T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ROACCUTANE (İZOTRETİNOİN) KULLANAN HASTALARDA vHIT KULLANILARAK VESTİBÜLER SİSTEM DEĞERLENDİRMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ertuğrul KOÇAK

ODYOLOJİ VE KONUŞMA BOZUKLUKLARI PROGRAMI

Ankara, 2019

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ROACCUTANE (İZOTRETİNOİN) KULLANAN HASTALARDA vHIT KULLANILARAK VESTİBÜLER SİSTEM DEĞERLENDİRMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ertuğrul KOÇAK

ODYOLOJİ VE KONUŞMA BOZUKLUKLARI PROGRAMI

Ankara, 2019

T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Roaccutane (İzotretinoin) Kullanan Hastalarda vHIT Kullanılarak Vestibüler Sistem Değerlendirmesi

Ertuğrul Koçak

Yüksek Lisans Tezi

12/06/2019

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Kazım Bozdemir

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Seyra Erbek

Doç. Dr. Kazım Bozdemir

Doç. Dr. Banu Müjdeci

Okuduğumuz ve Savunmasını dinlediğimiz bu tezin bir Yüksek Lisans derecesi için gereken tüm kapsam ve kalite şartlarını sağladığını beyan ederiz.

Doç. Dr. Ender Şimşek

Enstitü Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans derecesi için gereken tüm şartları sağladığını tasdik ederim.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

12-06-2019

Ertuğrul Koçak

TEŞEKKÜR

Bu çalışmamın gerçekleşmesinde, değerli bilgilerini bizlerle paylaşan, kendisine ne zaman danışsam bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını sunan, saygıdeğer danışman hocam; Doç. Dr. Kazım BOZDEMİR'e, araştırmamda ne kadar yoğun olsa da hiçbir zaman geri çevirmeyen ve çalışmama yön vermemde yardımcı olan bölüm başkanımız saygıdeğer Doç. Dr. Banu MÜJDECİ'ye, cildiye polikliniği hastalarını araştırma için odyoloji ünitesine yönlendiren Dr. Öğr. Üyesi Bahar SEVİMLİ DİKİCİER'e, çalışmamda bana kol kanat açan ve sonsuz yardımları ve emekleri olan Uzm. Ody. Çağlayan ADIGÜL ve Ody. Furkan ÖZKAN'a, hayatım boyunca bana katlanan ve zorlukları beraber göğüsleyen eşim Ferah Serra KOÇAK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **iii**
ABSTRACT ..... **iv**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **v**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vi**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **vii**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Akne Vulgaris 3
2.1.1. Aknenin Vulgarisin Sınıflandırılması 3
2.1.2. Akne Tedavisi 4
2.2. Vestibüler Sistem 8
2.2.1. Periferik Vestibüler Sistem 9
2.2.2. Tüy Hücreleri 9
2.2.3. Tüy Hücrelerinin Uyarılması 11
2.2.4. Vestibüler Refleksler 13
2.2.4.1. Vestibülooküler Refleks (VOR) 13
2.2.4.2. Vestibülospinal Refleks (VSR) 14
2.2.4.3. Vestibülokolik Refleks (VKR) 14
2.3. Vestibüler Testler 14
2.3.1. Video Head Impulse Test (vHIT) 14
3. MATERYAL VE YÖNTEM **18**
3.1. Katılımcılar 18
3.2. Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri 18
3.3. Saf Ses İşitme Değerlendirmesi 18
3.4. Algısal Olarak Baş Dönmesi ve Dengesizlik Değerlendirmesi 19
3.5. Hastalara Video-Head Impulse Test (V-HIT) Uygulaması 19
3.5.1. Gözlük Yerleşimi ve Lens Kalibrasyonu 21
3.5.2. Göz ve Baş Kalibrasyonu 22
3.5.3. Lateral Kanallarda vHIT Uygulaması 23
3.5.4. Vertikal Kanallarda vHIT Uygulaması 23
3.5.5. vHIT Verilerinin Elde Edilmesi 23

3.6. İstatistiksel Analiz 24
4. BULGULAR 25
5. TARTIŞMA 31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 43
7. KAYNAKLAR 44
8. EKLER 44
EK-1. ALGISAL OLARAK BAŞ DÖNMESİ VE DENGESİZLİK DEĞERLENDİRMESİ 53
EK-2. BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU 54
EK-3. DEMOGRAFİK BİLGİ FORMU 55
EK-4. EK İZİN FORMU 56
EK-5. ETİK KURUL ONAYI 57
EK-6. ÖZGEÇMİŞ 58

ÖZET

Roaccutane (İzotretinoin) Kullanan Hastalarda vHIT Kullanılarak Vestibüler Sistem Değerlendirmesi

Akne tedavisinde kullanılan A vitamininden türetilmiş izotretinoin sıklıkla enflamasyonlu nodülokistik akne lezyonlarının tedavisinde kullanılan güçlü bir ilaçtır. Dermatoloji kliniklerince kullandırılan bu ilacın, yapılan birçok araştırmada ve ilacın prospektüsünde çok ciddi yan etkileri belirtilmiştir. Bu çalışmanın amacı; dermatoloji kliniğinde reçete edilen Roaccutane (İzotretinoin) ilacının periferik vestibüler sistem ve vestibüloküler refleks (VOR) üzerindeki etkisini araştırmaktır. Çalışmaya 5 erkek (%16.7) ve 25 kadın (%83.3) katılmıştır. Katılımcıların yaşları 16-21 arasında değişmekte olup ortalama 18.27±1.26'dır. Tüm katılımcılara roaccutane kullanımından önce ve 3. ayın sonunda vHIT testi yapılmıştır. vHIT'te kazanç ve asimetri değerleri ile overt sakkad, covert sakkad ve spontan nistagmuslar var/yok şeklinde değerlendirilmiştir. Ayrıca katılımcıların algısal olarak baş dönmesi, dengesizlik ve kulak çınlaması sorgulanmıştır. vHIT testinde tüm katılımcıların kazanç ve asimetri değerleri arasında roaccutane kullanım öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildir ($p>0.05$). Over sakkad, covert sakkad ve spontan nistagmus hiçbir katılımcıda gözlenmemiştir. Algısal değerlendirmede ise mide bulantısı, kusma ve sersemlik hissi bildirilmiştir. vHIT ile yaptığımız değerlendirmede Roaccutane (İzotretinoin)'nın periferik vestibüler sisteme etkisi görülmedi.

Anahtar kelimeler: Asimetri, kazanç, roaccutane (İzotretinoin), sistem, vestibüler, vHIT

ABSTRACT

Evaluation of Vestibular System Using vHIT in Patients Using Roaccutane (Isotretinoin)

Vitamin A-derived isotretinoin, which is used in the treatment of acne, is a potent drug that is often used to treat inflammatory nodulocystic acne lesions. This drug, which is used by dermatology clinics, has serious side effects in many studies and in the prospectus of the drug. The aim of this study is; The aim of this study was to investigate the effect of Roaccutane drug prescribed in dermatology clinic on peripheral vestibular system and Vesibulocular reflex (VOR). 5 men (16.7%) and 25 women (83.3%) participated in the study. The ages of the participants ranged from 16 to 21 and the mean age was 18.27 ± 1.26. vHIT test was performed before all roaccutane use and at the end of the third month. In vHIT, gain and asymmetry values were evaluated as overt saccade, cover saccade and spontaneous nystagmus. Also perceptual dizziness, imbalance and tinnitus of the participants were questioned. There was no statistically significant difference between the gain and asymmetry values of all participants before and after roaccutane use in the vHIT test ($p > 0.05$). Ovar sac, covert saccade and spontaneous nystagmus were not observed in any participant. Perceptual assessment revealed nausea, vomiting and dizziness. In our evaluation with vHIT, no effect of Roaccutane (Isotretinoin) on the peripheral vestibular system was observed.

Keywords: Asymmetry, gain, roaccutane (isotretinoin), vestibular system, vHIT

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AV : Akne vulgaris
BOS : Beyin Omurilik Sıvısı
$CaCO_3$: Kalsiyum Karbonat
CBC : Complete Blood Counts (Tam Kan Sayımı)
CPK : Creatinine Phosphokinase
FDA : Food and Drug Administration
HDL : High Density Lipoproteins
H-VOR : Horizontal Vestibulooküler Refleks
LARP : Left Anterior Right Posterior
LFT : Liver Function Test
LL : Sol Lateral Semisirküler Kanal
OAE : Otoakustik Emisyon
RALP : Right Anterior Left Posterior
RAR : Retinoik Asit Reseptörleri
RL : Sağ Lateral Semisirküler Kanal
RXR : Retinoid X Reseptör
SPSS : Statistical Package for Social Sciences
SSK : Semisirküler Kanallar
T-VOR : Translasyonel Vestibulooküler Refleks
vHIT : Video Head İmpulse Test
VKR : Vestibülokolik Refleks
VOR : Vestibülooküler Refleks
VSR : Vestibülospinal Refleks
V-VOR : Vertikal Vestibulooküler Refleks

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Periferik vestibüler sistem 9
Şekil 2.2. Tüy hücresi 10
Şekil 2.3. vHIT'teki overt ve covert sakkadlar 16
Şekil 2.4. vHIT'teki spontan nistagmuslar 17
Şekil 3.1. vHIT gözlüğündeki video kamera. 19
Şekil 3.2. EyeSeeCam vHIT ve yerleşim biçimi. 20
Şekil 3.3. Video kamera odak ayarı. 21
Şekil 3.4. Lazer kalibrasyon ayarı. 21
Şekil 3.5. vHIT ölçüm pozisyonu. 22

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Tanımlayıcı istatistikler..... 25
Tablo 4.2. Sağ ve sol lateral SSK kazanç ve asimetri karşılaştırması. 25
Tablo 4.3. Sağ ve sol anterior SSK kazanç ve asimetri karşılaştırması. 26
Tablo 4.4. Sağ ve sol posterior SSK kazanç ve asimetri karşılaştırması..... 26
Tablo 4.5. LARP ve RALP asimetri karşılaştırması. 28
Tablo 4.6. Sersemliğin değerlendirilmesi..... 28
Tablo 4.7. Dengesizliğin değerlendirilmesi. 28
Tablo 4.8. Çınlamanın değerlendirilmesi. 29
Tablo 4.9. Bulantı ve kusmanın değerlendirilmesi..... 29
Tablo 4.10. Baş dönmesinin değerlendirilmesi 29
Tablo 4.11. Araç tutmasının değerlendirilmesi. 30

1. GİRİŞ

Vestibüler sistem, denge ve mekânsal yönelim anlayışımıza önemli katkıda bulunmakta ve hareket, baş pozisyonu ve uzaysal konumumuz hakkında bilgi sağlamaktadır. Ayrıca denge, koordinasyon, göz kontrolü, dikkat, hareket, güvende olmak ve dil gelişiminin bazı yönlerini geliştirmektedir (1).

Roaccutane (izotretinoin)'nın bir dizi yan etkisi bulunmaktadır ve vestibüler sisteme duyusal bilgi sağlayan sırt, kas ve eklemlerde ağrılara neden olmaktadır. Psikolojik olarak depresyona neden olması ve bunun sonucu olarak da sosyal veya spor aktivitelere olan hevesin kaybedilmesi ile vestibüler sistemdeki duyusal girdiler sınırlanır. Çok seyrek olarak ruhsal denge bozuklukları (sesler duyma veya gerçekte var olmayan şeyleri görme gibi gerçekle bağlantı kaybı), mide bulantısı ve kusma ile birlikte sürekli baş ağrısı ve bulanık görme dâhil görüş bozuklukları görülmektedir. İlave olarak, ışığa hassasiyette artma, geceleri daha az görme, renk körlüğü ve renk görüşünde kötüleşme, gibi görme problemleri (bulanık görme, çarpık görme, göz üzerinde bulutlu yüzey) ve işitme zorlukları görülebilmektedir (2, 3).

Vestibüler sistem bozukluklarında ortaya çıkan mide bulantısı, kusma ve sersemlik gibi belirtiler ile Roaccutane (izotretinoin) kullanımı sonrası gözlenen belirtiler benzerlik göstermektedir (4). Bu belirtilerin Roaccutane (izotretinoin) kullanımı sonrası vestibüler sistemin etkilenmesi sonucu mu olduğu merak konusudur. Bu konu ile literatürde yapılmış çalışmalara rastlanmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı vHIT ile periferik vestibüler sistem üzerinde Roaccutane (izotretinoin)'nın etkilerini değerlendirmektir. Roaccutane (İzotretinoin)'nın yan etkileri arasında yer alan denge problemleri daha çok algısal olarak tespit edilmiştir. Vestibüler test bataryası kullanılarak yapılmış çalışmalara ise rastlanmamıştır. Bu nedenle bu çalışmada Roaccutane (izotretinoin) kullanan hastalarda vHIT bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmanın hipotezleri şunlardır;

H_0: Roaccutane (İzotretinoin) kullanım öncesi ve 3 ay kullanım sonrası vHIT sonuçları arasında fark yoktur.

H_1: Roaccutane (İzotretinoin) kullanım öncesi ve 3 ay kullanım sonrası vHIT sonuçları arasında fark vardır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akne Vulgaris

Akne vulgarisin (AV) etyolojisinde birçok faktör rol oynamaktadır. Dünyadaki ergenlerin ve genç erişkinlerin yaklaşık %85'ini etkileyen pilosebase ünitenin kronik enflamatuvar bir hastalığıdır (5, 6).

Akne, cilt bölgesine bağlı olarak oldukça fazla morfolojik, mikrobiyolojik ve metabolik çeşitlilik sergileyen, vücudun karmaşık bir mini organı olan pilosebase birimin bir hastalığı olarak kabul edilir. Aknenin belirtilerinden biri şiddetli ağrılı olmasıdır. Ayrıca şekil bozukluğuna ve yaralanmaya da neden olmaktadır. Bundan dolayı da bazı hastalarda öz saygıyı çok ciddi boyutlarda azaltır ve zihin sağlığını olumsuz etkiler (6).

Özellikle yağ bezi, hormonal, çevresel ve immünolojik girdilerdeki dalgalanmalara aktif olarak tepki verir. Akne gelişimi sadece kişiye özgü değil, aynı zamanda bölgeye de özgüdür. Akne gelişimine dört temel faktörün katkıda bulunduğuna inanılmaktadır. Bunlar; artan sebum üretimi, foliküler hiperkeratinizasyon, cilt bakterilerinin kolonizasyonu ve inflamasyondur (7, 8, 9).

Akne vulgaris, özellikle yüz bölgesinde etkilidir. Benzer şekilde göğüs ve sırt bölgelerinde de püstül, komedon ve papül şeklinde görülmektedir. Akne vulgaris daha az sıklıkla ise nodüller, kistler bazen de skar oluşumu ile karakterizedir (10). Ailesinde akne hikâyesi olan bireylerde görülme riski daha fazladır (11, 12).

2.1.1. Aknenin Vulgarisin Sınıflandırılması

Akne vulgarisin ilk belirtileri açık ve kapalı komedanlardır. Akne şiddetini sınıflandırmada değişik derecelendirmeler kullanılsa da en sık kullanılan terminoloji "hafif, orta veya şiddetli" şeklindedir (13). Akne vulgarisin şiddeti ve klinik bulguları Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

2.1.2. Akne Tedavisi

Akne çok faktörlü bir enflamatuar hastalık olduğundan, altta yatan nedenleri hedef almaya çalışan birçok farklı tedavi seçeneği mevcuttur. Bazıları benzoil peroksit ve salisilik/azelaik asitler, anti-androjenler, sistemik antibiyotikler ve retinoidler gibi topikal ajanlar ve ayrıca lazer ve fotodinamik terapi gibi fiziksel yöntemleri içerir (6, 14).

Birçok patojenik faktör hakkındaki bilgiler sürekli olarak güncellenmektedir ve daha iyi bir hastalık bilgisi ile etkili bir yönetim sağlanmaktadır. Roaccutane (izotretinoin), retinoik asit için bir ön ilaçtır ve 35 yıldan uzun bir süredir aknenin en şiddetli ve inatçı belirtileri için "son çare" olarak tanımlanmaktadır (6, 15).

Yağ bezlerinin aktivitesini baskılamasına rağmen etki mekanizması hala anlaşılamamıştır. Akne vulgarisin tedavisindeki son gelişmelerden biri de "mikrobiyom" üzerine yapılan çalışmalardır. Mikrobiyom, tüm epitelyal yüzeylerde yaşayan ve cilt üzerinde benzersiz fonksiyonlara sahip görünen karmaşık bakteri, virüs ve fungal organizmalardır. Mikrobiyomların güncel tedavileri arasında nitrik oksit, aşılar, probiyotik ve prebiyotikler yer almaktadır (6).

