

DERLEME REVIEW**Ganglion Hücre Tabakasına veya Optik Sinire Zarar Veren İlaçlar: Patogenez, Tanı ve Tedavi; (Kinin sülfat, Metanol, Karbon monoksit, Ritonavir, Fludarabin, Etambutol, Metotreksat, Tamoksifen)****Medications Damaging Ganglion Cell Layer or Optic Nerve: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment; (Quinine sulfate, Methanol, Carbon monoxide, Ritonavir, Fludarabine, Ethambutol, Methotrexate, Tamoxifen)**

*Hasan Öncül / ORCID No: 0000-0003-0513-6065, *Mehtap Çağlayan / ORCID No: 0000-0003-4878-824X,

*Mehmet Fuat Alakuş / ORCID No: 00000-0002-1588-7869

* Doç. Dr. S.B.Ü. Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları ABD, Diyarbakır/Türkiye

Geliş Tarihi/Received: 23.06.2022 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25.09.2022 **DOI:** 110.37783/CRJ-0338

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Hasan Öncül, Fabrika Mah. Sunrise 2 sitesi F blok no: 22 Diyarbakır/Türkiye

Tel./Phone: +90 5357624011, **E-posta/E-mail:** hasan.oncul@hotmail.com

ÖZ

Oküler sistem yoğun vaskülarizasyon ve sinir ağına sahiptir. Bu yapılar sistemik olarak uygulanan bazı ilaçların toksik etkilerine maruz kalabilirler. Ayrıca yüksek enerji ihtiyacı nedeniyle oksijen transportunu azaltarak hipoksiye neden olan bazı etkenler farklı oküler sorunların ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu yazıda sistemik olarak kullanılan bazı ilaçların ve hipoksiye neden olan bazı durumların ganglion hücre tabakasına veya optik sinire zarar veren etkilerini incelemek amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: İlaçlar, ganglion hücre tabakası, hipoksi, optik sinir, kinin sülfat, metanol, karbon monoksit, ritonavir, fludarabin, etambutol, metotreksat, tamoksifen, toksisite

ABSTRACT

The ocular system has dense vascularization and neural network. These structures may be exposed to the toxic effects of some systemically administered drugs. In addition, some factors that cause hypoxia by reducing oxygen transport due to high energy demand may cause different ocular problems. This article aimed to examine the effects of some drugs used systemically and some conditions leading to hypoxia that cause damage to the ganglion cell layer or optic nerve.

Keywords: Damage, drugs, ganglion cell layer, hypoxia, optic nerve, quinine sulfate, methanol, carbon monoxide, ritonavir, fludarabine, ethambutol, methotrexate, tamoxifen, toxicity.

Giriş**1. Kinin Sülfat İntoksikasyonu**

Kinin, antimalaryal özellikleri nedeniyle yaygın kullanılan bir alkaloiddir. Sınıf IA antiaritmik bir ajan olması yanında nokturnal bacak kramplarını azaltmada off-label olarak da kullanılır.^[1,2] Dar bir terapötik aralığa sahiptir. Toksisiteye bağlı oküler semptomların çoğu 4 g'dan yüksek kinin dozu alımı sonrası ortaya çıkarken 8 g'dan fazla alım ise ölüm ile sonuçlanabilir.^[3]

Toksisitesi sıklıkla intihar amaçlı veya kazara yüksek doz alım sonrası ortaya çıkar. Kinin toksisitesi (kininizm); bulantı, kusma, kulak çınlaması, kardiyak aritmi, trombositopeni benzeri hematolojik değişiklikler, koma ve ölüme neden olabilecek farklı spektrumdaki klinik tablolara neden olabilir. Plazma konsantrasyonu 10-15 mg/mL olduğunda oküler semptomlar ortaya çıkar. Toksisitede ilk bulgu sıklıkla ani gelişen görme kaybıdır.^[3-5] Akut dönemde ortaya çıkan ışığa yanıtsız dilate pupil varlığını ışık hissinin olmadığı görme keskinliğinde şiddetli azalma takip edebilir.

Plazma konsantrasyonu düştüğünde sistemik toksisite genellikle azalsa da oküler toksisitenin uzun süreli ve bazen kalıcı etkileri vardır.^[3,4]

Oküler kinin toksisitesine neden olan olası mekanizmalar hala tartışmalıdır. Görme kaybı klasik toksik optik nöropati olarak teorize edilmiştir. Belirti ve semptomlar retinal ve oküler iskemi ile uyumlu olmakla birlikte görme kaybı ilk geliştiğinde retinal değişikliklerin olmaması direk retinal toksisite olasılığını desteklemektedir.^[6-8] Çalışmalar, kininin voltaj kapılı potasyum kanallarını bloke edebildiğini, hücre içi inositol-trifosfat üretimini uyarabildiğini ve guanin nükleotid bağlayıcı protein (G-protein) reseptörleri aracılığıyla hücre içi yolları aktive edebildiğini göstermiştir.^[9,10] Hücre zarının uzun süreli depolarizasyonu, mitokondriyal zarın depolarizasyonuna ve mitokondriyal aracılı apoptozun uyarılmasına yol açabilir.^[11,12] Aloisi ve ark., retina hasarının, kinin fotoiyonizasyonu tarafından üretilen serbest radikallerin bir sonucu olduğunu öne sürmüştür.^[13] Ballesterio ve ark. ise kininin

