



Sistemik İso tretinoin Tedavisi Alan Hastalarda Gözyaşı ve Oküler Yüzey Değişiklikleri

Tear Film and Ocular Surface Changes in Patients Receiving Systemic Isotretinoin

Ebru Nevin Çetin, Berna Şanlı*, Ferda Bir**, Filiz Yıldızkaya, Nida Kaçar*, Volkan Yaylalı

Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

*Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

**Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız sistemik isotretinoin tedavisi alan akne vulgaris hastalarında gözyaşı tabakası ve oküler yüzey değişikliklerinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif olarak gerçekleştirilen bu çalışmaya oral isotretinoin (roaccutane®), 0,7 mg/kg/gün) tedavisi başlanan 22 nodüler akne vulgaris hastasının 22 gözü dahil edildi. Tedavi öncesinde, tedavinin 3. ve 6. ayında, gözyaşı filmi kırılma zamanı (GKZ), anestezi ile Schirmer 1 testi, oküler yüzey hastalık indeksi (OYHI) ve konjonktival impresyon sitolojisi skorları kaydedildi.

Sonuçlar: Tedavinin 3. ayında GKZ değerlerinde azalma ve OYHI skorlarında artış saptandı ($p=0,007$ ve $p=0,018$, eşleştirilmiş t testi). Schirmer skorlarında ise anlamlı bir değişiklik görülmedi. İmpresyon sitoloji örneği bulunan 9 hastanın 4'ünde tedavi öncesinde normal konjonktiva bulguları saptandı. Tedavinin 3. ayında, Goblet hücrelerinde azalmayı gösteren skor artışı izlendi ve 6. ayda hiçbir hastada normal konjonktiva bulgularının bulunmadığı görüldü ($p=0,004$, Friedman testi).

Tartışma: Sistemik isotretinoin tedavisi gözyaşı filminde değişikliklere ve kuru göz semptomlarına yol açmaktadır. (*Türk J Ophthalmol* 2013; 43: 309-12)

Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris, gözyaşı filmi kırılma zamanı, impresyon sitolojisi, isotretinoin, kuru göz, Schirmer testi

Summary

Purpose: Our aim in this study was to assess the ocular surface and tear film changes in acne vulgaris patients receiving systemic isotretinoin.

Material and Method: Twenty-two eyes of 22 patients who received oral isotretinoin (roaccutane®, 0.7 mg/kg/day) for nodular acne vulgaris were enrolled in this prospective study. Tear film break-up time (BUT), Schirmer 1 test scores with anesthesia, ocular surface disease index (OSDI) scores and conjunctival impression cytology scores were recorded before treatment and at 3- and 6-month visits following the beginning of treatment.

Results: BUT values decreased and OSDI scores significantly increased at 3 months after treatment ($p=0.007$ and $p=0.018$, paired samples test). Schirmer scores did not significantly change by isotretinoin treatment. Of 9 eyes with impression cytology specimens, 4 revealed normal conjunctival findings before treatment. At the 3rd month, there was an increase in the scores characterized by decrease of Goblet cells, and at 6 months of treatment, normal conjunctival findings did not exist in any of the patients ($p=0.004$, Friedman test).

Discussion: Systemic isotretinoin treatment can cause alterations in the tear film and cause dry eye symptoms. (*Türk J Ophthalmol* 2013; 43: 309-12)

Key Words: Acne vulgaris, tear film break-up time, impression cytology, isotretinoin, dry eye, Schirmer test

Giriş

İsotretinoin, akne vulgaris tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta olan bir A vitamini derivativesidir. İsotretinoin ile ilgili sık bildirilen oküler yan etkiler arasında bulanık görme, keratit, blefarokonjonktivit ve oküler sikka yer almaktadır.¹ İlacın lakrimal bezi etkilemediği ancak gözyaşında biriktiği, sebace bez sekresyonlarını, sebum üretimini etkilediği ve müköz membranlarda değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir.²⁻⁴ Bizim bu çalışmadaki amacımız, sistemik isotretinoin tedavisi alan akne vulgaris hastalarında gözyaşı tabakası ve oküler yüzeydeki değişiklikleri saptamaktır.