Roaccutane (izotretinoin (13-cis-retinoik asit)), ilk kez 1955'te sentezlenen (16) ve akne vulgaris, psöriyazis, fotoyaşlanma ve ihtiyozis gibi farklı dermatolojik hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir retinoik asit türevidir (17, 18). Ayrıca Roaccutane (izotretinoin)'in deri üzerinde çoklu biyolojik etkileri bulunmaktadır. Peck ve arkadaşları tarafından 1977 yılında şiddetli kistik aknede etkili olduğu gösterilmiş (19) ve 1982 yılında şiddetli inatçı nodülokistik aknenin tedavisinde Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration-FDA) tarafından onaylanmıştır (16).

İzotretinoin akne patogenezinde rol oynayan tüm önemli faktörleri etkileyen tek etkin maddedir. Aknede sebum üretimi artmakta, mikrobiyal flora bozulmakta, pilasebase ünitede hiperkeratinizasyon ve inflamasyon görülmektedir. Bu nedenle izotretinoin akne vulgaris tedavisindeki en etkili ilaç olarak kabul edilmektedir (20).

İzotretinoinin Etki Mekanizması: İzotretinoin, oral yoldan uygulanan bir sistemik retinoittir. Günde 0.5 ila 1.0 mg/kg farmakolojik güçtedir ve akne tedavisinde etkili bir tedavi yöntemidir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte,

farmakolojik dozlarda izotretinoin, yağ bezi fonksiyonunu ve keratinizasyonu inhibe etmektedir. İlacın hem yağ bezi boyutunu hem de sebum üretimini azalttığı görülmüştür. Nöroblastomda (etiket dışı kullanım), izotretinoinin hücre proliferasyonunu azalttığı ve farklılaşmayı indüklediği gösterilmiştir (4, 14, 21).

İzotretinoinin retinoid gen transkripsiyonunu aktive eder. Aktivasyonu retinoik asit reseptörleri (RAR)'leri ve retinoid X reseptör (RXR)'leri sağlamaktadır. Retinoik asit, nükleusda gen transkripsiyonunu aktive eden retinoik asit reseptörlerine bağlanarak hücre proliferasyonunu düzenler (22). İzotretinoin hücresel retinol bağlayıcı proteinlere veya RAR ve RXR'ye çok az bağlanır ya da hiç bağlanmaz. Buna karşın izotretinoin hücre içinde RAR ve RXR'ye karşı nükleer reseptör agonisti olan metabolitlerine dönüşen bir ön ilaç olarak hareket eder (15).

İzotretinoin ağız yoluyla alınmakta ve sebase bezlerin boyutunu ve sekresyonunu azaltmaktadır. Ek olarak foliküler keratinizasyonu normale çevirir ve yeni komedon oluşumunu önlemektedir. En büyük özelliği ise propionibacterium acnesi dolaylı olarak inhibe ederek antienflamatuvar etki göstermesidir (23). Sebum üretimi üzerinde azaltıcı etkiye sahip olan tek sistemik retinoit olan izotretinoin kullanılan doza bağlı olarak sebostatik aktiviteyi azaltmaktadır (16). Oral yol ile uygulanan izotretinoin sebase bezler üzerinde güçlü bir etkiye sahipken, topikal tedavide izotretinoinin bu etkisi görülmemektedir (16).

Propionibacterium acnes gram-pozitif, yavaş çoğalan, cildin normal florasında da bulunan bir bakteridir ve akne oluşumunda rol oynar. Propionibacterium acnes yetişkin bireylerde deri florası arasında yer alır ve besinsel gereksinimleri karşılamak için sebum trigliseritlerini kullanır. Propionibacterium acnes sebase bez aktivitesinin yüksek olduğu deri bölgelerinde yüksek oranda bulunmaktadır (16). Retinoidler özellikle bazal hücrelerin olgunlaşmasını engeller ve sebase bezlerde atrofiye neden olur. Bunun sonucunda sebum miktarında %90'a varan azalmalar görülür. Sebum trigliseritlerinin hidroliziyle gliserol oluşmaz ve gliserole bağımlı olan propionibacterium acnes gelişemez. Bunun sonucunda da folikül içindeki propionibacterium acnes popülasyonu azalmaktadır (24).

İzotreitoin komedolitik/keratinolitik ve antienflamatuvar etkileri de mevcuttur. İzotreitoin keratinosit gelişimini ve yıkımını etkileyerek foliküler keratinizasyonu normale

döndürür. Böylece yeni komedon oluşumunu engellenmiş olur. Bunların yanında izotretinoinin güçlü bir antienflamatuvar ve immünomodülatör etkisi de vardır (16).

Roaccutane (İzotretinoin)'nın Endikasyonları: Roaccutane (izotretinoin), yağ bezlerini etkileyen ve şiddetli akne tedavisinde kullanılan oral reçeteli bir ilaçtır. İlaç, 1982 yılında sistemik antibiyotikler dâhil geleneksel tedaviye cevap vermeyen şiddetli, dirençli, nodüler aknelerin tedavisi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration-FDA) tarafından onaylanmıştır (4, 25).

FDA Tarafından Onaylanmamış Endikasyonları: Yüksek riskli hastalarda orta derece papülopüstüler akne, kutanöz T hücreli lenfomalar, nöroblastom ve skuamöz hücreli karsinomun önlenmesinde izotretinoin kullanılmıştır. İzotretinoin ayrıca rozase, gram (-) folikülit ve pyodermafasiyale tedavisinde de kullanılmıştır (14, 23, 26).

Roaccutane (İzotretinoin)'nın Kullanım Dozu: Akne tedavisinde kullanılan Roaccutane (izotretinoin)'nın kullanım süresi ve günlük dozu hastanın vücut ağırlığına göre belirlenmektedir. Genellikle kümülatif olarak doz 16-24 hafta boyunca en az 120 mg/kg'a ulaşacak şekilde verilirken sonuç alınamadığı durumlarda 150 mg/kg'a arttırılabilmektedir (23, 27, 28). Roaccutane (izotretinoin)'nın oral formu genellikle şiddetli kistik akne ve keratinizasyon bozuklukları için yirmi hafta boyunca 0.5-2.0 mg/kg/gün doz aralığında günde iki kez verilir (19, 21). Gövde lezyonlarından alınan cevap yüz lezyonlarına göre daha geçtir. Bu yüzden şiddetli gövde lezyonlarında Roaccutane (izotretinoin) dozu 2 mg/kg/gün şeklinde ayarlanmalıdır (26). Topikal uygulamada ise %0.05'lik izotretinoin içeren jel formülasyonu (İsotrex®) genellikle günde iki kez akneli bölgeye uygulanır (19).

Roaccutane (İzotretinoin) Kullanımında Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar: Roaccutane (izotretinoin) alan hastalar, embriyo-fetal toksisite riski nedeniyle Roaccutane (izotretinoin) varken ve tedaviyi bıraktıktan 1 ay sonra kan bağışından kaçınmalıdır. Roaccutane (izotretinoin) alan hastalarda depresyon ve psikoz epizotları bildirilmiştir. Korelasyon tartışmalı olsa da izotretinoin reçete edilmeden önce depresyon taraması, intihar düşüncesi, intihar girişimleri ve saldırgan ve/veya şiddet içeren davranışlar incelenmelidir (4). Retinoidlerin özellikle dopamin, seratonin ve norepinefrin gibi nörokimyasal sistemler üzerinden etki göstererek depresyona sebep olabilecekleri düşünülmektedir (29).

Roaccutane (izotretinoin) kullanan hastalarda, tetrasiklinlerin birlikte kullanımı ile birlikte psödotümör serebri (benign intrakranial hipertansiyon) görülmüştür. Bu nedenle tetrasiklinler izotretinoin ile uygulanmamalıdır. Hastalarda psödotümör serebri belirtileri veya semptomları geliştirirse hemen tedavi sonlandırılmalıdır ve hasta daha ileri değerlendirme için bir nöroloğa yönlendirilmelidir (30, 31, 32).

Roaccutane (İzotretinoin) Yan Etkileri Hipertrigliseridemi ve artmış eritrosit sedimantasyon hızı da izotretinoin tedavisinin çok yaygın yan etkileridir. Sık sık laboratuvar izlemesi, indüksiyon süresi boyunca ve yaygın yan etkilerden hipertrigliseridemi ve artmış eritrosit sedimantasyon hızının izlenmesi için Roaccutane (izotretinoin) ile tedavi sırasında belirtilir (4).

Kaşıntı (kaşıntı), tahriş, saç dökülmesi, cilt kırılganlığı, kuru gözler, cilt enfeksiyonları, döküntü, kemik veya eklem ağrısı, kas ağrıları ve eklem ağrılarına ilave olarak çocuklarda sırt ve eklem ağrısı Roaccutane (izotretinoin) kullanan hastalarda sık görülmektedir (4). İskelet kas sistemi üzerinde de Roaccutane (izotretinoin)'nın çeşitli yan etkileri (kemik toksisitesi hiperostozis, periostozis, demineralizasyon, kemiklerin incelmesi, sırt ağrısı, artralji ve kemik ağrıları) mevcuttur (16).

Roaccutane (izotretinoin) kullanımına bağlı olarak karanlık adaptasyonunun azalması ve fotofobi gelişebilmektedir. Karanlık adaptasyon kaybının kalıcı olabileceği bildirilmiştir (16). Her ne kadar Roaccutane (izotretinoin)'nın santral sinir sistemi üzerine yan etkileri nadir olarak bildirilse de tedavinin sonlandırılmasını gerektirmektedir (33).

Roaccutane (İzotretinoin) Yönetimi: Roaccutane (izotretinoin), genellikle günde 0.5 mg / kg'lık bir dozda başlatılır ve daha sonra hastanın toleransına göre kademeli olarak günde 1.0 mg/kg'lık bir doza yükseltilir. Tipik tedavi, hastalığın tamamen uzamış remisyonunu sağlamak için 15-20 haftalık bir günlük Roaccutane (izotretinoin) uygulaması gerektirir (14, 25). Tedavi şekilleri değişkenlik gösterebilmektedir.

Roaccutane (İzotretinoin)'nın Potansiyel Laboratuvar Anormallikleri: Azalan yüksek yoğunluklu lipoproteinler (High Density Lipoproteins-HDL), artmış karaciğer fonksiyon testleri (Liver Function Test-LFT), artmış kreatinin fosfokinaz (Creatinine Phosphokinase-CPK), hemoglobin, hematokrit, eritrosit, lökosit ve

trombosit sayısında azalma görülmektedir. Nötropeni veya agranülositozun nadir olarak da ortaya çıktığı durumlarda izotretinoin kesilmelidir (4).

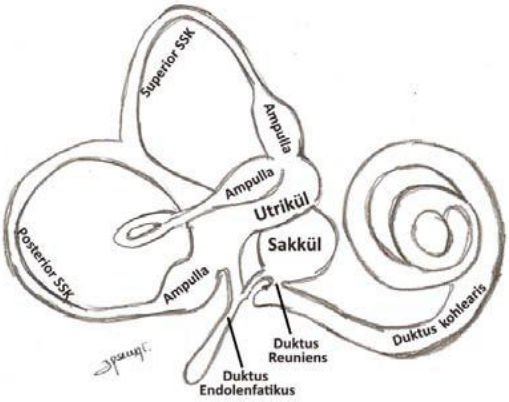
İnflamatuvar barsak hastalığı veya depresyonu olan hastalarda da Roaccutane (izotretinoin) kullanılması tartışmalıdır. Bununla birlikte, son zamanlarda yapılan meta-analizler izotretinoinin bu hastalıklar ile bir ilişki göstermediğini ortaya koymuştur (4). Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dâhil olmak üzere ciddi cilt reaksiyonları bildirilmiştir ve tedavi sırasında ortaya çıkarlarsa Roaccutane (izotretinoin)'nın derhal durdurulması gerekir. Hem normal hem de artmış serum trigliserit düzeyleri olan Roaccutane (izotretinoin) kullanan hastalarda akut pankreatit bildirilmiştir. Pankreatit belirtileri ortaya çıkarsa, tedaviye son verilmelidir (4).

Tedavi Öncesi İzleme: Roaccutane (izotretinoin) ile tedaviye başlamadan önce karaciğer fonksiyon testleri (Liver Function Test-LFT), açlık lipit profili (trigliseritler dahil), kan şekeri, kreatinin fosfokinaz (Creatinine Phosphokinase-CPK) ve tam kan sayımı (Complete Blood Counts-CBC) yapılmalıdır. Tedaviye başlamadan önce ruh hali değişikliği, psikoz, saldırganlık, intihar düşüncesi, cilt değişiklikleri ve görsel değişiklikler için tarama yapılmalıdır (4).

Sürekli İzleme: Karaciğer fonksiyon testleri (Liver Function Test-LFT) ve lipidler, izotretinoine bir cevap oluşana kadar iki haftada bir izlenmelidir (4, 14).

2.2. Vestibüler Sistem

Vestibüler sistem periferik ve santral olmak üzere 2'ye ayrılmaktadır. Periferik vestibüler sistem; semisirküler kanallar (anterior, horizontal ve posterior), otolit organlar (utrikul ve sakkül) ve vestibüler sinirden (süperior ve inferior dalı) oluşmaktadır ve vestibüler çekirdeklere kadar devam etmektedir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Periferik vestibüler sistem (34).

Santral vestibüler sistem periferik sistemden gelen duyusal bilgileri işleyerek motor fonksiyonlara dönüştürür. Periferik vestibüler sistemden gelen bilgiler beyinsapında bulunan vestibüler çekirdeklere gelir. Otolit organlardan gelen sinir lifleri inferior ve lateral nükleuslar ile bağlantı kurarken, semisirküler kanallardan gelen sinir lifleri süperior ve medial nükleuslar ile bağlantı kurar. Vestibüler labirentten çıkan afferentler rostral medullada ve kaudal ponslarda bulunan vestibüler çekirdeklerin her birine projelendirilir (35).

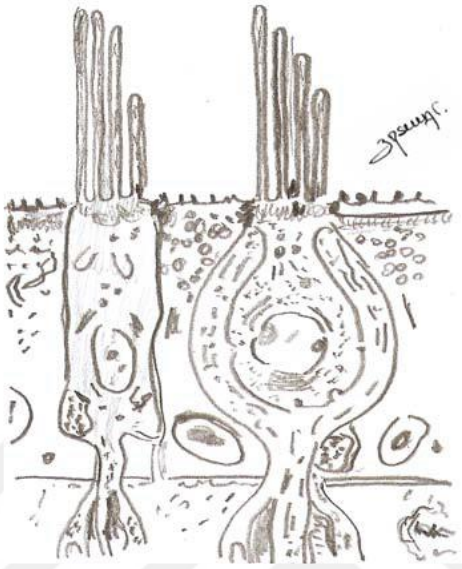
2.2.1. Periferik Vestibüler Sistem

Periferik vestibüler sistem kemik ve zar labirentten oluşmaktadır. Kemik labirentin içerisinde perilenf, zar labirent içerisinde de endolenf sıvısı bulunmaktadır. Kemik labirent, vestibül, semisirküler kanallar (SSK) ve koklea olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır. Zar labirent kemik labirente paralel yerleşimlidir. Zar labirent, doku ile kemik SSK'lara bağlanır ve SSK'lar utrikülden başlar ve yine utrikülde sonlanır. Endolenf, endolenfatik kese içerisinde bulunan dark hücrelerinden ve skala mediada bulunan stria vaskularisteki salgısal hücrelerden üretilmektedir. Perilenf ise kısmen Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) ve kısmen de kandan üretilmektedir (1, 36, 37, 38).

2.2.2. Tüy Hücreleri

Vestibüler sistemde Tip I ve Tip II tüy hücreleri bulunmaktadır. Tip I tüy hücrelerinin %90'ı, Tip II tüy hücrelerinin ise %10'u afferenttir ve pek çok nöron tüy hücrelerinde sonlanmaktadır. Tüy hücrelerinde 40-200 arasında stereosilya

bulunurken bir tane de en uzun silya olan kinosilyum bulunmaktadır. Tip I tüy hücreleri kalın sinir lifleri ile bağlantılıdır ve çok duyarlı oldukları için hafif uyaranları alırlar. Tip II tüy hücreleri ise kuvvetli uyaranlara cevap vermektedirler (36). Tüy hücresinin yapısı Şekil 2.2'te gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Tüy hücresi (34).

Semisirküler Kanallar (SSK): Semisirküler kanallar labirentte yerleşmiş, süperior (anterior), horizontal (lateral) ve posterior (inferior) olmak üzere üç kanaldan oluşmaktadır. SSK'lar birbirlerine dik pozisyonda üç düzlemde gerçekleşen hareketleri algılamaktadır. SSK'ların birleşme noktalarında ampulla genişlemeleri vardır. Ampullada krista ampullaris olarak adlandırılan duyusal bir alan vardır. Krista ampullaris boyunca yerleşimli olan tüy hücreleri hareketi algılamaktadır (1, 36).

Semisirküler kanalların ampullasında kupula adı verilen jelatinöz bir madde vardır. Kupula ampulladan sıvı transferini engelleyen mukopolisakkarit içermektedir. Kupulanın yoğunluluğu endolenf ile aynı olduğu için endolenf ile birlikte hareket edebilirler. Kupula ile tüy hücrelerinin algılaması sağlanmaktadır. Kupula, ampulla ve utrikül içerisindeki endolenfin birbirine karışmasını engeller (37, 38).