vücudun başka yerlerindeki $\alpha 9\alpha 10$ nikotinik asetilkolin reseptörleri üzerinde antagonistik etkiye sahip olduğu göstermiştir.^[14] Kinin ayrıca müller hücrelerinin depolarizasyonuna ve şişmesine neden olması yanında bazı amakrin hücrelerinde bir nörotransmitter olan asetilkolini bloke eder.^[14,15] Asetilkolin blokajı, doz aşımında gözlemlenen ani total körlüğü açıklayabilir ancak kininin nihai hücre ölümüne nasıl yol açtığını açıklayamaz. Kinin toksisitesinin olası mekanizmasıyla ilgili en umut verici teori, gap junctionlar ve konneksinleri ile ilgili olanıdır. Gap junctionlar, konneksinler olarak bilinen yapısal proteinler tarafından oluşturulur ve ardışık iki hücre sitozolünü birbirine bağlayarak hücre içi elektriksel iletişime izin verir. Gastrointestinal düz kas, kalp kası ve retina hücrelerinde bulunur ve bu doku türlerinin tümü kinin toksisitesinden etkilenir. Kininin ayrıca fare ve sıçan retinalarında bulunan connexin 36 (Cx36) dahil olmak üzere spesifik konneksinleri bloke ettiği gösterilmiştir.^[16,17] Cx36 boşluk bağlantıları, retina ganglion hücreleri ve amakrin hücreleri arasındaki uyarıcı ve inhibitör internöron iletişinden sorumludur. Kininin bu bağlantılarla etkileşimi, kinin toksisitesinde görülen akut körlüğü açıklamaya yardımcı olabilir ve kininin nörotoksik etkisinin mekanizmasının daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir.^[18]

Oküler kinin toksisitesi gözlenen birçok hasta, tipik olarak, alımdan sonraki saatler içinde (10-24 saat) dilate pupil, azalmış veya ışık hissinin olmadığı görme kaybı ile hastaneye başvurur. Oftalmolojik muayenede optik disk ve fundus normal görünümündedir. Erken ve geç dönemde yapılan geniş alan FAF görüntülemesinde fotoreseptör ve RPE katmanlarında normal otofloresan gözlenir. Zehirlenme olayından günler veya haftalar sonra belirgin olan optik disk solukluğu ve retinal vasküler atenuasyon ile birlikte görme keskinliğinde değişken bir iyileşme olduğu izlenir.^[19,20] Kinin kullanımından 72 saat sonra ve geç dönemde yapılan floresein anjiyografide normal dolum süreleri ve damar yapısı gözlenmiştir. Geç dönemde (28.ayda) yapılan fundus otofloresansında ise herhangi bir retina pigment anormallliği gözlenmemiştir.^[21] Kinin toksisitesinde sıklıkla arka segment bulguları gözlenirse de ön segmentte iris patolojileri sık saptanır. İris atrofisi kinin toksisitesinde sıklıkla geç bir bulgu olarak karşımıza çıkar.^[22,23]

OCT, erken ve geç dönemde kinin toksisitesini değerlendirmede önemli ipuçları verir. Erken dönemde iç retinal katlarda ödem geç dönemde ise atrofi gözlenir, dış retinal yapılar ise korunmuştur. Conway ve ark. retina toksisitesinin nispeten sağlam fotoreseptör ve retina pigment epitel tabakaları varlığı ile iç retina-da sınırlı olduğunu ifade etmiştir. Retinal toksisitenin esas olarak iç retina üzerindeki doğrudan nörotoksik etkiye bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir.^[24] Christoforidis ve ark. ise her iki gözde retina ganglion hücrelerinin neredeyse tamamen kayıp, iç pleksiform tabakada inceltme gözlemlemiştir. Bu tür bulgular kinin toksisitesi için tipiktir, kinin toksisitesinde iç retinal atrofiye ikincil görme kaybı ile ilişkili olabileceği tezini desteklemektedir.^[21]

Kinin toksisitesinde yapılan diğer bazı oküler testler sıklıkla tanının desteklenmesine katkı sağlar. ERG de gözlenen D-dalga platoları ile birlikte elektronegatif ERG kayıtları, iç retina disfonksiyonu ile uyumlu kinin toksisitesinin karakteristiğidir. ERG'de görülen iç retina disfonksiyonu OKT'de görülen iç retina inceltmesine karşılık gelmektedir. Tüm alan ERG bulguları ise jeneralize iç retina rod ve koni sistemi disfonksiyonuna işaret eder.^[25,26] Multifokal ERG de ise merkezin (5° yarıçap) nispeten korunduğu, periferik retinadan gelen yanıtların azaldığı gözlenmiştir.^[27] Görme alanı değerlendirmelerinde ise her iki gözde sadece santral adacıkların kaldığı bilateral periferik görme alanı defekti gözlenir. Görme alanı kaybı paterni, optik sinir toksisitesinden ziyade

yaygın retinal toksisite ile daha uyumludur ve jeneralize daralma şeklindedir.^[21]

