

DERLEME REVIEW**Retina Pigment Epiteli ve Fotoresptör Kompleksinde Hasar Yapan İlaçlar-4: Patogenez, Tanı ve Tedavi (Dideoksinozin, MEK İnhibitörleri, Sildenafil, Kortikosteroidler, Poppers/Alkil Nitrat, Sisplatin, Karmustin)****Medications Damaging Retinal Pigment Epithelium and Photoreceptor Complex-4: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment (Dideoxynosine, MEK Inhibitors, Sildenafil, Corticosteroids, Poppers/Alkyl Nitrate, Cisplatin, Carmustine)**

*İnci Elif Erbahçeci Timur / ORCID No: 0000-0001-6514-3748, **Büşra Kurt / ORCID No: 0000-0003-1942-2951,

***Nagihan Uğurlu / ORCID No: 0000-0002-1072-6126

*Op. Dr. Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara Şehir Hastanesi, Ankara, Türkiye

**Arş. Gör. Dr. Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara Şehir Hastanesi, Ankara, Türkiye

***Prof. Dr. Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi/Received: 26.06.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 25.09.2022 DOI: 10.37783/CRJ-0334

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: İnci Elif Erbahçeci Timur, Fatih sultan Mah. 2375. Cad. Vünüscent Sitesi B blok No:30

Etimesgut/ANKARA Tel./Phone: +90 530 876 20 22, E-posta/E-mail: incieliftimur@gmail.com

ÖZ

Sistemik, topikal ve intravitreal ilaçlar retinal toksisiteye yol açabilmektedir. Retinal toksisite; retina ve retina pigment epiteli (RPE) hasarı, vasküler hasar, kistoid makula ödemi, retinal katlantılar, kristalin retinopati, üveit ve diğerleri olarak ayrılabilir. RPE ve fotoresptör hücrelere toksik olan ilaçlar kalıcı hasar yapabilmeleri nedeniyle önemlidir. Bu makale yaygın kullanılan, RPE ve fotoresptör hücre hasarı yapan dideksinozin, MEK inhibitörleri, sildenafil, kortikosteroidler, poppers/alkil nitrat, sisplatin ve karmustin patogenez, güncel tanı ve tedavilerini sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Dideoksinozin, MEK inhibitörleri, sildenafil, kortikosteroidler, poppers/alkil nitrat, sisplatin, karmustin, toksik retinopati, RPE hasarı, fotoresptör hasarı

ABSTRACT

Systemic, topical, and intravitreal medications could induce retinal toxicity. Disruption of the retina and retinal pigment epithelium, vascular damage, cystoid macular edema, retinal folds, crystalline retinopathy, uveitis, and miscellaneous are patterns of retinal toxicity. Medications that could generate permanent impairment, and damage RPE and photoreceptor cells are significant. This article outlines pathogenesis, current diagnosis, and treatments of widely used dideoxynosine, MEK inhibitors, sildenafil, corticosteroids, poppers/alkyl nitrate, cisplatin, and carmustine causing RPE and photoreceptor cells damage.

Keywords: Dideoxynosine, MEK Inhibitors, Sildenafil, Corticosteroids, Poppers/Alkyl Nitrate, Cisplatin, Carmustine, toxic retinopathy, RPE damage, photoreceptor cells damage

Giriş

Çeşitli ilaçların sistemik, topikal veya intravitreal kullanımına bağlı olarak retinal değişiklikler ve/veya toksisite meydana gelebilmektedir. Retinal toksisite; retina ve retina pigment epiteli (RPE) hasarı, vasküler hasar, kistoid makula ödemi, retinal katlantılar, kristalin retinopati, üveit ve diğerleri olarak ayrılabilir.

Retina pigment epitelinin (RPE) beslenmesi yoğun bir vaskülerizasyona sahip koroid tarafından sağlanmaktadır. Bu nedenle RPE sistemik kullanılan ilaçların hedefi haline gelmektedir. RPE ile fotoresptörler arasındaki sıkı ilişki nedeniyle herhangi birinde görülen hasar diğer yapıyı da etkileyebilmektedir.^[1] Olguların çoğunluğunda görme fonksiyon kaybı çok azdır ve ilacın kesilmesinden sonra sıklıkla geri dönüşlüdür. Ancak kalıcı ve progresif görme kayıpları gelişebilir. Bu makalede RPE ve fotoresptör hücre hasarı yapan ilaçlardan dideksinozin, MEK inhibitörleri, silde-

nafil, kortikosteroidler, poppers/alkil nitrat, sisplatin ve karmustin patogenez, güncel tanı ve tedavilerine yer verilmiştir.

DİDEOKSİNOZİN

Dideoksinozin (didanozin) nukleozid reverse-transkriptaz inhibitor ailesinden bir adenozin analogudur ve insan immun yetmezlik virusundan (HIV) etkilenmiş hastalarda kullanılan antiretroviral etkili bir ajandır. HIV'in mevcut tedavileri uzun süreli olmakta ve istenmeyen sekonder etkilere yol açabilen antiviral ilaçlar kullanılmaktadır. Nadir olmasına rağmen toksik retinopati didanozinin kronik kullanımına bağlı ortaya çıkabilmektedir.^[2,3]

1992 yılında Whitcup ve ark. didanozinin Faz I/II klinik çalışmalarına dahil edilen 43 HIV ile enfekte çocuğun 3'ünde midperiferde RPE atrofi geliştiğini bildirmişlerdir.^[3] Daha sonra Nguyen ve ark. 1993 yılında HIV ile enfekte erişkinlerde retinal değişiklikler olduğunu göstermişlerdir^[4] ve daha sonra yayınlanan diğer

bazı çalışmalarda da didanozin kullanan hastalarda midperiferik retinal lezyon gelişimi bildirilmiştir. [5-9]

Retinopati progresyonunun didanozinin kesilmesinden sonra durabileceği ancak daha az sayıda semptom ve elektroretinografi (ERG) bulgularında gerileme olabileceği bildirilmiştir.