Utrikül ve Sakkül: Utrikül ve sakkül vestibülde yerleşmiş doğrusal (yatay ve dikey) hareketlere duyarlı yapılardır. Utrikül ve sakkülün algılayıcı organı makuladır ve 2 mm'den büyüktür. Utrikülün makulası yatay düzlemde, sakkül

makulası ise düşey düzlemde yerleşmiştir. Her makulanın üzerinde kalsiyum karbonat ($CaCO_3$) içeren jelatinimsi bir madde (otokonya) bulunur. Makulalarda bulunan tüy hücrelerinin üzerinde jelatinöz bir madde olan otolitik membran vardır. Otolitik membranın yoğunluğu endolenften yüksektir. Striola adı verilen bölme makulayı ikiye ayırır ve her iki kısımdaki kinosilyumlar farklı taraflara bakarlar. Herhangi bir yöne yapılan baş hareketi otolitik organdaki bazı tüy hücrelerinin uyarılmasına bir kısmında ise baskılanmaya neden olur. Bu şekilde baş hareketinin yönü belirlenmiş olur (1, 36, 37, 38).

2.2.3. Tüy Hücrelerinin Uyarılması

Vestibüler end organda bulunan semisirküler kanallar ve otolit organlardaki tüylü hücrelerin siliaları endolenf içerisine uzanmaktadır ve vücut hareketine göre ters yöne yatmaktadır. Bu yatma hareketi kinosiliyuma doğru ya da kinosiliyuma ters yönde olmaktadır. Kinosiliyuma doğru yatışta depolarizasyon, ters yönde yatışta ise hiperpolarizasyon olmaktadır (36, 39).

Baş hareketi ile semisirküler kanallardaki sıvının ampullaya doğru hareket etmesi sonucu kupula bir tarafa doğru eğilir. Kupulanın eğilmesi sonucu tüylü hücrelerde kupulaya doğru eğilir. Utrikül ve sakkül makulasındaki statokonyaların yoğunluğu çevresindeki sıvılardan daha fazla olduğu için silyaları yer çekimi yönünde eğmektedir (36, 39).

Makulalar ve krista ampullaristeki tüylü hücrelerin kinosiliyuma doğru eğilmeleri sonucu açılan potasyum (K^+) kanallarından hücre içerisine K^+ girişi ile hücre depolarize olmaya başlar. Depolarizasyon voltaj-bağımlı kalsiyum (Ca^{2+}) kanallarını aktive edince hücre içine perilenften Ca^{2+} girişi başlar, böylece depolarizasyon daha da artar. İçerideki Ca^{2+} konsantrasyonunun artması hücredeki Ca^{2+} bağımlı K^+ kanallarının da açılmasına neden olmaktadır. Hücre gövdesinin içinde bulunduğu dış çözeltide K^+ konsantrasyonu düşük olduğundan bu kanallardan K^+ dışarı çıkmaktadır. K^+ nın bu çıkışı zarın repolarizasyonuna ve Ca^{2+} kanal aktivitesinin azalmasına yol açmaktadır. Bu sırada olaya katılan voltaj bağımlı K^+ kanalları da hiperpolarizasyona katkıda bulunur. Zar potansiyeli dinlenimden daha da negatif değerlere düşerken Ca^{2+} girişi azalması ve aktif pompanın etkinliği Ca^{2+} iyonunun içteki konsantrasyonunu iyice düşürür. Ca^{2+} bağımlı K^+ kanallarının da kapanması ile

yeniden aynı çevrime girebilmek üzere, hücre zarı başlangıç durumuna döner. Periferik vestibüler sistemde tüy hücrelerindeki bu mekanizma ile aksiyon potansiyelleri oluşur ve vestibüler sinirde yayılır (36, 39, 40).

Endolenfatik Kanal: Sakkülden çıkan kanal ile utrikülden çıkan kanal birleşerek endolenfatik kanalı oluşturur. Endolenfatik kanalın büyük bir bölümü vestibüler aquaduktus içerisindedir. Posterior semisirküler kanala paralel olarak ilerleyen endolenfatik kanal son olarak duranın iki yaprağı arasındaki endolenfatik keseye açılır. Endolenfatik kese içerisinde yer alan karanlık hücrelerinden (dark hücreleri) endolenfin üretildiği düşünülmektedir (39, 40). Endolenfatik kanal perilenf ile çevrilmiş ve doku ile vestibüler aquaduktusa sıkı bir biçimde bağlanmıştır (36, 39).

Vestibül: Vestibülün çapı 4 mm olup semisirküler kanalların ampullaları ile koklea arasındadır. Labirent içerisine yerleşmiş en geniş parça olan vestibülde utrikül, sakkül ve koklear kanal resesi bulunmaktadır. Endolenfatik kese ve vestibüler aquaduktus ile dura mater, oval pencere ile de orta kulak bağlantısı mevcuttur (36, 39).

Vestibüler Sinir: Semisirküler kanallar ve makulalardan çıkan lifler vestibüler siniri oluşturmaktadır. Vestibüler sinirin süperior ve inferior olmak üzere iki dalı vardır. Vestibüler sinirde yaklaşık 20.000 nöron bulunmaktadır. Çıkan liflerin yüksek oranda afferent, daha az bir kısmının ise efferent olduğu düşünülmektedir. Süperior vestibüler siniri utrikül makulasından, horizontal (lateral) ve süperior (anterior) semisirküler kanaldan çıkan lifler oluşturmaktadır. İnferior vestibüler siniri ise posterior semisirküler kanaldan ve sakkül makulasından çıkan lifler oluşturmaktadır (1, 36, 37, 38, 39).

Vestibüler Çekirdekler (Nükleuslar): Vestibüler end organdan çıkan uyarılar vestibüler sinir vastasıyla vestibüler çekirdeklere iletilmektedir. Vestibüler çekirdekler süperior, lateral, inferior ve medial olmak üzere 4 ana çekirdekten ve 7 minör çekirdekten oluşmaktadır. Serebellum denetim ve hassas ayarı yapma ile görevlidir. Utrikül ve sakkülden gelen lifler lateral ve inferior çekirdeklere gelmektedir. İnferior ve lateral çekirdekler vestibülospinal yol ile bağlantılıdır. Semisirküler kanalların lifleri ise süperior ve medial çekirdeklere gelmektedir ve vestibülooküler yol ile bağlantılıdır. Ayrıca medial çekirdek vestibülospinal yola da bilgi sağlamaktadır. Bu sayede vestibüler refleksler oluşmaktadır (1, 36, 37, 38, 39).

2.2.4. Vestibüler Refleksler

Vestibüler sistem baş ve vücut hareketlerine duyarlıdır. Hareketsiz ve hareketli olunan tüm durumlarda kişinin uzaydaki pozisyonu hakkında bilgi sağlar. İç kulaktaki vestibüler end organ, göz ve proprioseptif reseptörlerden gelen uyarılar sonucu denge sağlanmaktadır. Dengenin sağlanması için santral vestibüler sistemin, ekstraoküler kaslara, medulla spinalisine ve serebelluma uyarı göndermesi gerekmektedir. Bu uyarılar sayesinde sabit pozisyonda ya da hareket halinde denge sağlanmaktadır (1).

Vestibüler resfleksler, vestibüler end organdan çıkan bilgilerin santral vestibüler sistemde işlenmesi sonucu oluşan motor cevaplardır. Vestibüler refleksler vestibülooküler refleks (VOR), vestibülospinal refleks (VSR) ve vestibülokolik refleks (VKR) olmak üzere 3 tanedir (36, 37, 38, 39). vHIT ile VOR hakkında bilgi sahibi olunmaktadır.

2.2.4.1. Vestibülooküler Refleks (VOR)

Vestibülooküler refleks (VOR) baş hareketleri sırasında görme alanını sabit tutmayı sağlayan refleksif göz hareketlerini ifade etmektedir. Baş hareketleri esnasında gözler retinadaki görüntüyü sabitlemek için aynı hızla ters yönde hareket eder. Horizontal, vertikal, indirekt ve translasyonel olmak üzere dört VOR arkı bulunmaktadır (1, 36, 37, 38, 39, 41).

Horizontal Vestibulooküler Refleks (H-VOR) Arkı: Lateral ve medial rektus kasları abdusens ve okulomotor sinirler vasıtasıyla uyarılmaktadır. Semisirküler kanalların tüylü hücrelerinden çıkan afferent lifler aldıkları bilgileri abdusens ve okulomotor çekirdeklere ileterek horizontal VOR (H-VOR)'un oluşmasını sağlarlar (41).

Vertikal VOR (V-VOR) Refleks Arkı: Vertikal VOR'u oluşturan lifler medial vestibüler çekirdeğin laterali, lateral vestibüler çekirdeğin vertikali ve süperior vestibüler çekirdeğin merkezinde bulunmaktadır. Süperior oblik ve süperior rektus kaslarını troklear ve okulomotor sinirler innerve etmektedir. Periferden gelen duyusal bilgiler troklear, okulomotor ve abdusens sinirinin çekirdeklerine iletilerek V-VOR'un oluşması sağlanır (41).

İndirekt VOR Refleks Arkı: 0.1 Hz ile 8-10 Hz arasındaki hızlı baş hareketleri sırasında düzeltici göz hareketlerinden sorumlu refleks arkıdır (41).

Translasyonel VOR (T-VOR) Refleks Arkı: Başın translasyonel hareketlerinden dolayı dengenin sağlanması gerekmektedir. Translasyonel VOR bu esnada oluşan düzeltici hareketlerden sorumludur ve stabilizasyonu sağlamak amacıyla vestibülospinal ile vestibülokolik reflekslere otolit organların duyusal girdilerini iletir (41).

2.2.4.2. Vestibülospinal Refleks (VSR)

Vestibüler çekirdeklerden lateral, medial ve süperior ile vestibülospinal yola uyarı sağlanmaktadır. Lateral vestibüler çekirdek lateral vestibülospinal yol ile bilgi sağlarken, medial vestibüler çekirdek medial vestibülospinal yol ile bilgi sağlamaktadır. Vestibüler end organdan gelen bilgilerin baş, boyun, gövde ve kaslara gönderilmesi ile vestibülospinal refleks oluşmaktadır. Vestibülospinal refleks hareket sırasında vücudun stabilizasyonunu sağlamaktadır (35, 39, 42).

2.2.4.3. Vestibülokolik Refleks (VKR)

Semisirküler kanallar ve otolit organlardan (utrikül ve sakkül) gelen bilgilerin boyun kaslarına iletilmesi ile vestibülokolik refleks (VKR) oluşmaktadır. Vestibülokolik refleksin görevi başın stabilizasyonunu sağlamaktır (43).

2.3. Vestibüler Testler

Periferik ve santral vestibüler sistemin değerlendirilmesinde bir dizi test kullanılmaktadır. Bu testler; Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyeller (VEMP); Video Nistagmografi (VNG); bitermal kalorik test; Video-Head Impulse Test (V-HIT) ve pozisyonel testlerdir.

2.3.1. Video Head Impulse Test (vHIT)

Head Impulse Test (HIT) Halmagyi–Curthoys tarafından 1988 yılında yatak başı muayene yöntemi olarak periferik vestibüler sistemin tek taraflı hipofonksiyonunu tanımlamak için kullanılmıştır. Teknolojik gelişmeler sayesinde HIT'e video kamera entegre edilerek Video Head Impulse Test-vHIT olarak geliştirilmiştir. Video-Head Impulse Test'te hasta sabit bir noktaya bakarken başı hızlı, yüksek ivmeli, randomize olarak sağa ve sola çevrilir, öne ve arkaya itilir (35, 39, 42).

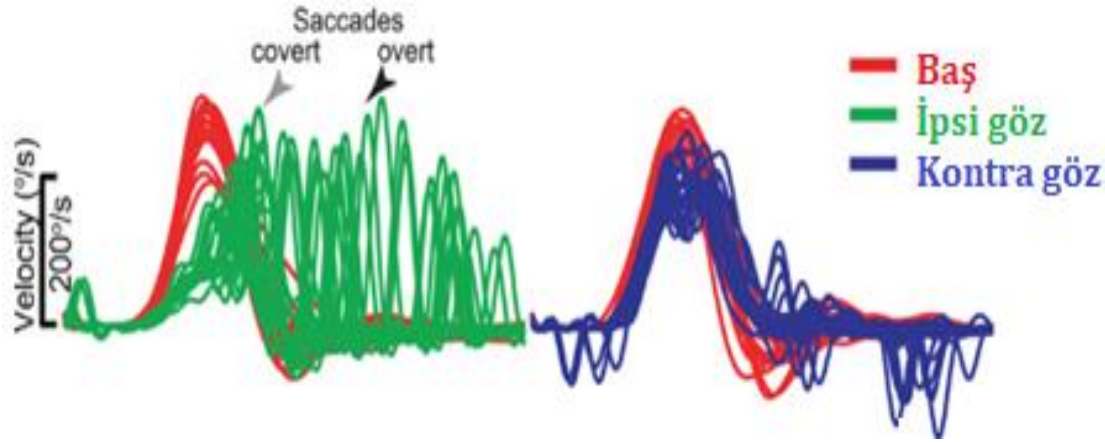
Video-Head Impulse Test'te başın hızlı bir şekilde çevrilmesi ile SSK'ların içinde bulunan sıvılar yer değiştirir ve tüylü hücreler uyarılır. Bu uyarım sonucunda oluşan sinyaller vestibüler çekirdeklere, oradan da her iki gözün ekstra oküler kaslarının motor nöronlarına gönderilir. Bu uyarım sonucuna göre de düzeltici göz hareketleri meydana gelir (44, 45). Video-Head Impulse Test ile yüksek frekanslı vestibülo-oküler refleks (VOR) ölçülmüş olur. Elde edilen sonuçların normal sınırlarda olması, periferik vestibüler sistemdeki semisirküler kanal fonksiyonları ile beyin sapındaki motor çekirdeklerin ve ekstra oküler kasların normal olduğunu düşündürür (45).

Periferik vestibüler sistem değerlendirmesi rotasyon sandalye testi ve kalorik test ile de değerlendirilmektedir. Her iki testte de VOR kullanılmaktadır. Fakat elde edilen sonuçlar bazen birbirlerini desteklememektedir. Bunun nedeni farklı frekans aralıklarında ölçüm yapmalarıdır. vHIT testi kalorik teste göre daha hızlı bir şekilde uyarım sağlamaktadır. Kalorik test ile vestibüler sistemin uyarılma hızı 0.002-0.004 Hz (46), vHIT ile 5-7 Hz arasında değişmektedir (47).

Anormal vestibülooküler reflekse sahip bireyler gözleri ile hedefe fiksasyon yapamazlar. Gözler baş ile ters yönde hareket etmektedir. Fiksasyon yapamayan göz düzeltici hareketler ile tekrar hedefte sabit hale gelmeye çalışır. Bu düzeltici göz hareketleri çıplak göz ile görülemiyorsa covert (gizli) sakkad, çıplak göz ile görülüyor ise overt (açık) sakkad adını alır. Overt (açık) ve covert (gizli) sakkadların varlığı kanal parezisi lehine yorumlanmaktadır (48).

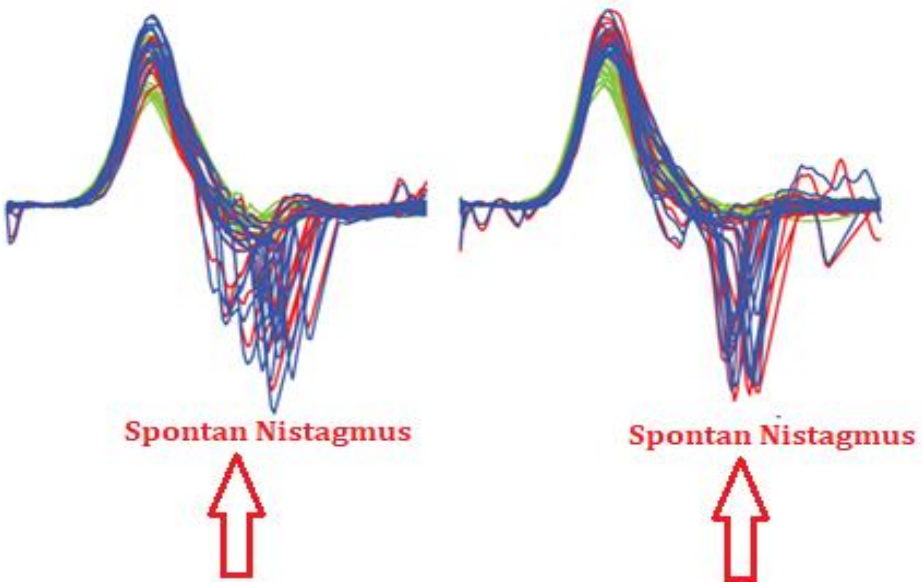
Başlangıçta HIT ile horizontal SSK'lar değerlendirilse de video kameranın vHIT'e entegre edilmesi ile tüm SSK'ların değerlendirilmesine olanak sağlanmıştır (49). vHIT ile overt ya da covert sakkadların varlığı, VOR kazancı ve SSK'lar arasındaki asimetri değerlendirilir. Normal fonksiyon gösteren vestibüler sisteme sahip bireylerin VOR ve baş hızlarının birbirine yakın olması beklenir. Semisirküler kanalları ilgilendiren periferik vestibüler patolojilerde VOR kazancı azalmaktadır ve kazanç değerleri 0.7'nin altına düşmektedir. Baş, patolojik periferik vestibüler sistemin tersi yönünde hareket ettirildiğinde düzeltici göz hareketleri meydana gelmektedir. Düzeltici göz hareketlerinin yavaş fazı patolojik tarafın tersi, hızlı fazı ise patolojik tarafa doğrudur (49).