Kinin toksisitesinde erken ve geç dönemde ortaya çıkan oküler komplikasyonlara yönelik tedaviler hala çok yetersizdir. Retinal arteriolar vazodilatasyonu indükleyen ön kamara parasentezi, CO₂ inhalasyonu, oral nimodipin gibi tedavilere ilaveten 9-cis b-karoten benzeri fotoseptör ve RPE yi onarıcı birçok medikal tedavi denenmiştir. Ancak konservatif gastrik lavaj veya aktif kömür uygulaması tedavileri dışında tedaviyi destekleyen hiçbir kanıt yoktur.^[6-8] Kinin toksisitesine maruz kalan hastalarda zamanla renkli görme, görme alanı ve pupilin ışık reaksiyonunda değişen oranlarda iyileşme gözlenebilir. Ancak vakaların %27'sinde kalıcı körlük meydana gelebileceği tespit edilmiştir.^[20]

Kinin toksisitesi, toksik optik nöropatinin nadir bir nedenidir. Toksik nöropatiler, nutrisyonel toksik nöropatiler, infeksiyöz inflamatuvar nöropatiler ile ayrımı iyi yapılmalı, bilateral simetrik optik nöropatisi olan tüm hastaların ayrıntılı tanısında mutlaka akıldan tutulmalıdır.

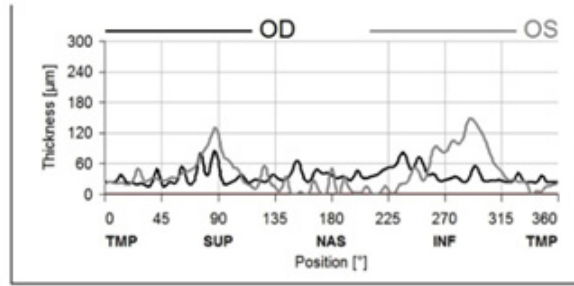
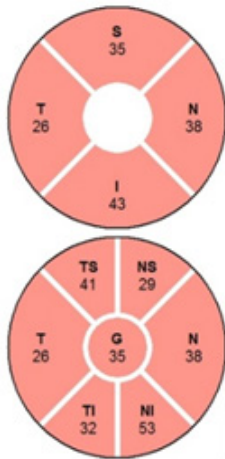
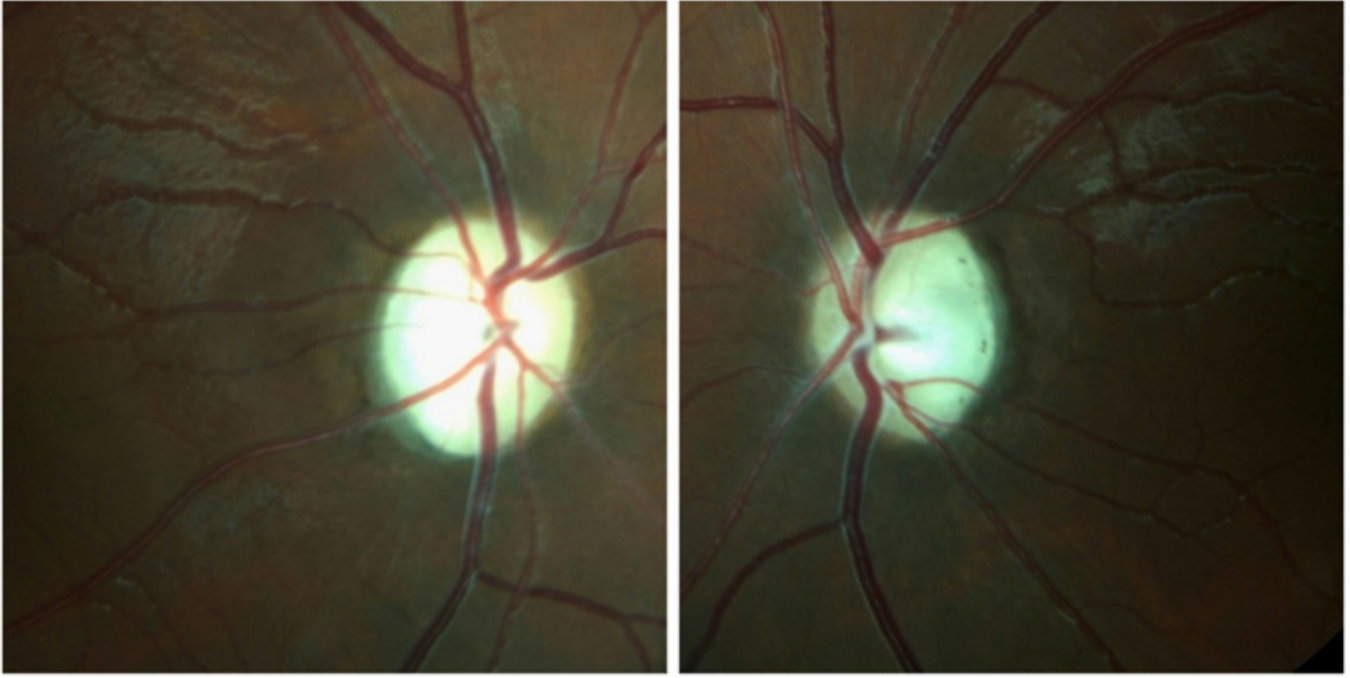
2. Metanol İntoksikasyonu