Gereç ve Yöntem

Etik kurul onayını takiben başlatılan prospektif çalışmaya, nodüler akne vulgaris tanısıyla oral isotretinoin tedavisi (Roaccutane®, 0,7 mg/kg/gün) başlanan 50 hasta dahil edildi. Oküler yüzey hastalığı, oküler cerrahi veya travma öyküsü olan, kontakt lens, sistemik veya oküler ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alındı.

Hastalara görme keskinliği ölçümü, ön/arka segment değerlendirilmesi ve göz içi basınç ölçümünü içeren detaylı oftalmolojik muayene yapıldı. Altı ay sürecek olan isotretinoin tedavisi başlamadan önce ve ilaç başlandıktan sonra 3. ve 6. ayda gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) ve Schirmer I testi yapıldı, konjonktival impresyon sitolojisi örneği alındı. Her vizitte, testler uygulanmadan önce hastalara oküler yüzey hastalığı indeksi (OYHI) soruları (Türkçe versiyonu) yöneltildi. Kuru gözün derecesini ve görme üzerine etkisini ölçmede kullanılan ve kuru gözle ilgili şikayetleri, görme üzerine olan etkilerini ve bunları tetikleyen dış koşulları sorgulayan, 3 bölümden oluşan ve toplam 12 adet soru içeren testte; her bölümdeki oküler semptomlar için 0-4 arasında bir puan verildi (0=hiçbir zaman, 4=her zaman). Skorlama, hastanın cevapladığı sorulardan aldığı puan toplamının 25 ile çarpılıp; daha sonra geçerli soru sayısına bölünmesi ile bulundu. [Toplam puan x 25 /geçerli soru sayısı] işlemi ile 0-100 arası değişen OYHI skoru elde edildi.⁵

GKZ ölçümü için, topikal anestetik madde kullanılmaksızın, floresein emdirilmiş kağıt (Bio Glo Sterile Strips, Rose Stone Enterprises, CA, USA) salinle ıslatılarak, ilk damla boşa akıtıldıktan sonra kalan boya kullanılmak üzere kağıt alt fornikse değdirildi. Hastanın 3-4 kez gözünü kırpması istenerek floreseinin yayılması sağlandı. Yarıklı lamba mikroskopunda, mavi kobalt filtre kullanılarak geniş aydınlatma ile gözyaşı filmi incelendi. Son göz kırpmasından sonra ilk kuru nokta görülüne kadar geçen süre saptandı. Ölçüm üç kez tekrarlanıp ortalama değer alındı. GKZ değerinin 10 sn'in altında ölçülmesi patolojik kabul edildi.

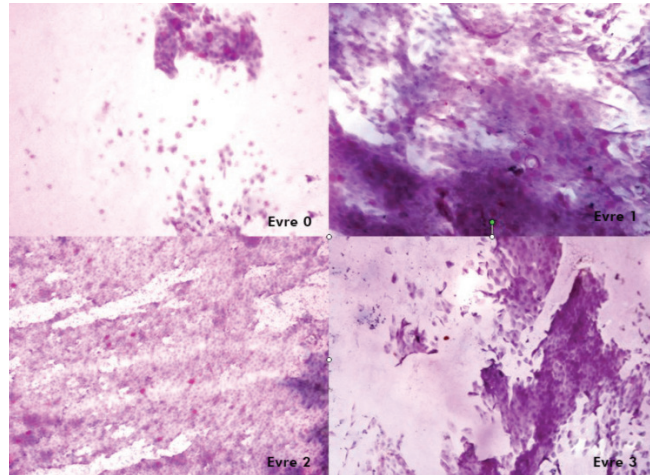
Schirmer testi için standart Schirmer filtre kağıdı (Tear Flo Sterile Strips, Rose Stone Enterprises, CA, USA) topikal anestetik damlatıldıktan sonra alt göz kapağının 1/3 dış ve 1/3 orta kısmının birleştiği yere gelecek şekilde alt fornikse yerleştirildi. Beş dakika sonunda kapak kenarından itibaren islanan kısım mm olarak ölçülerek kaydedildi.