Video Head Impulse Test'te üç parametre değerlendirilmektedir. Bu parametreler kazanç (gain), asimetri ve düzeltici sakkad (overt ya da covert)'ın varlığı ya da yokluğudur. Kazanç, baş hızının göz hızına oranıdır ve 1 değerine yakın olması beklenir. Kazanç asimetrisi ise birbirine zıt hareket eden kanalların kazançları arasındaki orandır. Asimetri oranı tüm kanallar için %3'tür (50). Sakkadlar ise var ya da yok olarak değerlendirilir. Covert sakkadlar baş hareketi esnasında, overt sakkadlar ise baş hareketi bittikten sonra oluşmaktadır. Hem covert sakkadlar hem de overt sakkadlar baş hareketinden daha büyük amplitüdlüdür. Overt ve covert sakkadlar periferik vestibüler sistemde patoloji olduğunda ortaya çıkmaktadır (Şekil 2.3) (48). Vestibüler nörit, meniere, BPPV ve diğer vestibüler sistem bozukluklarında vHIT değerleri anormal olarak elde edilmektedir (48).



Şekil 2.3. vHIT'teki overt ve covert sakkadlar (48).

Özellikle lezyon varlığında her baş itme hareketi ile düzeltici sakkadlar ortaya çıkar. Spontan nistagmus varlığında sağlam tarafa doğru baş itme hareketi yapıldığında spontan nistagmuslar baş hareketi ile aynı, göz hareketinin tersi yönünde görülür (Şekil 2.4) (48).



Şekil 2.4. vHIT'teki spontan nistagmuslar (48).

Bu çalışmanın amacı, roaccutane ilacı kullanan bireylerin periferik vestibüler sistemleri ile VOR kazançlarını incelemektir. Elde edilen bulgulara göre roaccutane (izotretinoin) ilacının periferik vestibüler sisteme olan etkilerini ortaya koymaktır.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalı'na bağlı yürütülen Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Yüksek Lisans Programı kapsamında; Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Odyoloji kliniğinde yapıldı. Dermatoloji kliniği tarafından Akne tanısı alan ve Roaccutane (izotretinoin) ilacı reçete edilen hastalara, Kulak Burun Boğaz muayenesi yapıldıktan sonra odyolojik değerlendirme yapıldı. Roaccutane-Roche® (0.5-0.75 mg/kg/gün-vücut ağırlığı (kg) başına günde 0.5 mg) kullanılmadan önce ve kullanıldıktan 3 ay sonra vHIT testleri yapıldı. Ayrıca tüm katılımcılara ilaç kullanmadan önce ve kullandıktan 3 ay sonra Ek.1'deki algısal olarak baş dönmesi ve dengesizlik değerlendirmesiyle ilgili sorular (sersemlik, dengesizlik, çınlama, bulantı/kusma, baş dönmesi ve araç tutması soruları) soruldu. Çalışmamız için Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 13/12/2017 tarih ve 21 sayı numaralı kararı ile etik onayı alındı.

3.1. Katılımcılar

Çalışmaya 5 erkek (%16.7) ve 25 kadın (%83.3) katıldı. Katılımcıların yaşları 16-21 arasında değişmekte olup ortalama 18.27±1.26'dır.

3.2. Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

Akne vulgaris tedavisi için Roaccutane kullanmak,

Nörolojik ve psikiyatrik bir problemi olmamak,

İşitme ve denge ile ilgili herhangi bir problemi olmamak

Kulak cerrahisi geçirmemiş olmak,

Sas ses işitme eşikleri normal sınırlarda 125-8000 Hz aralığında 20 dB ya da daha iyi olmak,

Kemik yolu işitme eşikleri normal sınırlarda 500-4000 Hz aralığında 20 dB ya da daha iyi olmak,

3.3. Saf Ses İşitme Değerlendirmesi

Yaptığımız çalışmada tüm katılımcıların hava yolu saf ses işitme eşikleri 125-8000 Hz aralığında, kemik yolu işitme eşikler ise 500-4000 Hz aralığında

değerlendirilmiştir. Saf ses işitme değerlendirmeleri Odiotek çift cidarlı sessiz kabinde GN Otometrics Astera² odyometri cihazıyla yapılmıştır.

3.4. Algısal Olarak Baş Dönmesi ve Dengesizlik Değerlendirmesi

Akne vulgaris dolayısıyla Roaccutane (izotretinoin) kullanan katılımcılara çalışma öncesi ve 3 ayın sonunda sersemlik, dengesizlik (dizziness), kulak çınlaması (tinnitus), bulantı, kusma, baş dönmesi ve araç tutması (motion sickness) olup olmadığı sorgulanmıştır.

3.5. Hastalara Video-Head Impulse Test (V-HIT) Uygulaması

Tüm katılımcıların Video Head Impulse Test ölçümleri, EyeSeeCam vHIT (Interacoustics, A/S DK-5610, Assens, Danimarka) cihazı ile yapılmış ve OtoAccess™ bilgisayar programı ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızda lateral ve vertikal kanallar için 8-10 baş itme hareketi yaptırılarak test sonlandırılmıştır. Her baş itme hareketi arasında yaklaşık olarak 2 saniye beklenmiştir.

vHIT'te kullanılan gözlükte bulunan video kamera içerisindeki hız sensörleri pupile odaklanmaktadır. Göze temas etmemesi gereken video kamera ile baş ve göz hızı ölçülmektedir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. vHIT gözlüğündeki video kamera.

Baş hareketlerine göre lateral, anterior ve posterior SSK'ların kazançları tespit edilmektedir. Sağ ve sol lateral kanallar değerlendirilirken 1-1.5 metre mesafedeki sabit noktaya bakan hastanın başı merkezden 20-30 derece sağa ve sola randomize olarak hızlı bir şekilde hareket ettirilir. Hastanın baş hareketlerini tahmin etmemesi son derece önemlidir. Başın hızlı bir şekilde savrulacağı yön hakkında bilgisi olan hastaların sonuçları güvenilir olmayabilir. Sol anterior sağ posterior (LARP) kanal değerlendirilirken baş sağ tarafa 45 derece, sağ anterior sol posterior (RALP) kanallar değerlendirilirken ise baş 45 derece sol tarafa çevrilir. Vertikal kanalların test edilmesi esnasında ise baş öne ve arkaya 20 derece randomize olarak hareket ettirilir.



Şekil 3.2. EyeSeeCam vHIT ve yerleşim biçimi.

Kamera modülünde bulunan lens görüntüye odaklanmayı sağlar. Göz yuvaları hastadan hastaya fiziksel boyutta değiştiğinden, mutlaka odak ve odaklanmış görüntüler için ayar yapılması gerekir.



Şekil 3.3. Video kamera odak ayarı.

Gözlüğün ortasındaki kalibrasyon lazeri, 5 lazer noktası ile yatay ve dikey olarak hizalanana kadar düğme hafifçe döndürülerek kalibrasyon lazer ayarı yapılmıştır.



Şekil 3.4. Lazer kalibrasyon ayarı.

3.5.1. Gözlük Yerleşimi ve Lens Kalibrasyonu

Gönüllü, teste başlamadan önce düz bir zemine yapıştırılan hedefe yaklaşık 1-1,5 metre mesafeye oturtulmuştur. Önce video kamera bulunan gözlük gönüllünün başına lastik bant yardımıyla sıkıca yerleştirilmiştir. Kalibrasyon lazerinde bulunan 5 nokta düz zemindeki hedef ortalanacak şekilde yatay ve dikey olarak ayarlanmıştır

(Şekil 3.5). Sonrasında gözlükte bulunan monoküler kamera lensi, gönüllünün sağ veya sol göz bebeğine odaklanacak şekilde ayarlanmıştır. Teste başlamadan önce her gönüllü için ayrı ayrı kalibrasyon ayarları yapılmıştır.



Şekil 3.5. vHIT ölçüm pozisyonu.

3.5.2. Göz ve Baş Kalibrasyonu

Göz kalibrasyonu için; gönüllü ile 1-1.5 metre uzaklıktaki düz zemine yerleştirelen hedefe gözlükte bulunan 5 nokta lazer yansıtılmıştır. Gönüllüden ortada bulunan lazer ışını hedefe sabitlenmesi ve başını oynatmaması istenmiştir. OtoAccess™ programından göz kalibrasyonu için program başlatırak gönüllünün hedef noktadan başını oynatmadan programın verdiği sıralı hedef ışınlara bakması istendi ve göz kalibrasyon sonuçları OtoAccess™ programına kaydedilerek baş hareketleri kalibrasyonuna geçilmiştir.

Baş kalibrasyonu için; ilk olarak gönüllüden, gözlük lazerinden düz zemine yansıyan orta lazer ışınını uzağına koydumuz hedefe getirerek yatay pozisyonda sağa ve sola “hayır” anlamına gelen baş hareketi gibi yatay düzlemde hareket ettirmesi istenmiştir. Yeteri kadar cevap OtoAccess™ programı veri tabanına eklendikten sonra yatay düzlemi bozmadan orta lazer noktasını hedefte tutması istenmiştir. Sonrasında başını, hedef noktadan dikey pozisyonda yukarı ve aşağı “evet” anlamına gelen baş hareketi gibi dikey düzlemde hareket ettirmesi istenmiştir. Yeteri kadar cevap

OtoAccess™ programı veri tabanına eklendikten sonra dikey düzlemi bozmadan orta lazer noktasını hedefte tutması istenerek baş kalibrasyonu da tamamlanmıştır ve teste geçilmiştir.

3.5.3. Lateral Kanallarda vHIT Uygulaması

Teste başlamadan önce gönüllüye başını rahat bir konumda bırakması, müdahale etmemesi, boyun kaslarını kasmaması, gözlerini yapıştırılan hedeften ayırmaması ve gözlerini kırpmaması için yönerge verilmiştir.

Test aşamasında programdan lateral kanallar ölçümü için seçim yapıldıktan sonra yapıştırılan hedeften gözünü ayırmaması, gözünü kırpmaması söylenerek gönüllünün başı nötr pozisyondan 30 derece kadar öne eğildi, sağdan ve soldan tutularak sağa - sola hızlı ve rastgele biçimde başı çevrilmiştir. Genellikle başı savurmak için mandibula kavranmakta ya da başın temporal kemik üzerinden sıkıca tutulması sağlanmaktadır. Çalışmamızda temporal kemikler de dâhil olmak üzere başın üst kısmından sıkıca tutularak ölçümler yapılmıştır. Sağ lateral ve sol lateral kanallar için 8-10 adet yeşil onay alan baş itme hareketi yaptırılmış vertikal kanallar testine geçilmiştir.

3.5.4. Vertikal Kanallarda vHIT Uygulaması

OtoAccess™ programından LARP testi başlatılarak bir el ile başın üst kısmını diğer elle de çene kısmından tutularak baş 45 derece sola çevrilmiştir. Gönüllüden, gözünü yapıştırılan hedeften ayırmaması, gözünü kırpmaması istenerek gönüllünün başı rastgele ve hızlı bir şekilde 15 derecelik açılarla, ekrandan hareketler takip edilerek sol anterior (Left Anterior – LA) ve sağ posterior (Right Posterior – RP) pozisyonlarında baş itme hareketleri yaptırılmıştır. Aynı şekilde RALP testi için sağ anterior (Right Anterior – RA) ve sol posterior (Left Posterior – LP) pozisyonlarında baş itme hareketleri yapılmıştır ve test sonlandırılmıştır. vHIT'te yapılan baş savurma hareketinin kabul edilebilir sınırlar içinde olup olmadığı program tarafından belirlenmektedir.

3.5.5. vHIT Verilerinin Elde Edilmesi

Test bittikten sonra kaydedilen verileri değerlendirmek için rapor kısmı OtoAccess™ programından açılmıştır. Bu ekranda, yapılan kalibrasyon değerleri, lateral kanallar için grafikler, vertikal kanallar için ayrı ayrı grafikler ve tüm test verilerinin tek bir sayfada göründüğü genel grafik rapor sayfası açılarak buradan analiz için gereken veriler elde edilmiştir. Covert sakkad ve overt sakkadlar var/yok şeklinde değerlendirilmiştir. Analiz sonuçları otomatik olarak program yazılımı tarafından yapılmıştır ve baş ile gözün yavaş faz hızı ve asimetri oranları hesaplanmıştır.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatiksel analiz için SPSS 25 ve JASP programı kullanıldı. Gruplara ilişkin niteliksel değişkenler sayı ve yüzde, nicel veriler ise ortalama ve standart sapma ile özetlendi. Ayrıca ortalama %95 güven aralığı grafikleri ile veri görselleştirmesi yapıldı. Nicel değişkenlerde önce-sonra ölçümlerinin karşılaştırılması için bağımlı gruplarda t testi kullanıldı ve ayrıca Cohen d etki büyüklükleri hesaplandı. Kategorik değişkenlerde önce-sonra değerlendirmeleri ise marjinal homojenlik testi ile incelendi. Verilerin analizinde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 30 kişi (5 erkek, 25 kadın) katıldı. Katılımcıların yaşları 16-21 arasında değişmekte olup ortalama 18.27±1.26'dır. Tanımlayıcı istatistikler Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Tanımlayıcı istatistikler.

	Sayı	Yüzde	Ortalama	SS*
Cinsiyet				
Erkek	5	16.7		
Kadın	25	83.3		
Yaş				
16 yaş	1	3.3	18.27	1.26
17 yaş	10	33.3		
18 yaş	5	16.7		
19 yaş	9	30.0		
20 yaş	4	13.3		
21 yaş	1	3.3		

*Standart sapma değeri

Yaptığımız çalışmada tüm katılımcıların vHIT değerlendirmesinde overt sakkad, covert sakkad ve spontan nistagmus bulgularına rastlanmamıştır. Roaccutane kullanım öncesi ve sonrası kazanç ve asimetri karşılaştırması yapılmıştır.

Sağ ve sol lateral semisirküler kanalların kazanç ve asimetri karşılaştırması Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Sağ ve sol lateral SSK kazanç ve asimetri karşılaştırması.

Ölçüm	Önce	Sonra	t*	p	Cohen d
Sol lateral kazanç (LL)	1.01±0.07	1.01±0.07	0.00	1.00	0.00
Sağ lateral kazanç (RL)	0.97±0.08	0.97±0.09	0.16	0.87	0.03
LL ve RL asimetrisi	0.01±0.01	0.01±0.01	-0.06	0.94	-0.01

Lateral semisirküler kanalların kazanç ve asimetri karşılaştırmasında Roaccutane kullanım öncesi ve 3 ay kullanım sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildir (p=1.00; p=0.87). Klinik olarak değerlendirme yapıldığında ise kazanç değerinin (baş hızının göz hızına oranı) 1 olması ya da 1'e yakın bir değer olması gerekmektedir. Tablo 4.2'deki değerlere bakıldığında roaccutane kullanım öncesi ve 3

ay kullanım sonrası değerler 1'e yakındır ve klinik olarak da normal sınırlar içerisindedir.

Sağ ve sol anterior semisirküler kanalların kazanç karşılaştırması Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Sağ ve sol anterior SSK kazanç karşılaştırması.

Ölçüm	Önce	Sonra	t*	p	Cohen d
Sol anterior kazanç (LA)	1.43±0.23	1.43±0.23	0.01	0.99	0.00
Sağ anterior kazanç (RA)	1.01±0.10	1.01±0.10	0.08	0.93	0.01

Anterior semisirküler kanalların kazanç karşılaştırmasında Roaccutane kullanım öncesi ve 3 ay kullanım sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildir (p=0.99; p=0.93). Klinik olarak değerlendirme yapıldığında ise kazanç değerinin (baş hızının göz hızına oranı) 1 olması ya da 1'e yakın bir değer olması gerekmektedir. Tablo 4.4'teki değerlere bakıldığında Roaccutane kullanım öncesi ve 3 ay kullanım sonrası değerler 1'e yakındır ve klinik olarak da normal sınırlar içerisindedir. Sağ ve sol posterior semisirküler kanalların kazanç karşılaştırması Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Sağ ve sol posterior SSK kazanç karşılaştırması.