En basit yapıli alkol olarak bilinen metanol, renksiz ve uçucu bir sıvıdır. Sanayi ve denizcilikte kullanılan bir çözücü olmasına rağmen, sosyoekonomik düzeyi düşük veya alkol yasağı olan ülkelerde etanol ile benzer fiziksel özellikleri nedeniyle genellikle kötüye kullanım sonucu kitlesel zehirlenmelere yol açabilmektedir. Metanol intoksikasyonu sonucu gelişen metabolik asidoz merkezi sinir sistemi başta olmak üzere gastrointestinal sistem ve görme sistemine ciddi hasar vermektedir. Oküler sistemde optik sinir ve retina hasarına bağlı olarak işlevsel görme kaybı hatta körlük ortaya çıkabilmektedir.^[28,29]

Metanol toksisitesinin asıl nedeni metanolün karaciğerde alkol dehidrojenaz enzimi ile formaldehit ve formik asite dönüşümüdür.^[30] Formik asit, solunum zincirinin terminal enzimi olan sitokrom c oksidaza bağlanarak mitokondriyal oksidatif fosforilasyon sürecini inhibe eder. Bu inhibisyon sonucunda gelişen reaktif oksijen radikalleri, lipidler ve deoksiribonükleik asit hücre içi temel bileşiklere zarar verir.^[31] Retina ve optik sinir, enerji ihtiyacı oldukça yüksek dokular olup metanol toksitesine bağlı doku hasarının belirgin bir şekilde görüldüğü alanlardır. Çalışmalar 24 saatten daha uzun süre 7 mM'nin üzerinde formik asit seviyelerine sistemik maruz kalmanın olumsuz görsel sonuçlara yol açabildiğini göstermiştir.^[32]

Metanole toksik maruziyet, optik sinir, iç ve dış retina katmanlarında hasara neden olur (Resim 1). Bunun yanı sıra, diğer oküler dokularda da formik asit birikimi görülür. Yapılan çalışmalarda toksik metabolitlerin oküler dokulardaki dağılımı gösterilmiştir. Eells ve ark. sıçanları hem düşük (4-6 mM) hem de yüksek metanol konsantrasyonlarına (8-15 mM) 48 saat maruz bırakmış, intoksikasyondan 60 saat sonra, en yüksek formik asit konsantrasyonu sırasıyla vitreus, retina ve kanda tespit edilmiştir. Bununla birlikte retinada optik sinirden beş kat daha fazla oranda konsantrasyon tespit edilmiştir.^[32] Benton ve Calhoun postmortem çalışmalarında metanol zehirlenmesinde metanol birikiminin vitreusta aköz hümeden daha yüksek düzeyde olduğunu tespit etmişlerdir.^[33] Bununla birlikte Eells ve ark. metanolün dokulara dağılımının maruz kalan metanol konsantrasyonlarından bağımsız olduğunu belirtmişlerdir.^[32]

Metanol intoksikasyonu klinik olarak karşımıza iskemik optik nöropati (Me-ION) olarak çıkar. Me-ION şüphesi durumunda tanı, ayrıntılı bir anamnez, detaylı oftalmolojik muayene ve laboratuvar testleri ile konulur.^[34]

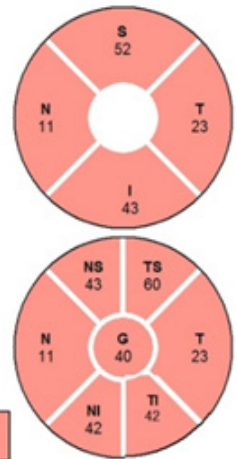


Classification OD

Outside Normal Limits

Classification OS

Outside Normal Limits



Resim 1 Metanol intoksikasyonu sonrası bilateral optik atrofi gelişen bir hastaya ait renkli fundus fotoğrafı ve retina sinir lifi analizi görüntüsü (Dr. Mehmet Çıtırık arşivinden)

Tanıda en önemli aşama metanol içeren kimyasal maddelerle temas veya tüketim öyküsüdür. Genellikle akut maruziyet sonrası her iki gözde, simetrik ve çoğunlukla şiddetli bir seyir gösteren Me-ION bulguları ortaya çıkar. [34] Olgular genellikle intoksikasyonun şiddetine göre; en sık göz küresinin arkasında göz ağrısı, fotofobi ve görme bozukluklarından (hafif bir azalmadan total görme kaybına kadar) şikayet eder. [35,36] Oftalmolojik muayenede gözde kızarıklık, azalmış ışık refleksi, bozulmuş kontrast duyarlılık, diskromatopsi, bulanık görme, diplopi, periferik görme alanı defekti ve daha nadiren sakkadik göz hareketleri görülebilir. [37-39] Fundus muayenesinde genellikle intoksikasyondan 6-24 saat sonra iki taraflı optik diskte hiperemi ve ödem ortaya çıkar. [34,40,41] Geç dönemde (10-60. gün) ise genellikle majör retinal vasküler arklar boyunca retinal ödem gözlenir. [33,37] Resim 1'de metanol intoksikasyonunun geç döneminde bilateral optik atrofi gelişmiş bir hastanın OCT görüntüleri gösterilmiştir.