Konjonktival impresyon sitolojisi örnekleri; %0,5'lik proparakain hidroklorid damlatılarak topikal anestezi sağlandıktan sonra alındı. Por büyüklükleri 0,022 ile 0,025 mikrometre (μ m) olan sellüloz asetat filtre kağıtları (Sartorius, 11107-50-N, Floransa, İtalya) temporal interpalpebral konjonktiva için 3 mm en, 4 mm boy olacak şekilde dikdörtgen olarak kesildi. Uygun boyutta hazırlanmış filtre kağıdı dışsüz bir penset yardımıyla mat yüzeyi limbusa 2 mm uzaklıkta olacak şekilde temporal bulber konjonktivaya 3-5 sn bastırılıp yapıstığı konjonktivadan yavaşça kaldırıldıktan sonra, %70'lik etil alkol, %37'lik formaldehit ve glisial asetik asitin 20:1:1 oranındaki karışımını içeren flakonlarda fikse edilerek, +4°C'de buzdolabında saklandı. Örnekler, flakon şişelerden kaşelerin içine aktarıldıktan sonra, histokimyasal olarak Periodic Acid Schiff (PAS) boyası ile boyandı. Preparatlar boyama işleminden sonra ışık mikroskopunda Nelson evrelemesi kullanılarak semikantitatif olarak evrelendi (Resim 1).⁶

İstatistiksel analizde SPSS 18 versiyonu, paired samples t-test, Friedman ve Wilcoxon testi kullanıldı. İstatistiksel analizde hastaların bulguları daha şiddetli olan gözlerinin ölçümleri dikkate alındı.

Bulgular

Çalışmaya, 6 aylık izlem süresini düzenli olarak tamamlayan 22 hastanın 22 gözü dahil edildi. Yaş ortalaması $20,9 \pm 3,7$ (15-32) olan hastaların 11'i kadın (%50), 11'i (%50) erkekti. Beş (%22,7) hastada ek bulgu olarak blefarit saptandı.



Resim 1. Çalışma hastalarından birinin tedavi öncesi, tedavinin 3. ayı ve tedavinin 6. ayında alınan konjonktival impresyon sitolojisi örneğinin Nelson evrelemesine göre sınıflandırılması (Periodic Acid Schiff boyası, X100 büyütme)

- Tedavi öncesi görünüm: Evre 1 (Goblet hücrelerinde azalma. Nukleoplazma/Sitoplazma oranı 1/3. Epitelial hücrelerde minimal genişleme. Eosinofilik boyanan sitoplazma)
- Tedavinin 3. ayındaki görünüm: Evre 2 (Goblet hücrelerinde belirgin azalma. Nukleoplazma/Sitoplazma oranı 1/4-1/5. Epitelial hücrelerde genişleme)
- Tedavinin 6. ayındaki görünüm: Evre 3 (Goblet hücre kaybı. Nukleoplazma/Sitoplazma oranı 1/6. Epitelial hücrelerde belirgin genişleme. Bazofilik boyanan sitoplazma.)

İsoetretinoin tedavisinin 3. ayında Schirmer skorlarında anlamlı bir değişiklik izlenmezken GKZ'nda anlamlı bir düşüş ve OYHI değerlerinde anlamlı bir artış saptandı (Tablo 1, sırasıyla $p=0,220$, $p=0,007$ ve $p=0,018$). Üçüncü ay kontrolünde kuru göz semptomları bulunan ve GKZ 10sn'nin altında olan 8 (%36,3) hastaya topikal gözyaşı tedavisi başlandı.

Gözyaşı tedavisi başlanan 8 hasta gruptan çıkarıldıktan sonra parametreler değerlendirildiğinde, isoetretinoin tedavisinin 3 ve 6. ayında GKZ, Schirmer ve OYHI skorlarında anlamlı bir değişiklik olmadığı izlendi (sırasıyla $p=0,647$, $p=0,359$ ve $p=0,259$). Gözyaşı tedavisi verilen 8 hasta ayrıca değerlendirildiğinde yine 3 ve 6. aylar arasında GKZ, Schirmer ve OYHI skorlarında anlamlı bir fark gözlenmedi (sırasıyla $p=0,744$, $p=0,892$ ve $p=0,819$). Tüm grup değerlendirildiğinde, tedavinin 6. ayında GKZ 5sn'nin altında olan 7 (%31,8) hasta, Schirmer skoru 5mm/5dk'nın altında olan 3 (%13,6) hasta saptandı (Tablo 2).