Ölçüm	Önce	Sonra	t*	p	Cohen d
Sol posterior kazanç (LP)	0.94±0.12	0.93±0.11	0.43	0.66	0.08
Sağ posterior kazanç (RP)	1.40±0.21	1.40±0.21	-0.007	0.99	-0.001

Posterior semisirküler kanalların kazanç karşılaştırmasında Roaccutane kullanım öncesi ve 3 ay kullanım sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildir (p= 0.66; p= 0.99). Klinik olarak değerlendirme yapıldığında ise kazanç değerinin (baş hızının göz hızına oranı) 1 olması ya da 1'e yakın bir değer olması gerekmektedir. Tablo 4.4'deki değerlere bakıldığında Roaccutane kullanım öncesi ve 3 ay kullanım sonrası değerler 1'e yakındır ve klinik olarak da normal sınırlar içerisindedir.

Vertikal semisirküler kanalların asimetri değerleri ise aynı düzlemde uyarıldığı için sol anterior, sağ posterior (LARP) ve sağ anterior, sol posterior (RALP) şeklinde karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Tablo 4.5'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. LARP ve RALP asimetri karşılaştırması.

Ölçüm	Önce	Sonra	t*	p	Cohen d
LARP asimetri	0.03±0.02	0.03±0.02	0.11	0.90	0.02
RALP asimetri	0.04±0.03	0.05±0.03	-0.29	0.76	-0.05

Vertikal semisirküler kanalların asimetri karşılaştırmasına bakıldığında Roaccutane kullanım öncesi ve 3 ay kullanım sonrası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildir (p=0.90; p=0.76).

Yapılan tüm istatistiksel değerlendirmelerde *ortalamalar arası farka ilişkin etki büyüklüklerine* (Cohen d) de bakılmıştır. Cohen d değerleri tüm ölçümlerde çok küçük olarak elde edilmiştir.

Çalışmaya katılan bireylerin Roaccutane (izotretinoin) kullanım öncesi ve 3 ayın sonunda sersemlik, dengesizlik (dizziness), kulak çınlaması (tinnitus), bulantı, kusma, baş dönmesi ve araç tutması (motion sickness) olup olmadığı sorgulanmıştır. Elde edilen bulgular Tablo 4.6-4.11'de gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Sersemliğin değerlendirilmesi.

Soru 1: Herhangi bir sersemlik problemi yaşadınız mı?					
		Sonra			
		Hayır	Bazen	Evet	p değeri
Önce	Hayır	23	7	0	0.016
	Bazen	0	0	0	
	Evet	0	0	0	

Marjinal Homojenlik Testi (Exact p değeri)

Sersemlik sorusu için Roaccutane kullanım öncesi ve 3 ay kullanım sonrası alınan cevaplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur (p=0.016).

Tablo 4.7. Dengesizliğin değerlendirilmesi.

Soru 2: Herhangi bir dengesizlik problemi yaşadınız mı?					
		Sonra			
		Hayır	Bazen	Evet	p değeri
Önce	Hayır	25	5	0	0.063
	Bazen	0	0	0	
	Evet	0	0	0	

Marjinal Homojenlik Testi (Exact p değeri)

Dengesizlik olup olmadığının sorgulandığı ikinci soruda Roaccutane kullanım öncesi ve 3 ay kullanım sonrası alınan cevaplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildir (p=0.063).

Tablo 4.8. Çınlamanın değerlendirilmesi.

Soru 3: Herhangi bir çınlama problemi yaşadınız mı?					
		Sonra			
		Hayır	Bazen	Evet	p değeri
Önce	Hayır	18	8	0	0.828
	Bazen	0	1	0	
	Evet	3	0	0	

Marjinal Homojenlik Testi (Exact p değeri)

Tinnitus şikayetinin sorgulandığı üçüncü soruda Roaccutane kullanım öncesi ve 3 ay kullanım sonrası alınan cevaplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildir (p=0.828).

Tablo 4.9. Bulantı ve kusmanın değerlendirilmesi.

Soru 4: Herhangi bir bulantı veya kusma problemi yaşadınız mı?					
		Sonra			
		Hayır	Bazen	Evet	p değeri
Önce	Hayır	19	4	2	0.031
	Bazen	0	2	0	
	Evet	0	0	3	

Marjinal Homojenlik Testi (Exact p değeri)

Bulantı ve kusmanın olup olmadığının sorgulandığı dördüncü soruda Roaccutane kullanım öncesi ve 3 ay kullanım sonrası alınan cevaplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur (p=0.031).

Tablo 4.10. Baş dönmesinin değerlendirilmesi.

Soru 5: Herhangi bir baş dönmesi problemi yaşadınız mı?					
		Sonra			
		Hayır	Bazen	Evet	p değeri
Önce	Hayır	25	5	0	0.063
	Bazen	0	0	0	
	Evet	0	0	0	

Marjinal Homojenlik Testi (Exact p değeri)

Baş dönmesi (vertigo) olup olmadığının sorgulandığı beşinci soruda Roaccutane kullanım öncesi ve 3 ay kullanım sonrası alınan cevaplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildir (p=0.063).

Tablo 4.11. Araç tutmasının değerlendirilmesi.

Soru 6: Herhangi bir araç tutması problemi yaşadınız mı?

		Sonra			
		Hayır	Bazen	Evet	p değeri
Önce	Hayır	11	2	0	0.125
	Bazen	0	11	2	
	Evet	0	0	4	

Marjinal Homojenlik Testi (Exact p değeri)

Araç tutması şikâyetinin olup olmadığının sorgulandığı altıncı soruda Roaccutane kullanım öncesi ve 3 ay kullanım sonrası alınan cevaplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildir (p=0.125).

5. TARTIŞMA

Vücudun denge sisteminin devamlılığı iç kulaktaki semisirküler kanallar, vestibül (utrikül ve sakkül), vestibüler sinirler, vestibüler çekirdekler, gözler ve proprioseptif sistemin birlikte çalışması ile sağlanmaktadır. Vestibüler end organ, gözler ve proprioseptif sistemin entegrasyonu vestibüler çekirdeklerde meydana gelmektedir ve denge sisteminin ana unsurlarını oluşturmaktadır (2). Vestibüler sistemi değerlendirmek için birçok test kullanılmaktadır. Bunlar; okülomotor testler, kalorik test, vHIT, C-VEMP, O-VEMP ve rotasyonel testlerdir (51). Yaptığımız çalışmada vHIT kullanılarak Roaccutane (izotretinoin)'nın 6 SSK'ın fonksiyonlarına olası etkisi araştırılmıştır. Bakıldığında Roaccutane (izotretinoin)'nın vestibüler sisteme etkileri ile ilgili objektif test yöntemleri (vHIT, Servikal VEMP, Oküler VEMP, kalorik test, okülomotor testler, pozisyonel testler vb.) kullanılarak yapılan çalışmalara literatürde rastlanmamaktadır.

Vestibüler sistem değerlendirmesinde çok sık olarak kullanılan kalorik test ile lateral SSK'a sıcak ve soğuk uyaran verilmektedir. Uyarım sonrası lateral SSK'ın fonksiyonları değerlendirilmektedir. Uzun yıllardır kullanılan kalorik testin SSK'ı test etme frekansı 0.002-0.004 Hz arasında değişmektedir ve bu uyarım hızı normal baş hızına göre çok yavaştır. Normalde SSK'lar hem horizontal hem de vertikal planda daha yüksek bir hızda uyarılmaktadır. vHIT ile normal baş hızında test yapmak mümkündür ve VOR değerlendirmesi ile tüm SSK'ların fonksiyonları incelenebilmektedir (52). Çalışmamızda vHIT ile SSK'ların fonksiyonlarını ve normal baş hızında ölçüm yaparak Roaccutane (izotretinoin)'nın vestibüler sisteme etkilerini değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların Roaccutane (izotretinoin) kullanım öncesi ve 3 ay kullanım sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamıştır. Bu sonuçlar, Roaccutane (İzotretinoin)'nın hem periferik vestibüler sistemdeki yapılara hem de VOR yolaklarında kısa dönemde herhangi bir hasara neden olmadığını düşündürmüştür.

Birçok çalışmada vHIT ile kalorik test karşılaştırması farklı patolojik durumlarda yapılmıştır. Schubert ve arkadaşları unilateral periferik vestibüler hipofonksiyonu olan 79 hasta ile bilateral periferik vestibüler hipofonksiyonu olan 32 hastanın vHIT sonuçlarını incelemişlerdir. vHIT'in %82 özgüllük ile vestibüler hipofonksiyonu tanılamada etkin olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada unilateral hipofonksiyonların %71, bilateral hipofonksiyonların ise %84 özgüllük ile tanımlanabildiği belirtilmiştir

(92). Yapılan diğer çalışmalarda da vHIT'in özgüllüğü yüksek olarak bildirilmiştir (52, 53). VHIT'in yüksek özgüllüğe ve hassasiyete sahip olması vestibüler patolojileri saptamada son derece önemlidir. Vestibüler test sonuçlarının birbirini doğrulaması açısından da gerekli bir durumdur. Bu yüksek hassasiyet ve özgüllük ile elde ettiğimiz sonuçlar ile Roaccutane (izotretinoin)'nın vestibüler sisteme zararı olmadığı düşünülmüştür.

vHIT'te yaklaşık 1-1.5 metre mesafede bir hedefe bakan bir kişinin başı horizontal ve vertikal planlarda hızlı bir şekilde hareket ettirilmektedir. Bu esnada gözler hedefe bakmaya devam etmektedir. Bu durum baş hareketi ile aynı hızda ve ters yönde meydana gelen göz hareketleri ile gerçekleşmektedir. Hızlı baş hareketlerinin algılanması için semisirküler kanalların kristalarında bulunan Tip I ve Tip II tüylü hücreler uyarılır ve VOR devreye girmektedir. Sağlıklı bireylerde VOR kazancının 1 olması beklenmektedir. Baş ve göz hızının birbirine ters yönde ve aynı hızda olması 1 (bir) sonucunun alınmasına neden olmaktadır. Vestibüler sistemdeki bir patoloji sonrası bu kazanç değeri 1'den düşük olarak elde edilmektedir. Vestibüler sistem bu düşük kazancı düzeltmek için ters yönde göz hareketlerine neden olmaktadır. Bu düzeltici hareketler eğer baş hareketi sonlandıktan sonra meydana geliyorsa overt (açık) sakkad, bu hareketler baş hareketi sırasında meydana geliyorsa covert (gizli) sakkad adını alırlar. Overt ve covert sakkadların gözlenmemesi tek taraflı periferik hipofonksiyonun olmadığı anlamına gelmektedir (54, 55, 56). Yaptığımız çalışmada overt ve covert sakkadlar hiçbir vakada gözlenmemiştir ve Roaccutane (izotretinoin)'nın periferik vestibüler sistem üzerinde hipofonksiyona neden olmadığı şeklinde yorumlanabilir.

Lateral SSK'lar için VOR kazancının sağlıklı bireylerde 0.7 ya da üzerinde olması beklenmektedir, bu değerin altındaki değerler anormal olarak kabul edilmektedir (57). Weber ve arkadaşları on iki sağlıklı birey ile yapılan çalışmada lateral kanalların ortalama kazancının 0.81±0.068 olduğu, vHIT ile de sağlıklı bireylerde horizontal VOR kazancının 0.68 ve üzerinde olması gerektiği bildirmişlerdir (58). Literatürde, vertikal kanallar ile ilgili çalışmalar da oldukça az sayıdadır. Standart olarak hala günümüzde kabul edilen scleral search coil yöntemi ile vertikal kanallar ile ilgili çalışmalar vardır (59, 60, 61, 91). vHIT cihazlarıyla ilgili farklı ticari ürünlerin kazanç değerleri de farklı olmaktadır.

Blödow ve arkadaşları horizontal VOR (hVOR) değerlendirmesinde normal bireylerde kazanç ortalamasını 0.96±0.08 olarak bulmuşlardır (62). Bizim çalışmamızda hVOR kazançları Roaccutane sonrası sol kulak için 1.01±0.07, sağ kulak için 0.97±0.09 olarak bulunmuştur. Yaptığımız çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlar Blödow ve arkadaşlarının sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Alan ve arkadaşları ototoksiteye karşı izotretinoinin kokleadaki koruyucu etkisini ratlar üzerinde araştırmışlardır. Yaptıkları çalışmada 3 grup oluşturmuşlardır. Birinci gruba sisplatin, ikinci gruba sisplatin+izotretinoin verilmiştir. Üçüncü grup kontrol grubudur. Ratların uygulama öncesi ve sonrası DPOAE ve ABR testleri yapılmıştır ve isotretinoinin koruyucu etkisi gösterilmiştir. Bu bulgular izotretinoinin, stria vascularis ve spiral gangliondaki sisplatinin ototoksik etkilerine karşı koruyucu etkiye sahip olabileceğini göstermektedir (63). Sisplatin ototoksisitesinde korti organının en hassas kısmı dış tüylü hücreleridir ve hasar taban çizgisinden tepeye kadar ilerlemektedir (64). McKeage ve arkadaşlarına göre, sisplatin tedavisi alan hastaların %75 ila %100'ünde işitme eşik seviyelerinde yükselme mevcuttur (65). Bu durum, öncelikle düşük frekansların da etkilendiği bir işitme kaybına neden olmaktadır. Hücre ölümü ilk sıradaki dış tüylü hücrelerde başlar ve daha sonra ikinci ve üçüncü sıradaki hücreler etkilenir. İç tüylü hücreler ise hasara karşı çok dirençlidir ve genellikle iç tüylü hücrelerde meydana gelen hasar, tüm dış tüylü hücrelerin zarar görmesinden sonra başlamaktadır. Alan ve arkadaşları izotretinoin veya diğer A vitamini türevlerinin ototoksisiteye karşı koruyucu etkisi üzerine yeni çalışmalar ve klinik deneyimler gerekli olduğunu bildirmişlerdir. Fakat yapılan çalışmalarda koruyucu olarak verilen izotretinoinin, sisplatinin kemoterapötik etkisini nasıl önlediğini açıklayamamaktadırlar. Yaptığımız çalışmada vHIT sonuçları normal sınırlarda elde edilmiştir ve sonuçlar periferik vestibüler sistemde bulunan Tip I tüy hücrelerinin fonksiyonlarını değerlendirmektedir. Tip I tüy hücreler krista ampullaris içerisinde bulunan ve rotasyonel hareketlere duyarlı yapılardır (63).

Vertikal kanallar (anterior ve posterior SSK) için normal kazanç değerlerinin 1'in altında olması beklenmektedir. Çoğunlukla lateral SSK'ın değerlendirilmesinde kullanılan vHIT yakın zamanda vertikal kanallar içinde kullanılmaya başlanmıştır (54, 66). Yaptığımız çalışmada sol anterior kanalın kazancı Roaccutane (izotretinoin) kullanımı öncesi ve sonrası yaklaşık 1.40 olarak tespit edilmiştir. Kazanç 1'den yüksek

olsa da bunun kullanılan cihaz ile ilgili olduğu düşünülmüştür. Çünkü benzer sonuç sağ posterior kanalda da gözlenmiştir. Sol anterior ve sağ posterior kanalın ölçümü aynı bakış açısında yapılmaktadır. LARP ölçümlerinde elde edilen yüksek değerlere karşın RALP ölçümlerinde ise 1'e yakın değerler elde edilmiştir ve bu değerler klinik olarak da normal sınırlar içerisindedir.

MacDougall ve ark. (2013b)'ı RALP ve LARP düzlemlerinde de vHIT'te VOR'un ölçülebileceğini göstermişlerdir. MacDougall ve ark. (2013b)'ı unilateral veya bilateral vestibüler kaybı bulunan 12 hasta ile 7 sağlıklı bireyin vHIT çalışmasında vertikal kanalların kazancının 1'e yakın olduğunu göstermişlerdir (54). Yaptığımız çalışmada vertikal kanalların Roaccutane (izotretinoin) kullanım öncesi kazanç değerleri hesaplanmıştır. RALP kazanç değerleri ortalama olarak 1'e yakınken, LARP değerleri yaklaşık olarak ortalama 1.40 civarında elde edilmiştir. Normal değerin 1'e yakın olduğu düşünüldüğünde 1.40 yüksek olarak görülmektedir. Fakat Roaccutane (İzotretinoin) kullanım öncesi değerlerinde yaklaşık 1.40 olmasından dolayı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamıştır. Bununla ilgili olarak vertikal kanalların test edilmesindeki zorluklar göz önüne alındığında gözlükteki kayma artefaktı ya da hastalara bağlı sebeplerden yüksek sonuçlar elde edilmiş olabilir. Yaptığımız çalışmada LARP değerlerinin yüksek olmasının sebebi olarak çalışmaya katılan hastaların genellikle kadın olması, uzun saçlı olması ve kafa bandının kafa çevresini yeterince sıkmaması, bunun neticesinde video kameranın kaymasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Ayrıca, vHIT uygulamaları yeni kullanılmaya başlayan bir test metodu olduğundan literatürde normatif değerlerle ilgili kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu sebepten dolayı literatürdeki değerler normal kabul edilse bile her kliniğin sağlıklı denekler kullanarak kendi veri tabanını oluşturması ve normatif değerlerini bu verilerden oluşturması gereklidir.