Klinikopatolojik bir çalışmada midperiferik retinada çok sayıda, iyi sınırlı depigmente lezyonların ışık mikroskopik inceleme-sinde etkilenen alanlarda RPE ve dış retina tabakalarında (DRT) kayıp olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada makula bölgesinin ve santral görmenin korunduğu ve nörosensoryel retina, RPE ve koroidde değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca transmisyon elektron mikroskopik incelemede etkilenmiş periferik RPE hücrelerinde membranöz lameller inklüzyonlar ve sitoplazmik cisimler gösterilmiştir. Bu bulgular, didanozinin birincil olarak üstteki fotoreseptörlerin ve dış retinanın ikincil kaybıyla birlikte koryokapillaris ve RPE'nin atrofisine neden olduğunu göstermektedir. [10]

Midperifer yerleşimli retinal lezyonların önce benekli bir görünüm aldığı daha sonra genişleyerek keskin sınırlı koryoretinal atrofi alanları olarak funduskopik muayenede belirlenebildiği bildirilmiştir.

Santral görme ve makula korunduğu için hastalarda ileri evre koryoretinal atrofi gelişimine bağlı konsantrik görme alanı defekti oluşana kadar semptom gözlenmemektedir. Dikkatli dilate fundus muayenesi ile lezyonlar tespit edilebilir. Fundus otofloresans (FOF) görüntülemeye midperifer yerleşimli atrofi alanları hipootofloresans olarak izlenir. Goldman perimetride konsantrik daralma ve skotom alanları izlenebilir. Fundus fluorescein anjiyografide (FFA) midperiferik koryoretinal atrofi alanlarında atrofisinin yoğunluğuna bağlı olarak koroidal damarlar seçilebilir ve atrofiye bağlı pencere defekti nedeniyle benekli paternde yaygın hiperfloresans gözlenir. Optik koherens tomografide (OKT) makula bölgesinde iç ve dış retina tabakalarında, RPE ve koroidde herhangi bir patoloji izlenmez; FOF ve FFA'da makula doğal görünümündedir. Ancak lezyonların yerleştiği bölgelerden alınan OKT kesitlerinde koryoretinal atrofi gözlenir. [8]

Elektrofizyolojik olarak farklı bildirimler bulunmakla birlikte sıklıkla tam alan ERG'de rod daha baskın olmakla birlikte generalize rod-kon hasarı bildirilmiştir. [8,11]

Didanozin kullanan hastaların uzun dönem takip sonuçlarının bildirildiği bir çalışmada tüm hastalarda mid-perifer yerleşimli bilateral retinal değişiklikler olduğu ve didanozin kesilmesine rağmen ilerlemiş yamalı koryoretinal atrofi alanlarının sınırlı lezyonlara göre daha hızlı ilerlediği gösterilmiştir. [12] Ayrıca olguların çoğunluğunda tam alan ERG'de generalize rod-kon disfonksiyonunun uzun süre stabil kaldığı belirtilmiştir. [11]

Didanozine bağlı yamalı midperifer yerleşimli koryoretinal atrofi alanlarının serum ornitin seviyelerinin normal olması ile Gyrate atrofiden ve kliniğinin yavaş seyirli olması ile progresif dış retinal nekrozdan ayrımı yapılabilir. Didanozin toksisitesi, mitokondriyal bozukluklara eşlik eden retinopatilere fenotipik olarak çok benzer funduskopik ve FOF özelliklerine (konsantrik koryoretinal atrofi) sahiptir. Bu genetik sendromlarda koryoretinal patolojinin dağılımı daha periferik olmasına rağmen, hastalık paterni, hem toksik hem de genetik bozukluklarda simetrik, bilateral ve halka benzeri RPE üstünde yamalı alanlar ve/veya koryoretinal atrofi ile benzerlik göstermektedir.

Differansiye RPE hücrelerinde in vitro didanozin toksisitesinin araştırıldığı bir çalışmada tedaviden 6-24 gün sonra mitokondriyal DNA (mtDNA)'nın %60'ında azalma olduğu gösterilmiştir. Oksidatif stres potansiyelinin azalmasına bağlı olarak nöroprotektif bir etkinin oluşabileceği ancak uzun süre maruz

kalındığında mtDNA miktarındaki azalmanın artacağı ve RPE hücrelerinde kalıcı hasarın bu şekilde ortaya çıkabileceği ileri sürülmüştür. [13]

Didanozine bağlı retinopatide makulanın neden korunduğu ile ilgili net bir görüş bulunmamaktadır. Ancak daha yoğun olarak rodları etkilemesi ile ilişkili olabileceği ve bunun da yüksek metabolik ihtiyaç nedeniyle RPE hücrelerini daha savunmasız olmasından kaynaklanabileceği hipotezi öne sürülmüştür. [7] İlaç kesilmesine rağmen retinopatinin ilerleyici özelliği de didanozin tarafından indüklenen kalıcı mtDNA hasarı ile açıklanabilmektedir. [14]

Didanozine bağlı gelişen midperifer yerleşimli pigmenter değişiklikler ilaç kesilmesinden sonra stabil kalabilse de bu değişiklikler vasküler arkadlara kadar ilerleyebilmektedir. Makulanın korunması tanıyı geciktirebilmektedir. Bu nedenle dilate fundus muayenesi tedavi öncesi ve sonrasında didanozin kullanan hastaların takiplerinde yer almalıdır.