Sitoloji örneği yetersiz/kalitesiz olan veya izlem sırasında impresyon sitoloji örneği alınamayan 13 hasta analiz dışı bırakıldı. Tedavi öncesi ile 3. ay arasındaki fark ile 3-6. aylar arasındaki fark anlamlı değilken (sırasıyla $p=0,059$ ve $p=0,480$), tedavi öncesi ile tedavinin 6. ayı arasındaki Nelson skoru farkı anlamlı saptandı (Resim 1, Tablo 3, $p=0,011$, Wilcoxon test).

Yaş ve cinsiyet, oküler yüzey parametreleri ile ilişkili bulunmadı ($p<0,05$, Pearson korelasyonu, t-test). Çalışmada oküler yan etki nedeniyle isoetretinoin tedavisi sonlandırılan hasta olmadı.

Tartışma

Çalışmamızda sistemik isoetretinoin tedavisi ile GKZ'nda azalma, konjonktival impresyon sitolojisi skorlarında ve OYHI'nde artış saptanmıştır. Schirmer skorlarında ise anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Bulguların tedavinin ilk 3 ayında daha şiddetli olduğu, daha sonra tedavi kesilene kadar aynı şiddette seyrettiği görülmüştür.

Tablo 1. Isoetretinoin tedavisi öncesinde ve tedavinin 3 ve 6. ayında saptanan ortalama gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) , Schirmer skoru ve oküler yüzey hastalığı indeksi (OYHI) değerleri			
	Tedavi öncesi (n=22)	3. ay (n=20)	6. ay (n=22)
GKZ (sn)	8,2±2,6	7,2±2,9*	7,1±3,0
Schirmer (mm/5dk)	12,5±4,9	11,2±7,2	11,9±4,9
OYHI	3,2±4,7	7,9±8,6**	6,2±8,6***
*Tedavi öncesi GKZ değeriyle farkı için $p=0,007$			
** Tedavi öncesi OYHI değeriyle farkı için $p=0,018$			
*** Tedavi öncesi OYHI değeriyle farkı için $p=0,018$			

Tablo 2. Ortalama gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) ve Schirmer test sonuçlarının isoetretinoin tedavisi öncesi ve tedavi sırasındaki dağılımı						
	Tedavi öncesi (n=22)		3. ay (n=20)		6. ay (n=22)	
	GKZ	Schirmer	GKZ	Schirmer	GKZ	Schirmer
≤5	4	1	6	6	7	3
6-10	15	8	12	4	14	6
≥11	3	13	2	10	1	13

İsoetretinoinin meibomian bez boyutlarında küçülmeye, duktusları döşeyen epitelde kalınlaşmaya, asinus boyutunda ve sayısında azalmaya ve periasiner fibrosizasyon sebep olduğu tavşan çalışmalarında gösterilmiştir.⁷ Mathers ve ark. isoetretinoin kullanımı sırasında meibografi ile meibomian bezlerin yoğunluğunda azalma olduğunu ve atrofik değişiklikler ortaya çıktığını göstermiş, ayrıca gözyaşı osmolaritesinde artış olduğunu bildirmişlerdir.² Benzer şekilde Evren ve ark. da isoetretinoin kullanan hastalarda meibomian bez fonksiyon bozukluğu ve lipid salgısında serbest yağ asitlerinde azalma saptamışlardır.⁸ Bir başka çalışmada, isoetretinoinin konjonktival Goblet hücreleri üzerine etkilerine bakıldığında, 28 hastanın %75'inde konjonktival impresyon sitolojisi normal olarak değerlendirilmiş, sistemik isoetretinoin tedavisinin 3. ayında bu oran %43'e düşmüştür. Saptadıkları patolojik bulgular arasında Goblet hücre yoğunluğunda azalma, nukleus/sitoplazma oranında azalma ve skuamöz metaplaziye eğilim bulunmaktadır.⁹ Diğer bir çalışmada ise benzer şekilde isoetretinoin tedavisi sırasında hastaların impresyon sitolojisi skorlarında anlamlı bir artış saptanmıştır.¹⁰ Bizim çalışmamızda da isoetretinoin tedavisi ile, skuamöz metaplazi ve goblet hücre sayısında azalma ile karakterize değişiklikler saptanmıştır. Çalışmamızda impresyon sitoloji örneği değerlendirilen hasta sayısının sınırlı olmasının, bulguların 3. ayda istatistiksel olarak anlamsız olmasına yol açabileceğini düşünmekteyiz.