Akne vulgaris, tüm gençlerin yaklaşık %90'ını etkileyen yaygın bir cilt hastalığıdır. Acı verici ve şekil bozucu bir hastalıktır. Kalıcı fiziksel ve psikolojik sekeller bırakabilmektedir. Yapılan anket çalışmalarında 12-20 yaş arasındaki akne hastalarının %30-50'sinin hastalığa olumsuz psikolojik reaksiyonlar verdiğini göstermektedir. Bunlar arasında endişe, depresyon, kendine güven eksikliği, psikoz, ruh hali değişiklikleri ve hatta intihar düşüncesi sayılabilir (65, 67).

A vitamini ailesinin sentetik bir üyesi olan Roaccutane (izotretinoin) [13-cis-retinoik asit (13-cis-RA)], orta ila şiddetli nodülokistik akne tedavisi için çok etkili bir ilaçtır. Roaccutane (izotretinoin)'nın dermatolojik etkinliği tartışılmaz olsa da izotretinoin kullanan hastalarda depresyon ve intihar düşüncesi gibi çeşitli olumsuz psikiyatrik semptomların pazarlama sonrası raporları, psikiyatrik yan etkilere neden olma potansiyeli konusunda önemli endişelere yol açmıştır. Bu endişe ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından daha ayrıntılı bir soruşturmaya yol açmıştır. Şu anda tartışma konusu olmaya devam etmektedir (67). Fakat Roaccutane (İzotretinoin) akne tedavisinde hala en etkili tedavi yöntemi olarak cildiye poliklinikleri tarafından reçete edilmektedir.

1982'de izotretinoinin piyasaya sürülmesinden kısa bir süre sonra, depresyon gelişen hastaları bildiren çok sayıda vaka çalışması yayınlanmıştır. Bununla birlikte, Kontaxakis ve arkadaşları literatürdeki hiçbir inceleme ya da çalışmanın izotretinoin tedavisi ile intihar veya majör depresyon arasında güçlü bir bağlantı göstermediğini bildirmişlerdir (22).

Azoulay ve arkadaşları izotretinoin tedavisi ile depresyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin ilk örneğini bildirmişlerdir. Yazarlar, ilk depresyon tanısı alan ya da hastanede yatışı olan hastaların 1984–2003 yılları arasında tanı ve yatışlarını takip eden 30 gün içinde bir antidepresan kullanan hastaları incelemişlerdir. İzotretinoin kullanan hastaların depresyon için yüksek risk taşıdıklarını belirtilmişleridir (68).

Buna karşılık, Kaymak ve arkadaşları izotretinoin tedavisi alan hastalar ile topikal tedavi alan hastalar arasındaki farkları karşılaştırmak için dört aylık prospektif ve kontrollü bir çalışma yürütmüşlerdir. Çalışma izotretinoin tedavi grubunda depresyon veya anksiyete belirtilerinde bir artış olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, her iki çalışma grubunda da akne ile ilgili depresif semptomlarda, özellikle de izotretinoin grubunda, hastalığın uygun şekilde tedavisine bağlı olarak belirgin bir iyileşme bulmuşlardır (69). Dört aylık izotretinoin tedavisinden sonra depresif semptomlarda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş ve tedavi sürecinde daha sonra kaygıda bir iyileşme tespit eden Bozdağ ve arkadaşları tarafından yapılan bir vaka kontrol çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir (70).

Simic ve arkadaşları akne vulgaristen muzdarip olan 85 hastadaki bir çalışmada bu verileri doğrulamışlardır. İzotretinoin kullanımı ile psikolojik semptomlar arasında

anlamlı bir bağlantı bulamamışlardır (71). Bu nedenle, izotretinoinin doğrudan nöropsikolojik etkilerinin olduğuna dair somut klinik kanıtlar bulunmamaktadır (67).

Yapılan çalışmalarda isotretinoinin psikolojik etkileri ile ilgili sonuçlar henüz netlik kazanmamıştır. Yine de dermatolojik hastalığı olan hastalarda, psikiyatrik sorunların şiddetli bir şekilde artmasına katkıda bulunabilecek çeşitli mekanizmalar olabilir. Bunlardan birincisi hastalığın niteliği ve vücuda bağlı utanç duyguları üretme eğilimi, hastaları utandırmaya, düşük özgüvene ve depresyona karşı oldukça duyarlı hale getirmektedir. İkinci izotretinoin tedavisinin bir yan etkisi olan uyuşukluk sonucu "enerji kaybı" ve "yorgunluk" gibi psikolojik durumlar ortaya çıkabilir. Bu durum tedavi sırasında depresyonun somatik özelliklerinin neden azalmadığını açıklayabilmektedir (72).

Sonuç olarak, Roaccutane (izotretinoin) tedavisi ile duygu durum değişiklikleri arasındaki nedensel bağlantı tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Roaccutane (izotretinoin) tedavisinin, orta ila şiddetli akne tedavisinde çok etkili olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, mevcut kanıtlar izotretinoin vermeden önce psikiyatrik parametrelerin değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır ve olumsuz ruh hali değişiklikleri, karamsarlık, ilgi kaybı, umutsuzluk hissi, konsantrasyon zorluğu, iştahsızlık, kilo değişikliği, uykuya dalma zorluğu, uykusuzluk, agresif davranışlar gibi tedavi sırasında oluşabilecek nöropsikolojik işaretler veya semptomlar için dikkatli olunması gerekmektedir (67).

Roaccutane'nın çok yaygın yan etkileri bulunmaktadır ve bunlar prospektüsünde de belirtilmiştir. Çok yaygın etkilerin her 10 hastanın en az 1 tanesini etkileyebileceği bildirilmiştir. Bunlar; karaciğer enzimlerinde artış, dudaklarda ve yüzde kuruluk, ciltte iltihap, döküntü, kaşıntı ve soyulma şeklindedir. Bunun nedeni kemikiliğinin baskılanması ve buna bağlı immün sitemin zayıflamasıdır. Ayrıca çok yaygın olarak kansızlık, yorgunluk, sersemlik, solgun cilt, eğer kırmızı kan hücreleri etkilenirse beyaz kan hücre sayısında azalma (nötropeni) sonucu enfeksiyonlara yatkınlıkta artış, yine beyaz kan hücrelerinin etkilenmesine bağlı olarak gözde konjonktivit ve göz kapağı bölgesinde iltihaplanma görülmektedir. İlave olarak sırt, kas ve eklem ağrısı da çok sık olarak görülmektedir. Işığa hassasiyette artma, geceleri daha az görme, renk körlüğü, renk görüşünde kötüleşme, bulanık görme, çarpık görme, göz üzerinde bulutlu yüzey, işitme zorlukları Roaccutane'nın çok seyrek yan etkileri

olarak sıralanabilir (https://kt.ilacprospektusu.com/ilac/ 12831-roaccutane-roche-20-mg-yumusak-jelatin-kapsul-kt). Bu sebepler vestibüler sistem bozukluklarında ortaya çıkan semptomlar ile karışabilmektedir. Bundan dolayı Roaccutane (izotretinoin) kullanan bireylerde ortaya çıkabilecek durumlar iyi bir şekilde araştırılmalıdır. Özellikle vestibüler sistem problemlerinde ortaya çıkan nistagmus varlığının test edilmesi vestibüler sistem üzerindeki etkiyi düşündürebilir. Diğer testlere ilave olarak Roaccutane (izotretinoin) kullanım öncesi vestibüler değerlendirmenin yapılması gerekebilir. Roaccutane (izotretinoin)'nın yan etkileri arasında mide bulantısı ve kusma yer almaktadır. Yaptığımız çalışmada katılımcılar Roaccutane kullanım sonrası mide bulantısı ve kusmayı belirtmişlerdir. Özellikle periferik vestibüler sistemin etkilendiği durumlarda mide bulantısı ve kusma görülmektedir (2, 3).

Colburn ve ark. (1983)'ı izotretinoinin oral alımı ile ilgili yaptıkları çalışmalarında oruca başlamadan bir saat önce, gıdalarla eşzamanlı ve gıda alınımdan bir saat sonra alımın biyolojik olarak daha fazla kullanılabilir olduğunu bildirmişlerdir (140). Ayrıca oral izotretinoinin gastrointestinal emilimi ve terapötik kan konsantrasyonlarının korunmasını sağlamak için izotretinoinin yüksek yağlı yiyeceklerle birlikte alınması önerilmektedir (73, 74, 75, 76).

Yiyecek olmadan alındığında, standart oral formülasyonlardan elde edilen açlık izotretinoin plazma seviyeleri, gıdalarla alınan seviyelere göre yaklaşık yüzde 60 daha düşüktür. Endişe verici şekilde, gıdalarla birlikte ve yiyecek olmadan alındığında en yüksek plazma konsantrasyonları arasında yaklaşık üç kat fark olmaktadır. Bu durum ilacın hem etkinliğini hem de güvenliğini potansiyel olarak etkilemektedir. Yaptığımız çalışmaya katılan bireylere ilacı tok olarak almaları önerildiği için bundan dolayı herhangi bir olumsuz etki düşünülmemiştir (73, 74). Ayrıca görme ile ilgili şikâyetler ve ilacın prospektüsünde yer alan seyrek yan etkilerden baş dönmesinin nedeninin Roaccutane (izotretinoin) olduğunu düşündürmüştür. Birçok sistemik ilaç izotretinoin, bifosfonatlar, topiramat, vigabatrin ve diğer retinoidler oküler toksisite üretebilir (77). Yaygın olarak reçete edilen Roaccutane (izotretinoin) Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasıyla intrakranial hipertansiyonu indükleyen retinoiddir. Ayrıca izotretinoinin lakrimal bez tarafından gözyaşlarında salgılandığı ve meibomian bezinin işlev bozukluğuna neden olduğu ve bu nedenle göz ve kontakt lens rahatsızlığı, kuru göz şikayetleri, blefarokonjonktivit, geçici görme bulanıklığı ve akut geçici

refraktif değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Gastrointestinal faktörler göz önüne alındığında izotretinoinin oral alımında mevcut yan etkilere sebep olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle isotretinoinin oral kullanım yönergelerine de yan etkilerini önleme açısından uyulması son derece önemlidir (77).

İsotretinoinin yan etkileri doza bağlıdır. İsotretinoine bağlı oküler yan etkileri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmıştır. Bu yan etkiler; anormal meibom bezi salgısı, azalan renk görüşü, korneal ülserler, blefarokonjonktivite, kalıcı karanlık adaptasyon kaybı, diplopi (çift görme), kornea opasiteleri (kornea enfeksiyonları sonrası gelişen skarlar), göz kapağı ödemi, azalan karanlık adaptasyon, optik nörit, kontakt lens aşınması, idiyopatik intrakranial hipertansiyon sonucu ödemli optik disk, azalan görüş, artırılmış gözyaşı ozmolaritesi, keratit, subkonjonktival kanama, miyopi, oküler sicca, oküler rahatsızlık, fotofobi, pseudotumour serebri ve teratojenik oküler anormalliklerdir (77). Bu yan etkilere bağlı olarak VOR'un etkilenebiceği düşünülmektedir. Bu etkilenme sonucu başdönmesi ve dengesizlik ortaya çıkabilir. Yaptığımız çalışma sonucunda hastaların algısal olarak dengesizlik hissi belirtmelerinin sebebi göz ve göze bağlı yan etkiler olduğu düşünülebilir.

Retinoid ailesi A vitamini, izotretinoin, etretinat ve retinoin gibi sentetik türevleri içerir. En yaygın reçete edilen retinoid olan izotretinoin, intrakranial hipertansiyonu da indüklemektedir (77). İdyopatik intrakraniyal hipertansiyon ikincil bir nedene bağlı olmayan ve normal beyin omurilik sıvısı (BOS) bileşimi ile birlikte olan kafa içi basınç artışıdır. Hastalık teşhis edilemez veya tedavi gecikirse başlıca morbidite nedenleri ciddi baş ağrısı ve görme kaybıdır (78).

Dünya Sağlık Örgütünün kesin sınıflandırmasıyla izotretinoine maruziyetten sonra ortaya çıkan hızlı intrakranial hipertansiyonun retinoik asidin (tretinoin) bozucu ürünü olduğudur. A vitamini intrakranial hipertansiyonun önemli bir nedenidir ve belgelenmiştir. Tretinoin gibi diğer retinoidler de intrakranial hipertansiyona neden olabilmektedir. Tretinoin alan hastalarda intrakranial hipertansiyon insidansı %9 olarak verilmiştir. Ayrıca tretinoin, asitretin ve etretinatın intrakraniyal hipertansiyon için 'muhtemel' bir neden olduğu bildirilmiştir. Retinoidlerin intrakraniyal hipertansiyona ortak bir yoldan neden olduğu varsayılmıştır. Bu yol mevcut ilaç sınıfının yüksek dozlarının beyin omurilik sıvısı salgılaması ve araknoid villusun lipid bileşenlerini değiştirmesi sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu daha sonra normal

taşıma sistemlerini bozabilir ve araknoid villikte beyin omurilik sıvısının emilimini engellemektedir. Buna bağlı olarak koklea ve vestibüler sistemin kanlanmasını ve beslenmesini sağlayan baziller arterde görülen basınç değişikliklerinden dolayı koklear ve vestibüler hasarlar oluşabilir. Ayrıca gelişebilecek mikro emboli vb. durumlar ile ani işitme kaybı, denge problemleri de açıklanabilir.

Santaella ve arkadaşları retinoid alan hastalar için; açıklanamayan baş ağrıları veya bulanık görme ve papilloödemi dışlamak için hızlı bir oftalmoloji konsültasyonu önermektedirler. İntrakraniyal hipertansiyon semptomsuz olarak gelişebildiğinden, 6 ay veya daha uzun süre retinoid tedavisi alan asemptomatik hastalarda bile papillödemi dışlamak için periyodik oftalmoloji incelemeleri de yapılmalıdır. İntrakraniyal hipertansiyon gelişimini tetikleyebileceğinden tetrasiklinlerin veya A vitamininin birlikte kullanılmasından kaçınılması gerekmektedir (77).

Tüm bilgiler ışığında Roaccutane (izotretinoin)'nın yan etkilerine bakıldığında hem periferik hem de santral vestibüler sistem lezyonlarında ortaya çıkan semptomlar ile benzerlik göstermektedir. Bunlar; sersemlik, ışığa karşı hassasiyet, mide bulantısı, kusma, çift görme vb. durumlardır (4). Roaccutane (izotretinoin) kullanımı sonrası bu semptomların ortaya çıkması vestibüler etkilenmeden mi kaynaklı yoksa ilacın başka bir sebep kaynaklı mı olduğu bilinmemektedir.

Her ne kadar yaptığımız vHIT'te Roaccutane kullanım öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak fark olmasa da katılımcıların belirttiği algısal problemler vestibüler sistemin herhangi bir yerinde semisirkuler kanalar dışında etkilenmenin olabileceğini düşündürmektedir. Bu yüzden diğer tüm vestibüler test bataryalarının da (Servikal VEMP, Oküler VEMP, kalorik test, okülomotor testler, pozisyonel testler vb.) yapıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle de katılımcıların sersemliği tarif etmeleri tüm vestibüler sistemin değerlendirilmesini gerektirmektedir. Bunun yanında psikolojik faktörlerin çok önemli bir yer tuttuğu akne vulgariste plasebo etkisi de göz önünde bulundurulmalı ve algısal etkilenmelerin olabileceği unutulmamalıdır (79, 80). Yaptığımız çalışmada altı semisirküler kanal ile yüksek frekanslı VOR cevabı değerlendirilmiştir. Periferik ve santral fonksiyonlar dahil vestibüler sistemde ve VOR refleksinde Roaccutane (İzotretinoin)'nın yan etkilerine sebep olabilecek herhangi bir objektif veriye rastlanmamıştır. Bu sonuçlara göre de vestibüler sistem içerisinde yer

alan diğer testlerin (VEMP, kalorik vb.) yapılması ya da farklı sistemlerin de değerlendirilmesinin daha doğru sonuçları vereceği düşünülmektedir.