MEK İNHİBİTÖRLERİ

MEK inhibitörleri mitojen ile aktive olan protein kinaz yolundaki MEK moleküllerini inhibe eden ajanlardır. MEK yolu; gen ekspresyonu, hücre döngüsü kontrolü, hücre bölünmesi ve çoğalma gibi birçok temel fizyolojik süreci düzenleyen bir hücre içi sinyal iletim yoludur. MEK yolunun düzensizliği karsinogenezde önemli rol oynar ve sıklıkla malign tümörlerde görülür. MEK inhibitörlerinin melanom, hepatoselüler karsinom, düşük dereceli seröz over kanseri, küçük hücreli dış akciğer kanseri ve safra kesesi kanseri olan hastalarda antitümör aktivitesi gözlenmiştir. [15]

RPE, dış kan-retina bariyerini koruyan ve nöral retina fonksiyonlarının sürdürülmesi için gerekli olan epitelyal bir bariyerdir. Yüksek düzeyde polarize olan ve aktif bir sıvı pompası işlevi gören RPE hücrelerinden oluşur. MEK dahil olmak üzere mitojenle aktive olan protein kinaz sinyal yolu, oksidatif stres, ışık kaynaklı hasar ve inflamasyon gibi çeşitli streslere karşı koruma sağlayarak RPE'nin bütünlüğünün korunmasında kritik bir rol oynar. MEK inhibisyonunun, RPE geçirgenlik artışı ve retina-kan bariyerinin bozulması ile sonuçlanan akut RPE toksisitesine yol açtığı gösterilmiştir. [15]

MEK inhibitörlerine bağlı gelişen retinal yan etkileri tanımlamak için literatürde çeşitli terimler kullanılmıştır. Bunlar, klinik bulguların ve spesifik olmayan durumların bir kombinasyonu; santral seröz koryoretinopati (SSKR), seröz retina dekolmanı (SRD), subretinal alana sıvı birikimi, koryoretinopati ve nörosensoryel retina dekolmanı ve bu patolojilere eşlik eden görme keskinliğinde azalmayı içerir. Bu klinik bulguların tümü aynı klinik antiteye karşılık gelen MEK inhibitörlerine bağlı bildirilen retinopati için kullanılmış terimlerdir. [15-17]

SSKR'nin aksine subretinal sıvı genellikle bilateral, çok odaklı ve simetrik; foveayı etkiler. [16] OKT'de sıvı RPE ile interdijitasyon zonu arasında yerçekimi etkisinden bağımsız olarak yerleşir. RPE'de pigment epitel dekolmanı (PED) ve hiperreflektif noktalar görülmez. Koroid kalınlığında değişiklik saptanmamıştır. [17] Ancak subretinal sıvı gelişiminde ince koroid kalınlığının predispozan olabileceği ileri sürülmüştür. [15]

SSKR ile net bir şekilde ayrımı yapılabildiği için Mendez-Martinez ve ark. tarafından bildirilmiş klinik antiteler MEK aracılıklı retinopati (MEKAR) olarak adlandırılmıştır. [18] MEKAR doz ve/veya süre bağımlı MEK inhibitör kullanımı ile ilişkilidir. [19-22] MEK inhibitörü kullanımına bağlı okuler yan etkiler %5-38 oranında bildirilmiştir. [23]

MEKAR genellikle birinci haftada ilk tedavi dozundan hemen

sonra akut olarak gelişir. Hafif olgular sıklıkla minimal veya daha yoğun subretinal sıvının eşlik ettiği tek SRD ile karakterizedir. Orta şiddetli olgular çok odaklı SRD'ler içerir. Şiddetli olgularda ise intraretinal kistler ve DRT'de düzensizlik gözlenebilir. Klinik hemen her zaman bilateral ve sıklıkla simetrik. Tek taraflı olgularda diğer ayırıcı tanılar düşünülmelidir. MEKAR'da semptomlar değişkendir ve hastaların birçoğu asemptomatiktir. Bulanık görme, renkli görmede değişiklik, ışık hassasiyeti, metamorfopsi ve glare MEK retinopati ile ilişkili semptomlardır. Olgular genellikle günlük yaşam aktivitelerini etkilemeyecek şekilde hafif seyirli, kısa süreli ve kendini sınırlayıcı özelliktedir.^[20]

OKT'de sıklıkla subfoveal alanda sıg ve laterale doğru genişleyen subretinal sıvı gözlenir. Eşlik eden koroidal değişiklikler ve RPE defektleri OKT'de ve FFA'da izlenmez. Hastaların büyük kısmında elektrookülografide değişiklikler vardır ve subretinal sıvı geriledikten sonra devam etmektedir. Multifokal ERG'de azalmış cevap varken tam alan ERG'de B-dalgasında azalma vardır. Tedavide topikal steroid veya nonsteroid anti-inflamatuvar ajanlar kullanılabilir.^[18-20]

Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (AOOTK) onkoloji çalışmalarında advers olayların bildirimi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Semptom şiddetine göre MEK retinopatisi için 4 gruba ayrılmış bir şema içermektedir. MEK inhibitör kullanımı öncesi görme keskinliğinin belirlenmesi MEK retinopati gelişmesi durumunda görme keskinliğinde (GK) değişiklik olup olmadığını belirlemeye yardımcı olabilir. Evre 1 ve 2 toksisitelerin yakın takibi ve ilaç kullanımına devam edilmesi önerilmektedir; semptomların ve OKT'deki değişikliklerin günler içerisinde sıklıkla gerilediği bildirilmiştir. Evre 3 toksisiteler klinik olarak anlamlı görsel semptomlarla ilişkilidir ve ilaç kullanımına devam edilmemesi ve semptomlar geriledikten sonra yakın gözlem ile aynı dozda tedaviye yeniden başlanması önerilmektedir. Evre 4 toksisitelerde ilaç kullanımı kesilmelidir ve semptomlar düzeldikten sonra yakın gözlem ile daha düşük dozlarda tedaviye devam edilmesi önerilmektedir.^[24] Herhangi bir evre MEK retinopatisinde eşlik eden şiddetli ekstraoküler toksisite yok ise MEK inhibitör tedavisinin kalıcı olarak kesilmesi önerilmemektedir.^[15]

MEK inhibitör kullanımına bağlı kalıcı görme bozukluğu bildirilen vakalar bulunmamaktadır. MEK inhibitörü kullanan hastaların takip ve retinopati tanısında fundus görüntüleme ve OKT sıklıkla kullanılmaktadır. Şiddetli klinik semptomları olan hastalarda, fundus görüntüleme ve OKT'nin şüpheli olduğu durumlarda FFA tercih edilmelidir.