Görüntüleme yöntemleri tanıdan daha çok klinik seyir açısından kıymetlidir. Akut fazda, peripapiller OCT de lokalize RSLT ödemi ve buna eşlik eden intraretinal sıvı varlığı görülebilir. [42] Geç dönemde ise, optik disk OCT sinde progressif seyreden RSLT incelmeleri gözlenir. [43-46] Maküler OCT değişiklikleri akut fazda önemli yapısal değişiklikler görünmediği için pek etkilenmezken geç dönemde (genellikle zehirlenmeden 2-3 ay sonra) oluşan foveal kistler sonucu retinal gangliyon hücre kaybı OCT de maküler atrofi şeklinde görülür. [42,43] Metanol toksisitesinde OCT taramalarında fotoreseptör tabaka ise tamamen normal görünür. [44] Floresein anjiyografi akut dönemde peripapiller alanda geç sızıntı ile hiperfloresans; geç dönemde ise retina ödemi mevcut ise bu bölgede geç hipofloresans ile karakterizedir. [42] ERG ve VEP gibi elektrofizyolojik testler ise hasarın boyutunu göstermede diğer yardımcı yöntemlerdir. [32,42,44,45,47]

Metanol intoksikasyonunda erken tedavi hastanın hayatta kal-

masını sağladığı gibi görsel fonksiyonun prognozunda da önemli rol oynar. ^[48] Sistemik tedavisi üç ana hedefe yöneliktir. Birincisi, metabolik asidozun sınırlandırılması, ikincisi metanolün toksik metabolitlerine dönüşmesini engellemek için karaciğer metabolizmasının inhibe edilmesi ve üçüncüsü, bu bileşiklerin vücuttan atılmasını sağlamaktır. ^[28,34] Bu üç adım metanolün göz dokuları da dahil olmak üzere tüm dokular üzerindeki toksik etkilerini en aza indirmek için şarttır. Metabolik asidozun düzeltilmesinde, hemodiyaliz ve intravenöz bikarbonat uygulaması esastır. ^[34] Hemodiyaliz, metanol ve formik asidin vücuttan hızla uzaklaştırılmasını sağlarken, intravenöz bikarbonat uygulaması ile pH düzeyi artırılarak asidoz kontrol altına alınmaya çalışılır. Fomepizol veya etanol uygulaması gibi yöntemler ile metanolün toksik metabolitlerinin oluşumu engellenir. Her iki antidotta karaciğerde alkol dehidrogenazı inhibe ederek etki gösterir. Tüm bunların yanı sıra metanol kaynaklı optik sinir hasarının ilk aşaması patofizyolojik olarak optik nörite benzediği için glukokortikosteroidlerin faydalı olabileceğini bildiren raporlar mevcuttur. ^[49,50] Me-ION tedavisinde, glukokortikosteroidler genellikle art arda 3-4 gün boyunca günlük 1 g metilprednizolon dozunda intravenöz olarak uygulanır, ardından vücut kg başına 1 miligram dozunda oral prednizolon şeklinde devam edilir. ^[33,51,52] Yine son yıllarda eritropoietin kullanımı glial hücreler üzerinde nöroprotektif, antiinflamatuvar, antiapoptotik ve antioksidan etkilerin yanı sıra hasarlı dokuya kan akışını arttırması nedeni ile Me-ION tedavisinde umut verici bir terapötik yöntem olarak kabul edilmektedir. ^[53,54]

3. Karbon Monoksit İntoksikasyonu

Karbon monoksit (CO) zehirlenmesi gözlerle ilgili toksik ölümlerin en sık sebebidir. Zehirlenme sonucunda olguların yarısından fazlası akut dönemde miyokard ve beyin hasarına bağlı hayatını kaybetmektedir. Bunun nedeni her iki dokunun hipoksiye oldukça duyarlı olmalarıdır. Oküler sisteminin en önemli yapısal elemanları olan optik sinir ve retina hipoksiye karşı oldukça hassastır ve sıklıkla CO toksisitesine maruz kalırlar. ^[55]

CO zehirlenmesi sonrası ortaya çıkan görme bozukluklarının patogeneğinde primer olarak CO zehirlenmesinden sonra ortaya çıkan hipoksi sorumludur. Hipoksi sonrası tüm vücutta ATP sentezinin bozulması ile hücre stabilizasyonundan sorumlu Na⁺/K⁺ ATP az pompası işlevsiz kalır. ^[56] Hücre içinde kalan Na⁺ hücre içinde su tutulmasına ve dolayısı ile tüm dokularda ödeme neden olur. Beynin oksipital lobu dahil optik sinire kadar tüm görsel yol da bu ödemden nasibini alır. ^[57] Şiddetli hipoksi ayrıca serebral vazospazma ve ardından sürekli vazodilatasyona neden olur. Bununla birlikte hipoksi sonucu ortaya çıkan asit metabolitleri vasküler geçirgenliğin artmasına neden olur. Tüm bunların sonucunda beyin dokusunda interstisyel ödem ve intrakraniyal basınç artışı ortaya çıkar. Bu basınç artışı da retinal ven basıncının yükselmesine ve optik sinir boyunca aksoplazmik taşımanın gecikmesine ve nihayetinde pasif hiperemiye ve optik papilla ödeme yol açar. ^[57] Retinal damarlarda hipoksi sonrası şiddetli iskemi sonucu ortaya çıkan endotel hücre hasarı trombosit adezyonu ve agregasyonunun artmasına ve çok sayıda vazoaktif maddenin salınımına yol açar. ^[58] CO zehirlenmesinden sonra ortaya çıkan retina hipoksisi ise retinal vasküler endotel geçirgenliğinin artmasına, retina ödeminin şiddetlenmesine ve hatta retinal kanamaya neden olabilir. ^[59] Ayrıca hipoksiye bağlı lökositlerin aracılık ettiği aşırı oksidatif stres çok sayıda serbest oksijen radikallerinin birikmesine neden olabilir ve bu durum görsel yoldaki nöronların apoptozunu şiddetlendirebilir. ^[60]