İsoetretinoinin gözyaşına geçerek lokal toksisite oluşturduğu, münin ve lipid oranınının değiştirerek GKZ'nı etkilediği ileri sürülmüştür.^{4,9} Çalışmamızda isoetretinoin tedavisinin 3. ayında GKZ değerinde anlamlı bir azalma saptanmış, 3 ve 6. aylar arasında ise anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Önceki çalışmalara bakıldığında bu GKZ'ndaki 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.^{10,11,13,14} Bizim çalışmamızda tedavinin 3. ayında hastaların %90'ında GKZ 10sn'nin altında ölçülmüştür. Tedavi öncesi GKZ değerlerine bakıldığında, hastalarımızın %86'sında GKZ'nın 10 sn'nin altında olduğu ve isoetretinoin tedavisi başlanmadan önce de kuru göz tablosunun bulunduğu görülmektedir. İsoetretinoin başlanmasıyla bu bulguların daha da şiddetlendiği ve bu nedenle çalışmamızda diğer çalışmalara göre daha yüksek oranda patolojik GKZ saptandığı ileri sürülebilir. Tedavi öncesinde saptanan kuru göz tablosunun, çalışma grubumuzun tamamının şiddetli bir akne vulgaris tipi olan nodüler/nodülokistik akne hastalarından oluşmasından kaynaklanabileceği düşünülebilir ancak bu hipotezin, kuru göz şiddetinin, akne vulgarisin şiddetiyle ilişkisini araştırarak çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Tablo 3. Konjonktival impresyon sitoloji örneklerinin isotretinoin tedavisi öncesi ve tedavi sırasındaki dağılımı (Nelson Evrelemesi)

Nelson evresi	Tedavi öncesi (n=9)	3. ay (n=9)	6. ay (n=9)
0	4	2	0
1	3	2	4
2	2	5	3
3	0	0	2

p=0,004 (Friedman testi, üç grubun değerlendirilmesi)
p= 0,059 (Tedavi öncesi-3. ay, Wilcoxon testi)
p=0,011 (Tedavi öncesi-6. ay, Wilcoxon testi)
p= 0,480 (3-6. ay, Wilcoxon testi)

Çalışmamızda isotretinoin tedavisi ile anestezili Schirmer test skorlarında anlamlı olmayan bir azalma saptanmıştır. Benzer şekilde, önceki çalışmalarda da isotretinoin kullanımının, Schirmer skorları üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir.^{2,14,15} Öte yandan anestezisiz Schirmer skorlarında değişiklik bulunmazken, anestezili Schirmer skorlarında anlamlı azalma saptanan çalışmalar da bulunmaktadır.^{10,12} Evren ve ark., hastaların sağ göz Schirmer skor değişikliklerini anlamsız, sol gözdekini ise kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulmuşlardır. 8 Rismondo ve ark.'nın isotretinoin verilen tavşanlarda yaptıkları bir çalışmada, pilokarpin stimülasyonu ile lakrimal bezin sıvı üretimi, protein ve retinol sekresyonu ölçülmüş ve isotretinoinin lakrimal bez fonksiyonlarını etkilemediği, görülen oküler iritasyonun azalmış gözyaşı üretiminden kaynaklanmadığı sonucuna varılmıştır.⁴ Çalışmamızda saptanan bulgular, isotretinoinin gözyaşı üretimini azaltmaktan ziyade gözyaşı komponentlerini etkileyerek ve toksisiteye sebep olarak oküler yüzeyi etkilediklerini düşündürmektedir.