SİLDENAFİL

Sildenafil erektil disfonksiyon tedavisinde 25-100 mg/gün ve pulmoner hipertansiyon tedavisinde 0,25-2mg/kg dozlarda kullanılan korpus kavernozum selektif fosfodiesteraz (PDE) 5 enzim inhibitörüdür.^[25] Ayrıca PDE6 enzim inhibisyonu da yapmaktadır. PDE5 retinal ve koroidal damarların endotel ve düz kaslarında bulunur; inhibisyonu oküler kan akımını etkileyebilir.^[26] PDE6 enzimi retinal fotoreseptör hücrelerde bulunmaktadır ve inhibisyonu siklik guanozin monofosfat (cGMP) birikimine yol açar.^[27] cGMP fototransdüksiyonun düzenlenmesinde ikincil habercidir. PDE6 tarafından hidroliz edilir; PDE6 inhibisyonu sonucu artan cGMP fotoreseptör toksisitesi ve hücre ölümüne neden olur ve ciddi görme bozukluklarına yol açabilmektedir.^[28]

Renk algısındaki değişiklikler, bulanık görme ve artan ışık duyarlılığı bilinen en yaygın oküler yan etkilerdir. Sildenafil PDE5 potansi PDE6 potensinden 10 kat fazladır.^[29] Sildenafille bağlı advers olayların büyük çoğunluğu PDE5 enzim inhibisyonu ve daha

zayıf PDE6 inhibisyonu ile doz bağımlı olarak ortaya çıkmaktadır. [30] 25-100 mg/gün sildenafil kullanan hastaların %3-11'inde, 200 mg/gün kullananlarda %50, 600/800 mg/gün kullanan hastaların tamamında görsel yan etkiler bildirilmiştir.^[29,31,32] Subjektif görsel değişiklikler sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda ve yaşa bağlı makula dejeneransı gibi görsel patolojileri olan hastalarda da bildirilmiştir.^[31,32]

PDE6 üzerindeki inhibitör etki siyanopsi (mavi renkli görme hissi), artan parlaklık hissi, bulanık görme, fotofobi ve geçici ERG değişiklikleri gibi görsel bozukluklara sebep olabilmektedir.^[33,34] Ancak yoğun olarak mavi-yeşil renk ayırımında değişiklik dışında görsel farklılığın olmadığı da bildirilmiştir.^[35] Bu etkilerin tek kullanım^[31,32] ve uzun süre kullanımda farklılık göstermediği belirtilmiştir.^[31] Ancak pulmoner arteriyel hipertansiyon nedeniyle beş yıl sildenafil kullanan bir hastanın sol gözünde dış maküler atrofi ve görme keskinliğinde azalma olduğu bildirilmiştir.^[36] Bu nedenle uzun süre kullanımlarda sildenafil kullanımına bağlı oluşabilecek görsel fonksiyonlarda kalıcı bozulma açısından dikkatli olunmalıdır.

Farklı renkli görme testleriyle renkli görmenin değerlendirildiği birçok çalışma yapılmıştır ve sonuçlar çelişkilidir; geçici kısa süreli değişiklik olduğunu^[33,35,37] ve olmadığını^[38] bildiren sonuçlar bildirilmiştir.

Sildenafille bağlı oluşan görsel yan etkilerin geçici olduğu, rod ve kon fonksiyonlarındaki azalmayı gösteren ERG değişikliklerinin 24 saat içerisinde normale döndüğü bilinmektedir.^[33] Görsel değişikliklerin plazma sildenafil konsantrasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[39,40]

Yüksek doz kullanımlarda makulada görülen değişiklikler konların toksisiteye daha duyarlı olduğunu düşündürmektedir.^[41,42] Sildenafilin SSKR gelişimi için olası bir risk faktörü olduğu bildirilse^[43] de yapılmış çalışmalarda güçlü bir kanıt bulunamamıştır.^[44]

Koroidal kan akımı ve kalınlığının sildenafil kullanımıyla arttığı gösterilmiştir bu nedenle senil makula dejenerasyonu (SMD) olan hastalarda koroid perfüzyonunu artırmanın bir yolu olarak sistemik sildenafil tedavisi önerilen tedaviler arasında yer almıştır.^[45]

Perimaküler vitelliform birikintilerin eşlik ettiği idiyopatik seröz maküler dekolman, muhtemelen retinal ve koroidal damarların idiyosenkratik dilatasyonunu indükleyen ve RPE boyunca sızıntıya ve subretinal sıvının birikmesine yol açan sildenafil kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Sildenafilin kesilmesinden sonra SMD ve vitelliform birikimlerin kısmen veya tamamen çözülmesi ve bu ajanın tekrar kullanılmasından sonra SMD'nin tekrarlaması, ilacın SMD patogenezindeki etkisini düşündürmüştür.^[46] Ancak etkinliği tartışmalıdır.^[45,47] Ayrıca retina distrofisi aile hikayesi olan hastalarda sildenafil kullanımında dikkatli olunmalıdır çünkü yapılan hayvan çalışmalarında resesif allel taşıyıcılarının sildenafil toksisitesine daha duyarlı olabileceği gösterilmiştir.^[48,49]

Kullanım şekli, kullanım sıklığı, önerilen uygun dozun yanı sıra olası doz aşımı, ileri yaş hastalarda vasküler patolojilerin eşlik etme sıklığı düşünüldüğünde sildenafil kullanımıyla oluşabilecek yan etkileri akıldan tutmak önemlidir. Sildenafil kullanımına bağlı RPE ve fotoreseptörlerde gelişen yan etkiler ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmesinin de sildenafil kullanım dozunun önerilen doz dışında da kullanılmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidler terapötik olarak artritis, astım ve alerjik reak-

siyonlar gibi inflamatuvar hastalıkların tedavisinde sistemik olarak; cilde, buruna veya göze topikal ve intravitreal olarak kullanılabilir. Toksik retinopatiye yol açan ilaçlar içerisinde kortikosteroidler bulunmakta ve yaygın bilinen preparatlarının yanlılıkla göz içine uygulanması nedeniyle meydana gelen retinal değişikliklere yer verilmektedir. Bu retinal değişiklikler RPE atrofi, intraretinal hemorajiler, preretinal fibrozis ve retinal nekroz olarak bildirilmiştir. Histolojik çalışmalarda dış retina tabakalarında şiddetli hasar gösterilmiştir. [50,51]