Tanı esas olarak anamnez ve klinik bulgulara dayanır. Labo-

ratuar testleri ise daha çok yardımcı testleridir. CO zehirlenmesi sonrası klinik olarak en sık semptom görme bozukluğudur. Özellikle ciddi zehirlenme hastalarında körlük görülebilir. ^[61,62] Literatürde akut CO zehirlenmesini takiben bir dizi serebral kortikal körlük vakaları rapor edilmiştir. ^[63-67] Bunun yanı sıra optik nevrit veya vasküler retinopatiye sekonder de görme kaybı gelişebilir. Oftalmolojik muayene sırasında optik sinir başında ödem, vasküler kıvrımlanmada artış, retinada yaygın ya da lokalize ödem, kistoid maküler ödem ve vasküler retinopati (segmental dolum, retinal arter darlığı veya tıkanıklığı, ven embolisi, kanama ve periferik eksüdasyon) bulguları görülebilir. ^[58] Serebral kortikal körlük gelişen olgularda; manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi ve bölgesel kan akışının incelendiği tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi kullanılarak yapılan araştırmalarda oksipital bölgede yaralanma, yaygın beyaz cevher lezyonları ve serebral iskemi belirlenmiştir. ^[65-67] Görsel uyarılmış potansiyel (VEP) çalışmaları ise CO zehirlenmesinden sonra hem flash and hem pattern VEP'de gecikmeler olduğunu göstermiştir. ^[65,66-68]

CO zehirlenmesinde hiperbarik oksijen tedavisi en etkili tedavi olarak kabul edilmiştir. Bu tedavi hastaların kanındaki COHb konsantrasyonunu hızla azaltabilir, sistemik hipoksiyi hafifletebilir ve doku oksijeninin içeriğini hızla iyileştirebilir. ^[58] Özellikle beyindeki oksipital bölge hasarının onarımında önemli bir rol oynar. Yine de CO zehirlenmesinin neden olduğu sinir hücrelerinin apoptozu geri dönüşümsüz olduğu için akut CO zehirlenmesinin neden olduğu görme bozukluğunun, CO'nun in vivo deşarjı veya kandaki COHb konsantrasyonunun hızlı düşüşü ile bile tamamen ortadan kalkmayacağını ve prognozun kötü olduğu unutulmamalıdır. ^[58] Kanıtlanmış bir tedavi olmamakla birlikte, Simmons ve Good, CO zehirlenmesinin bütün ambliopisindeki benzer bir etyolojik mekanizmaya sahip olduğunu ve toksik bir nöropatiye neden olduğu için, CO zehirlenmesi sonrası ortaya çıkan optik nöropatinin en azından kısmen geri dönüşümlü olabileceğini ve bu nedenle, bütün ambliopisi vakalarında olduğu gibi, hidroksikobalamin ile tedaviden fayda görebileceğini iddia etmişlerdir. ^[69]

4. Ritonavir İntoksikasyonu

Ritonavir, virüs proteinlerinin matürasyonunu inhibe eden güçlü bir antiretroviral ajandır. ^[70] Sıklıkla human immunodeficiency virus (HIV)'in neden olduğu immun yetmezlik sendromunun tedavisinde kullanılmaktadır. Bir HIV-1 proteaz inhibitörü olarak viral poliprotein öncüllerinin olgun ve fonksiyonel proteinlere ayrılma sürecini önler, yeni viral partiküllerin üretimini kesintiye uğratar. Başlıca yan etkileri hepatotoksisite, sindirim fonksiyon bozuklukları, lipohipertrofi sendromu ve sitokrom inhibisyonuna bağlı ilaç etkileşimidir. ^[71,72]

Ritonavirin neden olduğu retinal toksisiteyi ilk olarak Roe ve ark. HIV tanılı uzun süreli ritonavir kullanan 3 olguda tespit etmişlerdir. ^[73] Literatürde maküler atrofi, intraretinal kistler, maküler telenjektazi ve retinitis pigmentosa benzeri duruma kadar değişen heterojen fenotiplerle karakterize retinopati vakaları bildirilmiştir. Elektron mikroskopide retinada fosfolipidozların neden olduğu amorf granüler inklüzyon cisimcikleri, retinal dejenerasyonlar ve retinal hipertrofi gözlenmiştir. ^[73,74] Vadlapatla ve ark. ise ritonavirin RPE hücreleri üzerinde toksik bir etkiye sahip olmamasına rağmen, maküler toksisite ilişkili olabileceği ifade etmiştir. ^[75]