Hastalar kuru göz semptomları açısından değerlendirildiğinde, çalışmamızda OYHI skorlarında tedavinin 3. ve 6. ayında anlamlı bir artış izlenmiştir. İlacın kesilmesi gerekli bulunmamış ancak hastaların %36'sına gözyaşı tedavisi başlanması gerekmiştir. Benzer şekilde bir başka çalışmada da tedavinin 1. ve 4. ayında OYHI skorlarında artış izlenmiştir.¹⁰

Çalışmamızın zayıf yanları, sınırlı sayıda impresyon sitoloji verimiz olması ve gözyaşı ozmolarite ölçümlerinin yapılamamasıdır. Güçlü yanları ise prospektif özellikte olması, uzun izlem süresi ve sık kullanılan bir sistemik ilacın önemli oküler etkilerine dikkat çekmesidir.

Sonuç olarak, akne vulgaris hastalarında sistemik isotretinoin 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.¹⁶ Bu nedenle, bu

hastaların isotretinoin tedavisi öncesinde ve tedavi sırasında oküler yüzey değişiklikleri ve kuru göz açısından da takip edilmeleri uygun olacaktır. İsoetretinoin tedavisi başlanması planlanan hastalara keilitis açısından profilaktik olarak dudak koruyucu önerildiği gibi, kuru göz açısından da gözyaşı tedavisi önerilmesi faydalı olabilir.

Kaynaklar

1. Fraunfelder FT, Fraunfelder FW, Edwards R. Ocular side effects possibly associated with isotretinoin usage. *Am J Ophthalmol.* 2001;132:299-305.
2. Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM, Jester JV. Meibomian gland morphology and tear osmolarity: changes with Accutane therapy. *Cornea.* 1991;10:286-90.
3. Shalita AR. Mucocutaneous and systemic toxicity of retinoids: monitoring and management. *Dermatologica.* 1987;175:151-7.
4. Rismondo V, Ubels JL. Isotretinoin in lacrimal gland fluid and tears. *Arch Ophthalmol.* 1987;105:416-20.
5. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:615-21.
6. Nelson JD, Wright JC. Conjunctival goblet cell densities in ocular surface disease. *Arch Ophthalmol.* 1984;102:1049-51.
7. Lambert RW, Smith RE. Pathogenesis of blepharoconjunctivitis complicating 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) therapy in a laboratory model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988;29(10):1559-64.
8. Evren Ö, Karcı AA, Orhan İ, Artüz F, Tamer U, Şener B, Gürsel E. Roaccutane Tedavisinin Göz Yaşı Fonksiyonları ve Meibomian Bezi Lipid Yapısına Etkisi. *MN Oftalmoloji.* 2005;12(4):304-8.
9. 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;28:1009-13.
10. Karalezli A, Borazan M, Altınors DD, Dursun R, Kiyici H, Akova YA. Conjunctival impression cytology, ocular surface, and tear-film changes in patients treated with systemic isotretinoin. *Cornea.* 2009 ;28:46-50.
11. Egger SF, Huber-Spitzy V, Böhrer K et al. Ocular side effects associated with 13-cis-retinoic acid therapy for acne vulgaris: clinical features, alterations of tearfilm and conjunctival flora. *Acta Ophthalmol Scand.* 1995;73:355-7.
12. Aragona P, Cannavò SP, 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.* 2005;152:576-8.
13. Oner A, Ferahbas A, Karakucuk S. Ocular side effects associated with systemic isotretinoin. *Journal of toxicology, Cutaneous and ocular toxicology* 2004; 23:189-95.
14. 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
15. Bozkurt B, Irkeç MT, Atakan N, Orhan M, Geyik PO. Lacrimal function and ocular complications in patients treated with systemic isotretinoin. *Eur J Ophthalmol* 2002 ;12:173-6.
16. Sengor T, Aydın Kurna S, Ozbay N, Ertek S, Aki S, Altun A. Contact lens-related dry eye and ocular surface changes with mapping technique in long-term soft silicone hydrogel contact lens wearers. *Eur J Ophthalmol.* 2012;22(Supp)17-23.