Benzkonyum klorid içeren kortikosteroid preparatların kaspaz bağımsız aktive hücre ölüm mekanizmasına veya endotel hücre hasarına bağlı dış retina tabakalarında hasara yol açtığı ileri sürülmüştür. [50,51] İçerdiği prezervan maddeye bağlı toksisite gelişebileceği gibi intravitreal uygulanan prezervansız kortikosteroidlere bağlı steril inflamatuvar reaksiyon [52] ve hayvan çalışmalarında da dış retina harabiyeti bildirilmiştir.

POPPERS/ALKİL NİTRAT

Eğlence amaçlı uyuşturucu olarak kullanılan alkil nitrit veya uçucu nitrik oksit donörlerinin formlarına "Poppers" denilmektedir. Poppers kullanımına bağlı gelişen görsel semptomlar uyuşturucu kullanımından hemen veya saatler sonra başlar ve çoğunlukla iki taraflı görme keskinliği kaybı, merkezi skotom, fotopsi ve fosfenlerden oluşur. [53]

Bu maddelerin inhalasyonu sonucu ortaya çıkan görsel semptomların akut, yoğun nitrik oksit salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Nitrik oksit, fotoreseptör metabolizması ve işlevinin düzenlenmesinde rol alır. Ayrıca fototransdüksiyondan sonra fotoreseptör fonksiyonunun geri kazanılması için anahtar bir enzim olan guanilat siklaz 4'ü aktive eder. Bununla birlikte, guanilat siklaz aktivasyonunun ışık duyarlılığını azalttığı tahmin edilmektedir. Böylece nitrik oksite bağlı artan fotosensitivitenin fotik hasara benzer etki oluşturabileceği öne sürülmüştür. [54] Bir diğer olası mekanizma olarak nitrik oksitin potent vazodilatatör etkisiyle oküler perfüzyon basıncındaki akut etkisinden dolayı retinal hasara neden olabileceği bildirilmiştir. [55] Ancak patogenezi ve tedavisi henüz netlik kazanmamıştır.

Poppers kullanımına bağlı gelişen makulopati sıklıkla sarı foveal lezyon olarak fundoskopik muayenede izlenirken en sık OKT bulgusu genellikle iki taraflı subfoveal iç segment/dış segment (IS/OS) bandında bozulma veya kayıptır. [56] Ayrıca Hui ve ark. vitelliform benzeri lezyonların ve mikrohollerin poppers ilişkili foveal toksisiteyle ilgili olabileceğini bildirmişlerdir. [57] Vitelliform benzeri lezyonların kronik poppers kullanıcılarında daha sık görüldüğü ve kullanımının bırakılmasına rağmen birçok olguda düzelme olmadığı tespit edilmiştir. [58]

Poppers kullanımına bağlı oluşan toksisitenin makulada sınırlı kalmadığı ERG'de skotopik ve fotopik cevaplarda azalma olduğu olgular da bildirilmiştir. Bu nedenle poppers makulopatisi yerine poppers retinopatisi kullanımı da önerilmiştir. [55,59]

Poppers kullanımı sonrası görsel prognoz ile ilgili sonuçlar çelişkilidir; tam iyileşmenin sağlandığı [60,61] ve IS/OS bandında geri dönüşsüz hasarın [53] bildirildiği olgu serileri bulunmaktadır. Bilinen tedavisi yoktur.

Hasta geçmişi özellikle sorgulanmadığında kolaylıkla gözden kaçabileceği için poppers kullanımının görme kaybına sebep olabileceği akılda tutulmalıdır ve OKT'deki bulgulara eşlik eden ani görme azlığında poppers kullanımı özellikle sorgulanmalıdır.

SİSPLATİN

Sisplatin, 1978'de antineoplastik ilaç olarak onayından son-

ra sıklıkla solid tümörler, metastaz ve primeri belli olmayan küçük hücreli kanser türlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. [62] Sisplatin kullanımına bağlı retina dış pleksiform tabakada bölünme [63], retinopati [64] ve subfoveal seröz dekolman [65], pigmenter değişikliklere bağlı lokalize RPE hasarı şeklinde makulopati, kon disfonksiyonu sonucu değişmiş renk algısı, arka kutupta atılmış pamuk benzeri lezyonlar ve intraretinal kanamalar gibi hafif retinal iskemik değişiklikler [64] bildirilmiştir. Bildirilen toksisiteyi açıklayacak mekanizma henüz netlik kazanmamıştır.

Sisplatin'e bağlı yan etkiler nadir olarak bildirilmiştir ancak sisplatin kullanımı kesildikten sonra retinal bulgulardaki değişikliklerle ilgili sonuçlar farklılık gösterse de toksisite doz bağımlıdır ve yüksek dozlarda retinal toksisite kalıcıdır. [63,66]

KARMUSTİN

Karmustin (BCNU) nitrozürel grubundan sıklıkla malign gliom ve metastatik meme kanseri tedavisinde kullanılan bir alkilleyici ajandır. Karmustin kullanımı sonrası doz bağımlı görme kaybı, derinlik his kaybı bildirilen semptomlar arasındadır. RPE hasarı ve fotoreseptör hasarı geliştiğini bildiren yayınlarda sinir lif tabakasında infarktlara bağlı atılmış pamuk benzeri odaklar, intraretinal hemorajiler, makulada eksudasyon ve disk ödeminin eşlik ettiği optik nöropatinin retinal vaskulit ve/veya tıkanıklığa bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Arteriyel oklüzyon, vaskulit ve papillit; malign gliom tedavisi için intraarteriyel sadece karmustin veya sisplatin ile birlikte kullanılan hastaların yaklaşık %65'inde bildirilmiştir. [67] Ayrıca RPE atrofi ve kümelenmesini içeren pigmenter değişiklikler de bildirilen retina bulgularındandır. [68]