Westerman ve arkadaşları izotretinoine embriyonik hayatta maruz kalan çocukların major fiziksel malformasyonlar, beyin malformasyonları ve düşük zekâ açısından büyük risk altında olduğunu bildirmişlerdir. İzotretinoine maruz kalmış iki taraflı majör kulak deformasyonlarını ile doğmuş 4 yaş 7 aylık siyahi bir erkek olgunun sol kulağında mikst tip, sağ kulağında sensorinöral tip işitme kaybı bulmuşlardır. Vestibüler fonksiyon testleri ile değerlendirildiğinde ise periferik ve santral vestibüler bozukluklar tespit edilmiştir. Olguda kullanılan difenhidramin hidroklorür ve donnatal (fenobarbital, hiyosiyamin sülfat, atropin sülfat ve skopolamin hidrobromür) kürü, vestibüler disfonksiyon semptomlarını anlamlı şekilde hafifletmiştir. Bu çocukların otolojik yönetimi, dış deformitelerin ve koklear fonksiyonların klinik olarak değerlendirmesi ve erken işitsel habilitasyonun gerekliliği belirtilmiştir. İzotretinoine embriyonik dönemde maruz kalan tüm çocuklarda vestibüler fonksiyonların değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Fakat ilaca bağlı oluşan deformasyonun nedenini açıklayamamışlardır (81). Yaptığımız çalışmada Roaccutane kullanımına bağlı olarak herhangi bir vestibüler bozukluk ve işitme problemi bildirilmemiştir.

A vitamini ve türevleri, teratojenler olarak bilinir. 4 yaş 5 aylıkken ölen beyaz bir çocuğun annesi hamileliğin başlarında izotretinoin kullanmış. Buna bağlı olarak da çocuk kompleks bir merkezi sinir sistemi disgenezi ile doğmuştur. Yapılan bu çalışmada histopatolojik olarak incelenen çocuğun temporal kemiğinde çok sayıda anormallik saptanmıştır. Bunlar; dar bir dış kulak kanalı, orta kulak boşluğunda kemik iliği, kemikçik anormallikleri, fasiyal sinir hipoplazisi, korda timpani ve stapedius kasının yokluğu, vestibüldeki membranöz labirent anormallikleri, hipoplastik lateral semisirküler kanal, büyük endolenfatik kanal ve endolenfatik kese bildirilmiştir (82). Bu çalışma sonucuna göre hem işitsel hem de vestibüler etkilenmenin izotretinoin kullanımına bağlı olduğu düşünülmüştür. Fakat oluşan bu anormalliklerin durumun nedeni bilinmemektedir.

Ayrıca A vitamini ve türevlerinin teratojenitesi hayvanlarda yoğun olarak çalışılmıştır. Perikonsepsiyonel dönemde ilacın deney hayvanlarına uygulanmasıyla ana malformasyonlar deneysel olarak indüklenmiştir. Özellikle merkezi sinir sistemi, göz, kulak ve diğer kraniyofasiyal organ sistemlerinin risk altında olduğu bildirilmesine

rağmen vücudun her bölgesinde malformasyonlar meydana gelmiştir. Geelen tarafından A vitaminin yüksek düzeyde alınmasından dolayı ortaya çıkabilecek durumlar derlenmiştir. Kepçe kulak anormalliklerinin yanında A vitamini alımı ile dudak damak yarıklığı arasında yüksek düzeyde korelasyon bildirilmiştir (83). Nanda ve arkadaşları konjenital malformasyonların oluşumunda aşırı A vitamini kullanım etkisinin hala bilinmediğini bildirmişlerdir (84). Millen ve Woollam, teratojen etkisinin diğer vitaminler veya hormonların antagonist etkisinden kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir (85). Nanda ve arkadaşları konjenital malformasyonlar için A vitamininin etkisinin bilinmediğini vurgulasalarda hücresel proliferasyondaki azalmaya, asit mukopolisakkarit metabolizmasındaki veya lizozom aktivitesideki değişikliklere bağlı olarak membran işlevinin değişebileceğini vurgulamışlardır (84).

Ayrıca A vitamini alımının zamanlamasının, malformasyonların ciddiyeti ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Teratojenite mekanizmasının net olmadığını fakat A vitamininin lizozomal hücre enzimlerinin salınmasına neden olduğunu bildirmişlerdir. Bunun sonucu olarak da embriyonik gelişim sürecinde normal fizyolojik hücre ölümü sürecinin abartılmasından kaynaklanabileceği vurgulanmıştır. Ayrıca A vitaminlerinin kültürlenmiş mezenkimal hücrelerin hareketliliğini artırarak mezodermal doku defektlerine neden olabileceği belirtilmiştir. İn vitro deneylerde ise A vitamini sıçanların damak yapılarının birleşmesini önlemiştir. Kulak kepçesi anomalileri ise kulağın erken oluşumuna bağlanmıştır (84, 86).

Rouccutane'nın yan etkilerinin bilinmesine rağmen anne hamilileğinden habersiz olduğu için gebeliğin erken döneminde ilacı kullanabilmektedir. Bundan dolayı da merkezi sinir sistemi, baş ve boyun yapıları etkilenebilmektedir. Yaptığımız çalışma ile Alan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada iç kulakta hem işitme hem de vestibüler sistem değerlendirmesinde normal sonuçlar elde edilmiş ve Roaccutanen (izotretinoin)'nın vestibüler sisteme herhangi bir yan etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Alan ve arkadaşları ise ek olarak izotretinoinin koruyucu etkisini bildirmişlerdir. Yapılan diğer çalışmalarda ise A vitaminin toksik etki meydana getirdiği ve buna bağlı olarak da malformasyonların geliştiği belirtilmiştir. Dolayısyla izotretinoinin kullanım şekli, zamanlaması vb. durumlar oluşabilecek yan etkileri en aza indirgeyecektir. Özellikle toksik etkinin meydana gelmemesi için gerekli tedbirlerin alınması son derece önemlidir (84-86).

Yaptığımız vHIT çalışmasında overt ve covert sakkadlar ile spontan nistagmus bulgusuna rastlanmamıştır. Overt ve covert sakkadlar kanal parezisi lehine değerlendirilmektedir. Kanal parezine karar vermek için vHIT tek başına yeterli olmayabilir. Bu nedenle hastalarda kalorik testin de yapılması gerekmektedir. Ayrıca çalışmaya katılan hastalarda spontan nistagmusta gözlenmemiştir. Spontan nistagmus vestibüler nöritin tipik bulgusudur (87).

Ahmed ve arkadaşları 78 kişinin katıldığı bir çalışmada izotretinoinin %1.3 (1 kişi) oranında dengesizlik, %1.3 (1 kişi) oranında tinnitusa neden olduğunu bildirmişlerdir (88). Vallerand ve arkadaşları yaptıkları sistematik derleme çalışmasında akne vulgaris tedavisi için kullanılan izotretinoinin 751 katılımcının 87'sinde (%11.6) Kulak Burun Boğaz problemlerine neden olduğunu bildirmişlerdir. Bu problemler büyük ölçüde oral ve nazal mukoza zarlarının kuruluğu şeklindedir. Fakat bu problemlerden dolayı tedavisi bırakılan hasta olmamıştır (89). Gan ve arkadaşları da 2255 kişinin katıldığı bir çalışmada izotretinoin kullanımı sonrası %0.2 oranında dengesizlik bildirmişlerdir (90). Bu çalışmalarda denge değerlendirmeleri objektif test materyalleri ile yapılmamıştır. Çalışmamızda ise izotretinoin kullanan hastalar vHIT ile değerlendirilmiş olup, diğer vestibüler testler (Servikal VEMP, Oküler VEMP, kalorik test, okülomotor testler, pozisyonel testler vb.) ile değerlendirme yapılmamıştır.

Tüm bu bilgiler ışığında Roaccutane (İzotretionin)'nın vestibüler sistemde dengesizlik problemlerinin habercisi olan mide bulantısı, kusma ve sersemlik gibi belirtilerin algısal olarak ortaya çıktığı görülmektedir. Bu nedenle Roaccutane, vestibüler şikâyeti olan kişilerde dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Fakat Alan ve arkadaşları izotretinoinin kokleada koruyucu etkisini göstermişlerdir. Ayrıca optik, gastrointastinal ve psikolojik etkilenmede vestibüler sistem bozukluğunda ortaya çıkan semptomlara neden olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda izotretinoinin etkileri ile ilgili farklı bilgiler bulunmaktadır (63).

Sonuç olarak, izotretinoin kullanımının semisirküler kanallara herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüştür ve diğer tüm vestibüler test bataryasında bulunan testler (Servikal VEMP, Oküler VEMP, kalorik test, okülomotor testler, pozisyonel testler vb.) ile beraber yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Roaccutane (İzotretinoin) kullanan bireylerin öncesi ve 3 ay kullanım sonrası yapılan vHIT değerlendirmesinde kazanç ve asimetri değerleri arasında anlamlı fark yoktur.

2. Roaccutane (İzotretinoin) kullanan bireylerin öncesi ve 3 ay kullanım sonrası yapılan mide bulantısı, kusma ve sersemlik değerlendirmesinde anlamlı fark varken dengesizlik, çınlama, baş dönmesi ve araç tutması değerlendirmesinde anlamlı fark yoktur. Bununla birlikte çalışmada yaptığımız vHIT'te Roaccutane kullanım öncesi ve 3 ay kullanım sonrası değerler arasında istatistiksel olarak fark olmasa da katılımcıların belirttiği algısal semptomlar vestibüler sistemin herhangi bir yerinde semisirküler kanallar dışında etkilenmenin olabileceğini düşündürmektedir. Bu yüzden diğer tüm vestibüler test bataryalarının (Servikal VEMP, Oküler VEMP, kalorik test, okülomotor testler, pozisyonel testler vb.) yapıldığı çalışmaların yararlı olacağı düşünülmektedir.

3. Mide bulantısı, kusma ve sersemlik şikâyeti olan hastalarda ayırıcı tanıda vestibüler etki de düşülmelidir.

4. Roaccutane (İzotretionoin) 'nın ilaç kullanım süresi, yaş ve cinsiyet grup örneklemleri artırılarak diğer vestibüler test bataryaları (Servikal VEMP, Oküler VEMP, kalorik test, okülomotor testler, pozisyonel testler vb.) ile çalışmanın genişletilmesinin yararlı olacağı düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. Inc. 11th ed., Phiadelphia, Elsevier, 2006: 692-698.

2. Casale J, Gupta G. *Physiology, Vestibular System*. Source Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018.

3. Jin GS, Li XL, Jin YZ, Kim MS, Park BR. Role of peripheral vestibular receptors in the control of blood pressure following hypotension, *Korean J Physiol Pharmacol*, 2018, 22(4): 363-368.

4. Pile HD, Nicolas D. Isotretinoin, Source Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): *Stat Pearls Publishing*, 2018.

5. Hahm BJ, Min SU, Yoon MY. et. al. Changes of psychiatric parameters and their relationships by oral isotretinoin in acne patients, *J Dermatol*, 2009, 36(5): 255-261.

6. O'Neil AM, Gallo RL. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris, *Microbiome*, 2018, 6(1): 177.

7. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris, *Br J Dermatol*, 2013, 168(3): 474-485.

8. Dalgard F, Gieler U, Holm JØ, Bjertness E, Hauser S. Self-esteem and body satisfaction among late adolescents with acne: Results from a population survey, *J Am Acad Dermatol*, 2008, 59: 746–751.

9. Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study, *J Invest Dermatol*, 2011, 131: 363–370.

10. Goulden V. Guidelines for the Management of Acne Vulgaris in Adolescents. *Pediatr Drugs*, 2003, 5: 301-313.

11. Tan JK. Psychological impact of acne vulgaris: Evaluating the evidence. *Skin Therapy Letter*, 2004, 9: 1-3.

12. Çıkım AÇ, Seyhan M. Akne Vulgaris Tedavisinde İzotretinoinin Etkinliği ve Yan Etkileri, *Türkderm*, 2008, 42: 51-55.

13. Kraft J, Freiman A. Management of acne, *CMAJ*, 2011, 183(7): E430-435.

14. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ. et. al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris, *J Am Acad Dermatol*, 2016, 74(5): 945-973.e33.

15. Layton A. The use of isotretinoin in acne, *Dermatoendocrinol*, 2009, 1: 162–169.

16. Taylor GA, Shalita AR. Retinoid Therapy of Acne and Sebocyte-Related Disorders. İçinde: A. Vahlquist ve M. Duvic (Ed.), Retinoids and Carotenoids in Dermatology. New York, *Informa Healthcare*, 2007, 103-123.

17. Tashtoush BM, Jacobson EL, Jacobson MK. A rapid HPLC method for simultaneous determination of tretinoin and isotretinoin in dermatological formulations, *J Pharm Biomed Anal.*, 2007, 43(3): 859-864.

18. Kaur N, Puri R, Jain SK. Drug-Cyclodextrin-Vesicles dual carrier approach for skin targeting of anti-acne agent, *American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech*, 2010, 11: 528-537.

19. Akhavan A, Bershad S. Topical acne drugs: review of clinical properties, systemic exposure, and safety, *American Journal of Clinical Dermatology*, 2003, 4: 473-492.

20. Guimaraes CA, Menaa F, Menaa B. et. al. Determination of isotretinoin in pharmaceutical by reversed-phase HPLC, *Journal of Biomedical Science and Engineering*, 2010, 3: 454-458.

21. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, Thiboutot DM, Van Voorhees AS, Beutner KA, Sieck CK, Bhushan R; American Academy of Dermatology/American Academy of Dermatology Association. Guidelines of care for acne vulgaris management, *J Am Acad Dermatol*, 2007, 56(4): 651-663.

22. Kontaxasis VP, Skourides D, Ferentinos P, Havaki-Kontaxaki BJ, Papadimitriou GN. İsotretinoin and psycopathology: a review, *Annals of General Psychiatry*, 2009, 2: 1-8.

23. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, Shalita AR, Thiboutot D; Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne, *J Am Acad Dermatol*, 2003, 49(1 Suppl.): 1-37.

24. Thelitz A, Abdel-Nase MB, Fluhr JW, Zouboulis CC, Gollnick H. Topikal retinoids in acne-an evidence-based overview, *J Dtsch Dermatol Ges*., 2008, 6: 1023-1031.

25. Goldsmith LA, Bolognia JL, Callen JP. et. al. American Academy of Dermatology. American Academy of Dermatology Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations, *J Am Acad Dermatol*, 2004, 50(6): 900-906.

26. Zouboulis CC, Piquero-Martin J. Update and future of systemic acne treatment, *Dermatol*, 2003, 206: 37-53.

27. Amichai B, Shemer A, Grunwald MH. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2006, 54: 644-666.

28. Sinclair W, Jordaan HF; Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Acne guideline 2005 update, *S Afr Med J.*, 2005, 95(11 Pt 2): 881-892.

29. Bremner JD, McCaffery P. The neurobiology of retinoic acid in affective disorders, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008, 32(2): 315-331.

30. On SC, Zeichner J. Isotretinoin updates, *Dermatol Ther*., 2013, 26(5): 377-389.

31. Eichenfield LF, Krakowski AC. A novel patient support program to address isotretinoin adherence: proof-of-concept analysis, *J Drugs Dermatol*, 2015, 14(4): 375-379.

32. Huang YC, Cheng YC. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis, *J. Am. Acad. Dermatol*, 2017, 76(6):1068-1076.e9.

33. Ganceviciene R, Zouboulis CC. Isotretinoin: state of the art treatment for acne vulgaris, *J Dtsch Dermatol Ges.*, 2010, 8 Suppl 1: 47-59.

34. Erbek H.S. Sağlıklı Erişkin Bireylerde Oküler Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyel (OVEMP) Normal Değerleri, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Odyoloji, Konuşma Ve Ses Bozuklukları Bilim Dalı, Yüksek Lisans, Ankara, Başkent Üniversitesi, 2012: 5-9.

35. Ardıç F. *Vertigo*, İzmir, Güven Kitabevi, 2005: 31-35, 83-108, 167-178.

36. Yıldız AN. *Kulak Hastalıkları Ve Mikrocerrahisi 1*, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, Inc. Birinci Baskı, 1998: 62-73,103-128,198-226.

37. Üneri A. *Baş Dönmesi Nedir?*, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, Inc., Birinci Baskı, 2004: 1-148.

38. Topuz B. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Teşhis ve Tedavi*, Denizli, Türker Ofset, Editör: Bostancı İ., Birinci Baskı, 1997: 8-12, 45-54.

39. Hızal E. *Temel Odyoloji (Vol. 1)*, Ankara, Güneş Tıp Kitabevi, 2015: 27-68

40. Murofushi T, Matsuzaki M, Wu CH. Short tone burst-evoked myogenic potentials on the sternocleidomastoid muscle: are these potentials also of vestibular origin?, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.,* 1999: 125, 660-664.

41. Baloh RW, Kerber K. *Baloh and Honrubia's clinical neurophysiology of the vestibular system*, New York, Oxford University Press, Inc., 2011: Vol. 77.

42. Herdman SJ, Clendaniel R. *Vestibular rehabilitation*, Philadelphia, FA Davis Company, 2014.

43. Flint PW, Haughey BH, Robbins KT, Thomas JR, Niparko JK, Lund VJ, Lesperance MM. Cummings Otolaryngology-Head and Neck Surgery E-Book, *Elsevier Health Sciences*, 2014.