Ritonavire bağlı makülopati çok nadir olmasına rağmen, bu makülopatinin doğal seyri kristaloid birikimler, RPE dejenerasyonu, dejeneratif kistik birikimler ve son evrede yaygın atrofiden oluşmaktadır. İlaça maruz kalma süresinin yanı sıra, retina ha-

sarının derecesini belirleyen bir diğer olası faktör de serum konsantrasyonudur. Bu duruma, Tu ve ark. ve Pinto ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda dikkat çekilmiştir. Araştırmacılar, ritonavir kullanan hastalardaki karaciğer lezyonlarının, bileşiğin serum konsantrasyonunu artıracağını ve alevlenmenin yanı sıra retina hasarı olasılığını artıracağını ifade etmiştir. Bununla birlikte, karaciğer hasarı ile retinotoksitesite arasında bir ilişki kurulmamıştır. [76,77] Mesquita ve ark. ritonavire bağlı makülopati gelişen olguda hasta ilacı kullanırken aktif toksisite ile ilişkili olabilecek durumu hiperotofloresanli maküler alan olarak göstermişlerdir. [78] Faure ve ark. ise ritonavirin RPE hücreleri üzerinde toksik bir etkiye sahip olmamasına rağmen, maküler toksisitesinin bir nörotrofik faktör olan VEGF'nin tükenmesi ile ilişkili olabileceğini savunmuşlardır. [79]

Retinada ritovarin toksisitesi; maküla ve retinada intraretinal kistler ve retina pigment epitel atrofisi şeklinde görülür. Fundus muayenesinde, yamalı tarzda hipopigmente alanlar gözlenebilir. Fundus otofloresan görüntülemeye maküler bölgede, RPE ve kor-yokapillariste belirgin hipootofloresans alanları görülür. OCT'de ise daralmış foveal kontur, fotoreseptörlerin düzensiz maküler dış segmentleri, interdijitasyon ve elipsoid bölgeler, perifoveal alanda dış nükleer tabakayı ve dış limitan membranı etkileyen hiperreflektiflik alanları ve alta yatan koroiditi gizleyen optik gölgeleme ile atrofik RPE/Bruch kompleksinin subfoveal düzensiz hiperreflektifliği görülebilmektedir. [80] Indosiyenin yeşili anjiyografide, atrofik alanlara denk gelen yerlerde makulada hipofloresan lezyonlar ile koroidal damarlarda belirginleşme gözlenir. Tam alan elektroretinogramda artan bir titreme gecikmesi ile ilişkili olarak orta derecede bir koni-rod işlev bozukluğu, görme alanında ise santral skotom tespit edilmiştir. [81]

Ritonavir kullanan hastalarda 6 ayda bir periyodik oftalmolojik muayene gereklidir. HIV retinopatisi, fırsatçı enfeksiyonlar ve olağandışı malignite olası komplikasyonlar arasında iken, ilaç toksisitesi ayrı potansiyel bir sorun olarak akla gelmelidir. Gerçekten de HIV hastaları, ilişkili retinopatilerin rapor edildiği klofazamin, zidovudin, didanozin veya ritonavir gibi birden fazla ilaca maruz kalma eğilimindedir. Bununla birlikte, ritonavir 20 yıldan uzun süredir reçete edildiği halde ilaca bağlı retinal toksisite ile ilgili çok az sayıda vaka bildirilmiştir. Retinopati gelişiminde doza bağımlı toksisiteden ziyade, karaciğerdeki ilaç klirensi ile ilgili enzimleri kodlayan genler veya başka bir yerde bulunan proteinler üzerindeki polimorfizmlerin, toksisiteye yakınlıkta olası bir faktör olabileceği düşünülmektedir. [82]

Klinisyenler ritonavir kullanan hastaların takiplerinde retinopati gelişimini takip için OCT, görme alanı, fundus otofloresans ve elektrodiagnostik testlerden faydalabilirler.

5. Fludarabin İntoksikasyonu

Fludarabin fosfat, hematolojik malignitelerin tedavisi, kök hücre transplantasyonu, immunsupresyon ve bazı kanser türlerinin tedavisinde kullanılan antitümör aktivitesine sahip bir nükleozid analogudur. Etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, DNA sentezini ve onarımını inhibe ettiği, hücre içi nikotinamid adenin dinükleotit havuzlarını tükettiği bilinmektedir. [83]

Dozdan bağımsız olarak fludarabin alan hastaların neredeyse yarısında miyelosupresif toksisite gelişse de, fludarabinin kullanımındaki kritik sorun nörotoksitesidir. Akut lösemi tedavisi için yüksek fludarabin alan hastaların %18'inde gözlenen ensefalopati, koma ve ölüme yol açan tablolar şiddetli nörotoksitesite ile ilişkilendirilmiştir. [84-87] Nörolojik toksisite gelişimi (son tedaviden 21-60 gün sonra) ilerleyici dejeneratif klinik seyir ile karakterizedir. [88]