Oftalmik arterin proksimalinde karotis arterden yapılan intraarteriyel uygulamalardan sonra ciddi vazooklüzyon hasar, rodlarda belirgin olmak üzere fotoreseptör hasarına bağlı görme kayıpları bildirilmiştir. [68,69] Fundus değişikliklerinin tedaviden yaklaşık altı hafta sonra ortaya çıktığı ve görme kaybının sıklıkla ilerleyici olduğu gösterilmiştir. Bilinen bir tedavisi yoktur. [64,67]

Ayrıca karmustin proliferatif vitreoretinopati tedavisinde deneysel olarak silikon yağı içerisinde intravitreal olarak kullanılmıştır. Düşük dozlarda bile fotoreseptör dış segment hasarı ve retina katlarında düzensizlik yaptığı gösterilmiştir. [70,71]

SONUÇ

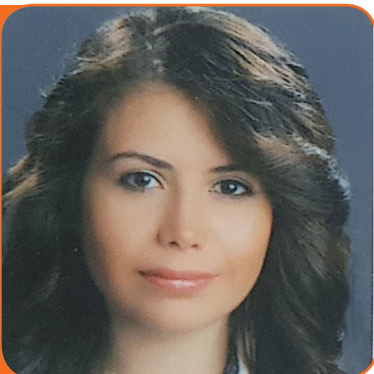
Sonuç olarak birçok sistemik ilaç klinik kullanımda olmasına rağmen bunların çok azında retinal değişiklikler ve/veya toksisite görülmektedir. Retinal toksisite standart dozlarda, aşırı dozlarda veya önerilmeyen endikasyonlar için kullanıldığında da meydana gelebilmektedir. Yeni birçok ilacın her geçen gün kullanıma girmesi göz önünde bulundurulduğunda hasta semptom ve/veya klinik bulgularının kullanılan ilaçlarla ilişkili olabileceği akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Mecklenburg L, Schraermeyer U. An overview on the toxic morphological changes in the retinal pigment epithelium after systemic compound administration. Toxicologic pathology. 2007; 35(2), 252-267.
2. Whitcup SM, Butler KM, Pizzo PA, Nussenblatt RB. Retinal lesions in children treated with dideoxyinosine. N Engl J Med. 1992; 326(18):1226-7.
3. Whitcup SM, Butler KM, Caruso R, De Smet MD, Rubin B, Husson RN, et al.. Retinal toxicity in human immunodeficiency virus-infected children treated with 2',3'-dideoxyinosine. Am J Ophthalmol. 1992; 113(1):1-7.