44. Aw ST, Fetter M, Cremer PD, Karlberg M, Halmagyi GM. Individual semicircular canal function in superior and inferior vestibular neuritis, *Neurology*, 2001, 57(5): 768-774.

45. Stevens MN, Garrison DB, Kaylie DM. What is the potential clinical utility of vHIT when assessing adult patients with dizziness?, *Laryngoscope*, 2017, 127(12): 2689-2690.

46. Hale C, Konrad P. Weber. Application of the Video Head Impulse Test to Detect Vertical Semicircular Canal Dysfunction, *Otol Neurotol*, 2013, 34: 974-979.

47. Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Curthoys IS, Halmagyi GM. Horizontal head impulse test detects gentamicin vestibulotoxicity, *Neurology*, 2009a, 72(16): 1417-1424.

48. Halmagyi GM, Chen L, MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Curthoys IS. The Video Head Impulse Test, *Front Neurol*, 2017, 8: 258.

49. Blödow A, Heinze M, Bloching MB, von Brevern M, Radtke A, Lempert T. Caloric stimulation and video-head impulse testing in Ménière's disease and vestibular migraine, *Acta Oto-Laryngologica*, 2014, 134: 1239–1244.

50. Kabis B. Sağlıklı Yetişkin Bireylerde Video Head Impulse Testi'nin (vHIT) Normal Değerlerinin Belirlenmesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Odyoloji Ve Konuşma Ses Bozuklukları Programı, Yüksek Lisans, Ankara, Gazi Üniversitesi. 2015 Eylül: 49-50.

51. Maheu M, Houde MS, Landry SP, Champoux F. The Effects of Aging on Clinical Vestibular Evaluations, *Front Neurol*, 2015, 6: 205.

52. Perez N, Rama-Lopez J. Head-impulse and caloric tests in patients with dizziness, *Otol Neurotol*, 2003, 24(6): 913-917.

53. Rohrmeier C, Richter O, Schneider M et. al. Triple test as predictive screen for unilateral weakness on caloric testing in routine practice, *Otol Neurotol*, 2013, 34(2): 297-303.

54. MacDougal HG, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS, Weber KP. The video Head Impulse Test (vHIT) detects vertical semicircular canal dysfunction, *PloS One*, 2013b, 8(4): e61488.

55. Ulmer E, Bernard-Demanze L. Statistical study of normal canal deficit variation range. Measurement using the head impulse test video system, *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*., 2011, 128(5):278–282.

56. Murnane O, Mabrey H. Normative data and test–retest reliability of the SYNAPSYS video head impulse test, *J Am Acad Audiol*, 2014, 25(3): 244–252.

57. MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS. The video head impulse test: diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy, *Neurology*, 2009,73(14):1134-1141.

58. Weber KP, Aw ST, Todd MJ et. al. Head impulse test in unilateral vestibular loss: vestibulo-ocular reflex and catch-up saccades, *Neurology*, 2008, 70(6): 454-463.

59. Manzari L, Burgess AM, MacDougall HG, Curthoys IS. Vestibular function after vestibular neuritis, *Int J Audiol*, 2013, 52(10): 713-718.

60. Halmagyi GM, Weber KP, Aw ST, Todd MJ, Curthoys IS. Impulsive testing of semicircular canal function. In Neuropathies of the Auditory and Vestibular Eighth Cranial Nerves, *Springer Japan*, 2009: 93-109.

61. Cremer P, Halmagyi GM, Aw ST, Curthoys IS, McGarvie LA, Todd MJ, Hannigan IP. Semicircular canal plane head impulses detect absent function of individual semicircular canals, *Brain*, 1998, 121(4): 699-716.

62. Blödow A, Pannasch S, Walther LE. Detection of isolated covert saccades with the video head impulse test in peripheral vestibular disorders, *Auris Nasus Larynx*, 2013, 40: 348–351.

63. Alan MA, Eryılmaz MA, Kaymaz F, Suzer A, Arıcıgil M. Isotretinoin's action against cisplatin-induced ototoxicity in rats, *Pak J Pharm Sci.*, 2018, 31(6) (Supplementary): 2579-2584.

64. Hawkins JE. Drug ototoxicity. In: Keidel WD, Neff WD (editors). *Sensory Physiology*, Berlin, Springer Verlag, 1976, 5: 707-748.

65. McKeage MJ. Comparative adverse effects of platinum drugs, *Drug Safety*, 1995, 13: 228-244.

66. MacDougall HG, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS, Weber KP. Application of the video head impulse test to detect vertical semicircular canal dysfunction, *Otol Neurotol*, 2013a, 34(6): 974-979.

67. D'Erme AM, Pinelli S, Cossidente A, Campolmi E, Lotti T, Gola M. Association between isotretinoin and mood changes: myth or reality? An updated overview, *Int J Dermatol*, 2013, 52(4):499-500.

68. Azoulay L, Blais L, Koren G, et al. Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: a case crossover study, *J Clin Psychiatry*, 2008, 69: 526–532.

69. Kaymak Y, Taner E, Taner Y. Comparison of depression, anxiety and life quality in acne vulgaris patients who were treated with either isotretinoin or topical agents, *Int J Dermatol*, 2009, 48: 41–46.

70. Bozdag KE, Gulseren S, Guven F, Cam B. Evaluation of depressive symptoms in acne patients treated with isotretinoin, *J Dermatolog Treat*, 2009, 20: 293–296.

71. Simic´ D, Situm M, Letica E, et al. Psychological impact of isotretinoin treatment in patients with moderate and severe acne, *Coll Antropol*, 2009, 33(Suppl. 2): 15–19.

72. Kellett SC, Gawkrodger DJ. A prospective study of the responsiveness of depression and suicidal ideation in acne patients to different phases of isotretinoin therapy, *Eur J Dermatol*, 2005, 15: 484–488.

73. Colburn WA, Gibson DM, Wiens RE, Hanigan JJ. Food increases the bioavailability of isotretinoin, *J Clin Pharmacol*, 1983, 23: 534–539.

74. Del Rosso JQ. Face to face with oral isotretinoin: a closer look at the spectrum of therapeutic outcomes and why some patients need repeated courses, *J Clin Aesthet Dermatol*, 2012, 5(11): 17-24.

75. Accutane [package insert]. Nutley, NJ: Hoffman-LaRoche, Inc. (Discontinued by manufacturer June 29, 2009, generic formulations available from other manufacturers).

76. Claravis [package insert]. Montvale, NJ: Barr Laboratories; 2010.

77. Santaella RM, Fraunfelder FW. Ocular adverse effects associated with systemic medications: recognition and management, *Drugs*, 2007,67(1):75-93.

78. Akçakaya NH, Akçakaya MO, Sencer A, Yapıcı Z. Idiopathic Intracranial Hypertension: Diagnosis and Therapeutic Approach, *Turk J Neurol*, 2017, 23: 43-50.

79. Cuturi LF, Gori M. Biases in the Visual and Haptic Subjective Vertical Reveal the Role of Proprioceptive/Vestibular Priors in Child Development, *Front Neurol*, 2019, 9: 1151.

80. Rosiak O, Krajewski K, Woszczak M, Jozefowicz-Korczynska M. Evaluation of the effectiveness of a Virtual Reality-based exercise program for Unilateral Peripheral Vestibular Deficit, *J Vestib Res.*, 2019.

81. Westerman ST, Gilbert LM, Schondel L.Vestibular dysfunction in a child with embryonic exposure to accutane, *Am J Otol*., 1994, 15(3): 400-403.

82. Ishijima K, Sando I. Multiple temporal bone anomalies in isotretinoin syndrome: a temporal bone histopathologic case report, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999, 125 (12): 1385-1388.

83. Geelen JA. Hypervitaminosis A induced teratogenesis. *CRC Crit Rev Toxicol*, 1979, 6(4): 351-375.

84. Nanda R, May DL, Lite S. The role of amniotic fluid on the in-vitro palatal fusion of normal and vitamin A-treated rat foetuses, *Arch Oral Biol*, 1977:22(10-11):613-618.

85. Millen JW, Woollam DH. Influence of cortisone on teratogenic effects of hypervitaminosis-A. *Br Med J.*,1957, 2(5038): 196-197.

86. Jahn AF, Ganti K. Major auricular malformations due to Accutane (isotretinoin). *Laryngoscope*, 1987, 97: 832-835.

87. Fu W, He F, Zhao R, Wei D, Bai Y, Wang X, Han J. Effects of Hand Positions During Video Head-Impulse Test (vHIT) in Patients With Unilateral Vestibular Neuritis, *Front Neurol*, 2018, 9: 531.

88. Ahmed I, Wahid Z, Nasreen S. Adverse effects of systemic isotretinoin therapy: a study of 78 patients, *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*, 2005, 15: 242-246.

89. Vallerand IA, Lewinson RT, Farris MS, Sibley CD, Ramien ML, Bulloch AGM, Patten SB. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review, *Br J Dermatol*, 2018, 178(1): 76-85.

90. Gan EY, Koh WP, Jin AZ, Tan AW, Tan HH, Tang MB. Isotretinoin is safe and efficacious in Asians with acne vulgaris, *J Dermatolog Treat*., 2013, 24(5): 387-391.

91. Carey JP, Minor LB, Peng GC, Della Santina CC, Cremer PD, Haslwanter T. Changes in the three-dimensional angular vestibulo-ocular reflex following intratympanicgentamicin for Ménière's disease, *J Assoc Res Otolaryngol*., 2002, 3(4): 430-443.

92. Schubert MC, Tusa RJ, Grine LE, Herdman SJ. Optimizing the sensitivity of the head thrust test for identifying vestibular hypofunctio, *Phys Ther.*, 2004, 84(2): 151-158.

8. EKLER

Ek-1. Algısal Olarak Baş Dönmesi ve Dengesizlik Değerlendirmesi

Roaccutane kullanım öncesi ve sonrası sersemlik, dengesizlik (dizziness), kulak çınlaması (tinnitus), bulantı, kusma, baş dönmesi ve araç tutması (motion sickness) olup olmadığı sorgulanmıştır.

Araştırma Ek Form

Araştırmanın Adı: Roaccutane (İzotretinoin) Kullanan Hastalarda vHIT Kullanılarak Vestibüler Sistem Değerlendirmesi

Roaccutane Kullanmaya Başlamadan Önce İlk vHIT Uygulandığı Zaman Aralığında;

1- Herhangi bir sersemlik problemi yaşadınız mı?
☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bazen

2- Herhangi bir dengesizlik problemi yaşadınız mı?
☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bazen

3- Herhangi bir çınlama problemi yaşadınız mı?
☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bazen

4- Herhangi bir bulantı veya kusma problemi yaşadınız mı?
☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bazen

5- Herhangi bir baş dönmesi problemi yaşadınız mı?
☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bazen

6- Herhangi bir araç tutması problemi yaşadınız mı?
☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bazen

Ad-Soyad

Ek-2. Bilgilendirilmiş Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

LÜTFEN BU DÖKÜMANI DİKKATLİCE OKUMAK İÇİN ZAMAN AYIRINIZ

Sizi Ertuğrul KOÇAK tarafından yürütülen "Roaccutane (İzotretinoin) Kullanan Hastalarda vHIT Kullanılarak Vestibüler Sistem Değerlendirmesi" başlıklı **araştırmaya** davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz.

Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahipsiniz. **Çalışmayı yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam verdiğiniz** biçiminde yorumlanacaktır. Size verilen **formlardaki** soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

a. Araştırmanın Amacı: Roaccutane (İzotretinoin) kullananımın vestibüler sisteme etkisini araştırmak
b. Araştırmanın İçeriği: Roaccutane (İzotretinoin) kullanan hastalara ilaca başlamadan önce ve başladıktan bir ay sonra vestibüler sistemi değerlendiren vHIT uygulanacaktır.
c. Araştırmanın Nedeni: ☐ Bilimsel araştırma ☒ Tez çalışması
d. Araştırmanın Öngörülen Süresi: 60 gün
e. Araştırmaya Katılması Beklenen Katılımcı/Gönüllü Sayısı: 30
f. Araştırmanın Yapılacağı Yer(ler): Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastamesi

2. Çalışmaya Katılım Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı, soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının (Kendi el yazısı ile)
Adı-Soyadı:.....
İmzası:

(Varsa) Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin;
Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)
Adı-Soyadı:.....
İmzası:

Not: *Bu form, iki nüsha halinde düzenlenir. Bu nüshalardan biri imza karşılığında gönüllü kişiye verilir, diğeri araştırmacı tarafından saklanır.*

Araştırmacının
Adı-Soyadı:.....
İmzası:

EGEBAYEK Form 2
Y.T. / REV. : 01.2013/ 00

Ek-3. Demografik Bilgi Formu

Demografik Bilgi Formu

Araştırmanın Adı: Roaccutane (İzotretinoin) Kullanan Hastalarda vHIT Kullanılarak Vestibüler Sistem Değerlendirmesi

DEMOGRAFİK BİLGİLER

Doğum Yılı / Yaşı :

Cinsiyet : ☐ Kadın ☐ Erkek

Eğitim durumu: ☐ İlkokul ☐ Ortaokul ☐ Lise ☐ Üniversite

☐ Yüksek lisans/Doktora

Çalışıyor musunuz? ☐ Evet ☐ Hayır

Meslek:

Gelir Düzeyi: ☐ Düşük ☐ Orta ☐ Yüksek

Medeni durum: ☐ Evli ☐ Bekar ☐ Boşanmış ☐ Dul

Çocuğunuz var mı? ☐ Evet ☐ Hayır

Evet ise kaç tane? :

GENEL BİLGİLER

Herhangi kronik bir rahatsızlığınız var mı? ☐ Evet (Belirtiniz:…..……)

Hayır ☐

Herhangi bir ilaç kullanıyor musunuz? ☐ Evet (Belirtiniz:…..……)

Hayır ☐

Ek-4. Ek İzin Formu

EK İZİN FORMU

İLGİLİ MAKAMA

‘‘Roaccutane (İzotretinoin) Kullanan Hastalarda vHIT Kullanarak Vestibüler Sistem Değerlendirmesi’’ konulu yüksek lisans tezi hakkında bilgilendirildim. Bu çalışmada kullanılan vHIT testinde kendi isteğimle çekilen resimlerimin tez dokümanlarında kullanılmasına izin veriyorum.

12.09.2018

Fatih GÜLTEPE

Adres: Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Korucuk Kampüsü / Sakarya
Tel: +90 505 575 56 92

Ek-5. Etik Kurul Onayı

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ (AYBÜ)
SOSYAL VE BEŞERİ BİLİMLER ETİK KURULU (SBEK)
PROJE ONAY BELGESİ

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları bölümü öğrencilerinden Ertuğrul Koçak'ın, Roaccutane (İzotretinoin) Kullanan Hastalarda vHIT Kullanılarak Vestibüler Sistem Değerlendirmesi adlı araştırması değerlendirilmiştir. *(Bu kısım başvuru sahibi tarafından doldurulmalıdır)*

Proje etik açısından uygun bulunmuştur. ☒ Yalnızca bilgisayar destekli vHIT kullanımına izin verilmiştir.

Proje etik açısından geliştirilmesi gerekmektedir. ☐

Proje etik açısından uygun bulunmamıştır. ☐

SOSYAL VE BEŞERİ BİLİMLER ETİK KURULU KARARI (Etik Kurul tarafından doldurulacaktır)	
Araştırma kodu (Yıl – Araştırma sıra no)	717
Başvuru formunun Etik Kurula ulaştığı tarih	
Etik Kurul Karar toplantı tarihi ve karar no	13.12.2017/21
Yer	Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Esenboğa Külliyesi
Katılımcılar	Formda imzası bulunan üyelerimiz toplantıya katılmıştır.

KURUL BAŞKANI, BAŞKAN YARDIMCISI VE ÜYELER:

		İMZA
Prof. Dr. Cem Şafak ÇUKUR	**Başkan**	
Doç. Dr. Musa AYGÜL	**Başkan Yardımcısı**	
Prof. Dr. Şükrü ÖZEN	**Üye**	
Prof. Dr. Ergün ERASLAN	**Üye**	
Prof. Dr. Metin ÖZDEMİR	**Üye**	
Prof. Dr. Necmiye ÜN YILDIRIM	**Üye**	
Prof. Dr. Tekin AKDEMİR	**Üye**	
Doç. Dr. Rıza GÖKLER	**Üye**	

Ek-6. Özgeçmiş

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı	: Ertuğrul KOÇAK
Doğum tarihi	: 13.08.1985
Doğum yeri	: Nallıhan-Ankara
Medeni hali	: Evli
Uyruğu	: Türkiye Cumhuriyeti
Adres	: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Programı, Ankara
Tel	: +90 532 135 8863
Faks	:
E-mail	: ertugrulkocak@gmail.com
EĞİTİM	
Lise	: Beypazarı Lisesi
Lisans	: Pamukkale Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi, İktisat Bölümü
YABANCI DİL BİLGİSİ	
İngilizce	: -
ÜYE OLUNAN MESLEKİ KURULUŞLAR	
Dil ve Konuşma Bozuklukları Derneği-İstanbul	