می‌کنند، احتمال می‌رود مجموع این عوامل باعث اختلال در نتایج آزمون شده باشد بنابراین نمی‌توان نتایج متناقض را دور از انتظار دانست.

یکی دیگر از عوارض این دارو تسریع و یا تشدید روند ابتلا به بلفاریت قدامی و خلفی می‌باشد. در گزارش مورد ارائه شده توسط Hazen و همکاران^۱ در یک بیمار مورد درمان با این دارو که دچار سندرم KID (Keratitis, Ichthyosis, Deafness) بود، علائم بلفاریت و کراتیت افزایش یافته و منجر به نورگزایی در محیط قرنیه شده بود. در مطالعه Ellies و همکاران^۵ تعدادی از مصرف‌کنندگان این دارو دچار کدورت قرنیه ناشی از (Blepharokeratoconjunctivits) BKC شده بودند. در مطالعه حاضر تغییرات و التهاب پلک پیش و پس از درمان به شکل معنی‌داری متفاوت بود که این یافته با نتایج دیگر مطالعات هم‌خوانی داشت.^۵

نتیجه‌گیری

مصرف ایزوترتینوئین با میزان روزانه ۰/۵-۱ میلی‌گرم در هر کیلوگرم وزن بدن برای مدت دو ماه می‌تواند باعث اختلال در ترشح اشک و ایجاد علائم خشکی چشم و نیز افزایش شدت بلفاریت گردد. با توجه به این مطلب که بیش‌تر مصرف‌کنندگان این دارو را افراد جوان تشکیل می‌دهند و برخی از این افراد کاندید انجام جراحی‌های کراتورفرکتیو هستند، می‌توان زمان جراحی را به تعویق انداخت و یا در صورت هم‌زمانی این دو درمان، پی‌گیری بیمار و یا درمان‌های کاربردی از جمله قطره‌های اشک مصنوعی بدون نگه‌دارنده را برای رفع علائم خشکی چشم تجویز نمود. از طرف دیگر ذکر عوارض شایع درمان به بیمار، منجر به افزایش همکاری وی در درمان شده و با انجام درمان‌های پیش‌گیرانه مانند درمان اختلال کارکرد غدد میبومین و دیگر درمان‌های کاربردی خشکی چشم، می‌توان از ایجاد این عارضه جلوگیری نمود و یا علائم آن را کاهش داد.

سپاس‌گزاری

نویسندگان مراتب قدردانی خود را از همکاران دفتر پژوهش مرکز آموزشی درمانی امام حسین (ع) آقای دکتر کوروش شیبانی و خانم سهیلا مهربانی به پاس همکاری در انجام این پژوهش ابراز می‌دارند.

منابع

1. Chua WC, Martin PA, Kourt G. Watery eye. A new side-effect of isotretinoin therapy. *Eye (Lond)* 2001;15:115-116.
2. Cumurcu T, Sezer E, Kilic R, Bulut Y. Comparison of dose-related ocular side effects during systemic isotretinoin administration. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:196-200.
3. Egger SF, Huber-Spitz V, Böhler K, Scholda C. Isotretinoin administration in treatment of acne vulgaris. A prospective study of the kind and extent of ocular complications. *Ophthalmology* 1995;92:17-20.
4. Michel JL, Valanconny C, Gain P, Montelimard N, Tchapyguine F, Cambazard F. Ocular manifestations of retinoids. *Ann Dermatol Venereol* 1998;125:438-442.
5. Ellies P, Dighiero P, Legeais JM, Pouliquen YJ, Renard G. Persistent corneal opacity after oral isotretinoin therapy for acne. *Cornea* 2000;19:238-239.
6. Wenham CJ, Clarke I, Shun Shin GA. Isotretinoin-related optic disc swelling. *Br J Hosp Med (Lond)* 2005;66:644-645.
7. Kremer I, Gatton DD, David M, Gatton E, Shapiro A. Toxic effects of systemic retinoids on meibomian glands. *Ophthalmic Res* 1994;26:124-128.
8. de Queiroga IB, Antônio Vieira L, Barros Jde N, Melo Diniz Mde F, de Moraes LC. Conjunctival impression cytology changes induced by oral isotretinoin. *Cornea* 2009;28:1009-1013.
9. Rismond SE, Cumurcu T, Sezer E, Kilic R, Bulut Y. Comparison of dose-related ocular side effects during systemic isotretinoin administration. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:196-200.
10. Hazen PG, Carney JM, Langston RH, Meisler DM. Corneal effect of isotretinoin: possible exacerbation of corneal neovascularization in a patient with the keratitis, ichthyosis, deafness ("KID") syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:141-142.

Archive of SID