4. Nguyen BY, Shay LE, Wyvill KM, et al. A pilot study of sequential therapy with zidovudine plus acyclovir, dideoxyinosine and dideoxycytidine in patients with severe human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1993;168(4):810–817.
5. Cobo J, Ruiz MF, Figueroa MS, Antela A, Quereda C, Perez Elias MJ et al. Retinal toxicity associated with didanosine in HIV-infected adults. *AIDS* 1996;10(11):1297–1300.
6. Fernando AI, Anderson OA, Holder GE, Mitchell SM. Didanosine-induced retinopathy in adults can be reversible. *Eye (Lond)* 2006;20(12):1435–1437.
7. Gabrielian A, MacCumber MM, Kukuyev A, Mitsuyasu R, Holland GN, Sarraf D. Didanosine associated retinal toxicity in adults infected with human immunodeficiency virus. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(2):255–259.
8. Haug SJ, Wong RW, Day S, Choudhry N, Sneed S, Prasad P. Didanosine retinal toxicity. *Retina* 2016;36(Suppl 1):S159–S167.
9. Pinto R, Lino S, Nogueira V, Fonseca A, Ornelas C. A woman with didanosine retinopathy and non-cirrhotic portal hypertension. *Int J STD AIDS* 2013;24(3):247–249.
10. Whitcup SM, Dastgheib K, Nussenblatt RB, Walton RC, Pizzo PA, Chan CC. A clinicopathologic report of the retinal lesions associated with didanosine. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1594–1598.
11. Faure C, Chassery M, Ores R, Audo I. Didanosine-induced Retinopathy: New Insights with Long-term Follow-up. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;1-8.
12. Shifera AS, Singh M. Multimodal Imaging in Didanosine Retinopathy. *Retin Cases Brief Rep.* 2021;15(3):234-238
13. Hu X, Calton MA, Tang S, Vollrath D. Depletion of mitochondrial DNA in differentiated retinal pigment epithelial cells. *Sci Rep.* 2019; 9(1):15355. 10.
14. Hammer A, Borruat F-X. Case Report: Multimodal Imaging of Toxic Retinopathies Related to Human Immunodeficiency Virus Antiretroviral Therapies: Maculopathy vs. Peripheral Retinopathy. Report of Two Cases and Review of the Literature. *Front Neurol.* 2021; 12: 663297.
15. Stjepanovic, N, Velazquez-Martin, JP, Bedard PL. Ocular toxicities of MEK inhibitors and other targeted therapies. *Annals of Oncology.* 2016;27(6), 998-1005.
16. McCannel TA, Chmielowski B, Finn RS, Goldman J, Ribas A, Wainberg ZA et al. Bilateral subfoveal neurosensory retinal detachment associated with MEK inhibitor use for metastatic cancer. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(8):1005–1009. 39.
17. Francis JH, Habib LA, Abramson DH, Yannuzzi LA, Heinemann M, Gounder MM et al. Clinical and morphologic characteristics of MEK inhibitor-associated retinopathy: differences from central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2017;124(12):1788–1798.
18. Mendez-Martinez S, Calvo P, Ruiz-Moreno O, Baron NP, Bueno JL, Ruiz MRG et al. Ocular adverse events associated with MEK inhibitors Review. *Retina* 2019; 39(8):1435-1450.
19. Niro A, Strippoli S, Alessio G, Sborgia L, Recchimirzo N, Guida M. Ocular toxicity in metastatic melanoma patients treated with mitogen-activated protein kinase inhibitors: a case series. *Am J Ophthalmol* 2015;160(5):959–967.
20. Urner-Bloch U, Urner M, Jaberg-Bentele N, Frauchiger AL, Dummer R, Goldinger SM. MEK inhibitor-associated retinopathy (MEKAR) in metastatic melanoma: long-term ophthalmic effects. *Eur J Cancer* 2016;65: 130–138.
21. Amaral T, Nouri N, Garbe C. The safety and efficacy of cobimetinib for the treatment of BRAF V600E or V600K melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2016;16(7):705–715.
22. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014;371(20):1867–1876.
23. van der Noll R, Leijen S, Neuteboom GH, Beijnen JH, Schellens JHM. Effect of inhibition of the FGFR-MAPK signaling pathway on the development of ocular toxicities. *Cancer Treat Rev* 2013; 39(6): 664- 672.
24. National_Cancer_Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0. NCI, NIH, DHHS. May 29, 2009 NIH publication # 09-7473.
25. Marmor MF, Kessler R. Sildenafil and Ophthalmology. *Survey of Ophthalmology.* 1999;44(2):153-162.
26. Foresta C, Caretta N, Zuccarello D, Poletti A, Biagioli A, Caretti L, Galan A. Expression of the PDE5 enzyme on human retinal tissue: New aspects of PDE5 inhibitors ocular side effects. *Eye.* 2008;22(1):144–149.
27. Vinberg F, Chen J, Kefalov VJ. Regulation of calcium homeostasis in the outer segments of rod and cone photoreceptors. *Prog. Retin. Eye Res.* 2018;67:87–101.
28. Power M, Das S, Schütze K, Marigo V, Ekström P, Paquet-Durand F. Cellular mechanisms of hereditary photoreceptor degeneration – Focus on cGMP. *Prog. Retin. Eye Res.* 2020;74:100772.
29. Goldstein I, Burnett AL, Rosen RC, Park PW, Stecher VJ. The Serendipitous Story of Sildenafil: An Unexpected Oral Therapy for Erectile Dysfunction. *Sex. Med. Rev.* 2019;7(1):115–128.
30. Moschos MM, Nitoda E. Pathophysiology of visual disorders induced by phosphodiesterase inhibitors in the treatment of erectile dysfunction. *Drug Des. Devel. Ther.* 2016;10:3407–3413.
31. Dündar SO, Dayanir Y, Topaloğlu A, Dündar M, Koçak I. Effect of sildenafil on ocular hemodynamics in 3 months regular use. *Int. J. Impot. Res.* 2006;18(3):282–286.
32. McCulley TJ, Lam BL, Marmor MF, Hoffman KB, Luu JK, Feuer WJ. Acute effects of sildenafil (viagra) on blue-on-yellow and white-on-white Humphrey perimetry. *J. Neuroophthalmol.* 2000;20(4):227–228.
33. Luu JK, Chappelov AV, McCulley TJ, Marmor MF. Acute effects of sildenafil on the electroretinogram and multifocal electroretinogram. *Am J Ophthalmol.* 2001;132(3):388–394
34. Fraunfelder W. Visual Side Effects Associated with Erectile Dysfunction Agents. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(4):723–724.
35. Laties AM, Ellis PMJ. The effects of sildenafil citrate (Viagra®) on color discrimination in volunteers and patients with erectile dysfunction. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999, 40. Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting, abstract 3660.
36. Sajjad A, Weng CY. Vision loss in a patient with primary pulmonary hypertension and long-term use of sildenafil. *Retin. Cases Br. Rep.* 2017; 11(4): 325–328.
37. Rosen SM, Kaja S, De Alba F. Association of Transient Color blindness with Sildenafil and Tadalafil. *JAMA Ophthalmol.* 2019; 137(1): 117–118.
38. Matieli L, Berezovsky A, Salomão SR, Allemann N, Martins EN, Hirai FE et al. Ocular toxicity assessment of chronic sildenafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2016, 254(6): 1167–1174.
39. Jagle H, Jagle C, Serey L, et al. Visual Short-Term Effects of Viagra: Double-Blind Study in Healthy Young Subjects. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(5):842–849.
40. Food and Drug Administration Review and Evaluation of Pharmacology and Toxicology Data. Section 1.2.3.6 Pharmacology: Activities related to mechanism of action: Functional effects on

- other tissues expressing PDE5 enzyme. Retinal effects. 1998;19-21.
41. Kim HD, Chang JH, Kim YK, Ohn YH. Electrophysiologic Effects of Very High-Dose Sildenafil. JAMA Ophthalmol. 2017;135(2):165167.
 42. Yanoga F, Gentile RC, Chui TYP, Freund KB, Fell M, Dolz-Marco R et al. Sildenafil Citrate Induced Retinal Toxicity - ERG, OCT and Adaptive Optics findings. Retin Cases Brief Rep. 2018; 12(Suppl 1): S33-S40.
 43. Aliferis K, Petropoulos IK, Farpour B, Matter MA, Safran AB. Should central serous chorioretinopathy be added to the list of ocular side effects of phosphodiesterase 5 inhibitors? Ophthalmologica. 2012;227(2):85-89.
 44. Damar E, Toklu Y, Tuncel A, Balci M, Aslan Y, Simsek S et al. Does Therapeutic Dose of Sildenafil Citrate Treatment Lead to Central Serous Chorioretinopathy in Patients with Erectile Dysfunction? Am. J. Mens. Health. 2013;7(5):439-443.
 45. Coleman DJ, Lee W, Chang S, Silverman RH, Lloyd HO, Daly S et al. Treatment of Macular Degeneration with Sildenafil: Results of a Two-Year Trial. Ophthalmologica. 2018;240(1):45-54.
 46. Quiram P, Dumars S, Parwar B, Sarraf D. Viagra-associated serous macular detachment. GraefesArchClinExpOphthalmol. 2005;243(4):339-344.
 47. Metelitsina TI, Grunwald JE, Du Pont JC, Ying GS. Effect of Viagra on the foveolar choroidal circulation of AMD patients. Exp. EyeRes. 2005;81:159-164.
 48. Eltony SA, Abdelhameed SY. Effect of chronic administration of sildenafil citrate (Viagra) on the histology of the retina and optic nerve of adult male rat. Tissue Cell. 2017;49(2 Pt B): 323-335.
 49. Nivison-Smith L, Zhu Y, Whatham A, Bui BV, Fletcher EL, Acosta ML et al. Sildenafil alters retinal function in Mouse carriers of Retinitis Pigmentosa. Exp. EyeRes. 2014;128:43-56.
 50. Torriglia A, Valamenesh F, Behar-Cohen F. On the retinal toxicity of intraocular glucocorticoids. Biochem Pharmacol. 2010;80(12):1878-86.
 51. Pendergast SD, Elliott D, Machemer R. Retinal toxic effects following inadvertent intraocular injection of celestone soluspan. Arch Ophthalmol 1995;113(10): 1230-1
 52. Nelson ML, Tennant TS, Sivalingam A, Regillo CD, Belmont JB, Martidis A. Infectious and presumed noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide injection. Retina. 2003;23(5):686-691.
 53. Davies AJ, Kelly SP, Naylor SG, Bhatt PR, Mathews JP, Sahni J et al. Adverse ophthalmic reaction in poppers users: case series of "poppers maculopathy." Eye. 2012;26(11):1479-1486.
 54. Fajgenbaum MA. Is the mechanism of "poppers maculopathy" photic injury? Eye. 2013;27(12):1420-1.
 55. Vignal-Clermont C, Audo I, Sahel JA, Paques M. Poppers-associated retinal toxicity. N Engl J Med. 2010;363(16):1583-5.
 56. Gruener AM, Jeffries MA, El Housseini Z, Whitefield L. Poppers maculopathy. Lancet. 2014;384(9954):1606.
 57. Hui M, Galvin J, Chilov M, Gabrielle PH, Fung AT. Poppers Maculopathy: Long-term Follow-up and Case Series. Retin Cases Brief Rep. 2020;14(2):195-199.
 58. Van Bol LB, Kurt RA, Keane PA, Pal B, Sivaprasad S. Clinical Phenotypes of Poppers Maculopathy and Their Links to Visual and Anatomic Recovery. Ophthalmology 2017;124(9):1425-1427.
 59. Clemens CR, Alten F, Loos D, Uhlig CE, Heiduschka P, Eter N. Poppers maculopathy or retinopathy? Eye(Lond).2015;29(1):148-149.
 60. Isabelle Audo I, El Sanharawi M, Vignal-Clermont C, Villa A, Morin A, Conrath J et al. Foveal damage in habitual poppers users. Arch Ophthalmol. 2011;129(6):703-708.
 61. Pahlitzsch M, Mai C, Jousen AM, Bergholz R. Poppers maculopathy: complete restitution of macular changes in OCT after drug abstinence. Semin Ophthalmol. 2016;31(5):479-484.
 62. Dowlati A, Crosby L, Remick SC, Makkar V, Levitan N. Paclitaxel added to the cisplatin/etoposide regimen in extensive-stage small cell lung cancer -- the use of complete response rate as the primary endpoint in phase II trials. Lung Cancer. 2001;32(2):155-62.
 63. Katz BJ, Ward JH, Digre KB, Crell DJ, Mamalis N. Persistent severe visual and electroretinographic abnormalities after intravenous Cisplatin therapy. J Neuroophthalmol 2003; 23(2): 132-135.
 64. Khawly JA, Rubin P, Petros W, Jaffe GJ. Retinopathy and optic neuropathy in bone marrow transplantation for breast cancer. Ophthalmology 1996; 103(1): 87-95.
 65. Langevin S, Chang JS and Chang S. Serous retinopathy associated with Cisplatin treatment. Retin Cases Brief Rep 2019; 13(3): 211-214.
 66. Bakbak B, Gedik S, Koketir BE, Yavuzer K, Tulek B, Kanat F et al. Assessment of ocular neurotoxicity in patients treated with systemic cancer chemotherapeutics. Cutan Ocul Toxicol 2014;33(1):7-10.
 67. Miller DF, Bay JW, Lederman RJ, Purvis JD, Rogers LR, Tomsak LR. Ocular and orbital toxicity following intracarotid injection of BCNU (carmustine) and cisplatin for malignant gliomas. Ophthalmology 1985;92(3):402-6
 68. Kupersmith MJ, Seiple WH, Holopigian K, Noble K, Hiesiger E, Warren F. Maculopathy caused by intra-arterially administered cisplatin and intravenously administered carmustine. Am J Ophthalmol 1992;113(4):435-8.
 69. Kupersmith MJ, Frohman LP, Choi I S, Foo SH, Hiesiger E, Berenstein A, et al. Visual system toxicity following intraarterial chemotherapy. Neurology. 1988;38(2):284-9.



Op. Dr. İnci Elif ERBAHÇECİ TİMUR

Tıp eğitimini 2002-2009 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde, göz hastalıkları ihtisasını ise 2010-2015 yılları arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD'nde tamamladı. 2015-2019 yıllarında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde görev yaptı. 2019 yılından bu yana Ankara Şehir Hastanesi Göz Kliniği'nde çalışmaktadır. Medikal retina ve vitreoretinal cerrahi ile ilgilenmektedir. Evli ve iki çocuk annesidir.