Spriggs ve ark. nüks etmiş akut lösemili 11 hastanın üçünde nörotoksitesite, ikisinde körlük, ensefalopati ve koma ile karakterize ciddi bir nörotoksitesite sendromu bildirmişler. Görme kusurları, en sık görülen semptom olarak gözlenmiştir. [86] En çarpıcı bulgular serebral beyaz cevherde tespit edilmiş; vakuolizasyon, çok sayıda PAS pozitif makrofaj ile miyelin kaybı ve sferoid oluşumu ile aksonal şişme ile karakterize yaygın, nekrotizan bir lökoensefalopati izlenmiştir. [86] Postmortem otopside, oksipital ve parietal loblarda yüksek oranda nekroz ortaya çıkarırken, ön ve temporal loblar daha az etkilenmiş olarak izlenmiştir. Bu gözlemler, toksisite mekanizmasının, beynin en büyük metabolik aktiviteye sahip bölgelerinde oligodendroglial veya aksonal fonksiyonun bozulması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. [86]

Fludarabinin neden olduğu spesifik oküler toksisite seyrek olmakla birlikte çeşitli vaka sunumları şeklinde rapor edilmiştir. Oküler bulgular görme keskinliğinde değişiklikler, halüsinasyonlar, görme alanı defektleri, optik nörit, papillit ve kortikal körlük gibi geniş bir spektrumda gözlenmiştir. Fludarabin alan olgularda ön segment ve arka segment birçok patoloji tanımlanmış, varicella zoster virüsünün reaktivasyonu şeklinde sekonder fırsatçı enfeksiyonlar bildirilmiştir. [85]

Fludarabin toksisitesinde oküler duyarlılık, yüksek doz fludarabin tedavisi ile ilişkili değildir. Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından değerlendirilen hastalar, bugüne kadar ki en büyük klinik araştırmadır. Bu çalışmaya çok fazla sayıda hasta dahil edilmiş ve daha önce yayınlanmış tüm çalışmalardan daha uzun süreli takip edilmiştir. Bu çalışmada, hastaların %1 inde subtotal görme kaybı ve %0.3' ünde ise körlük geliştiği tespit edilmiştir. [85]

Chun ve ark. yüksek doz fludarabin alan 13 hastadan 11'inde oküler toksisite gözlemlemiştir. 8 hastada tam görme kaybı, ikisinde kortikal körlük ve 1 hastada bulanık görme rapor etmiştir. [85] Che ve ark. ise ön üveit, vitrit, retinal vaskülit ve periferik retinal nekrotik lezyonlarla birlikte ilerleyici bilateral görme kaybı gelişen iki hastayı tanımlamışlar. [89] Bishop ve ark. fludarabin sonrası oküler toksisite gelişen iki olgu tanımlamışlar olguların birinin oküler otopside optik sinirde kavernöz atrofi, retinal ödem ve hemoraji, ganglion hücre kaybı ve bipolar hücrelerde parsiyel kayıp izlemiştir. [87]

Klinisyenler, konvansiyonel dozlarda bile fludarabin ile tedavi edilen hastalarda birkaç hafta içinde gelişen ani görme kaybında fludarabin toksisitesi olasılığını düşünmelidir. Toksisiteden şüphelenildiğinde mutlaka ilaç kesilmeli, ERG ve kranial MR ile olgular nörotoksitesite açısından araştırılmalıdır. İnsidans düşük olmakla birlikte nörolojik bozulmayı durduracak bilinen bir tedavi maalesef yoktur.

6. Diğer İlaçlar

a. Etambutol

Etambutol, tüberkülozun birinci basamak tedavisinde kullanılan bir ilaç olup oküler sistemde bazı yan etkilere neden olabilir. [90] Etambutol kaynaklı optik nöropati, ağrısız görme kaybı ve görme alanında çekosantral skotomlar şeklinde bulgu veren, şiddeti doza bağlı ortaya çıkan bir komplikasyondur. Toksisite genellikle tedavinin kesilmesi sonrası geri dönüşümlüdür. [91] Ancak görmede kalıcı hasara neden olabileceğine dair birkaç rapor vardır. [92,93] Farklı çalışmalarda etambutol kullananlarda optik nöropati insidansının %1'e yakın oranda olduğu rapor edilmiştir. [94,95] Bu sebeple etambutol kullanan hastaların olası oküler komplikasyonlar açısından yakın takibi gereklidir.

b. Metotreksat

Metotreksat, purin ve pirimidin biyosentezinde önemli bir enzim olan dihidrofolat redüktazı inhibe eder. Metotreksatın hem anti-inflamatuvar etkinliği hem de toksisitesi karmaşıktır ve kısmen antifolat özellikleriyle ilişkilidir. [96,97] Folat eksikliği, fetal anormallikler ve nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere çok çeşitli patolojilere yol açabilir. [98,99] Folat metabolizmasındaki sorunlar, son ortak yolun mitokondriyal disfonksiyon olduğu bilinmeyen bir mekanizma ile geri dönüşümlü optik nöropatiye neden olabilir. [100] Metotreksat tedavisi sırasında ağrısız görme kaybı gelişen herhangi bir hastada, özellikle folat desteği sağlanmıyorsa toksik optik nöropatiden şüphelenilmelidir. Böyle bir durumda metotreksatın kesilmesi düşünülmeli ve folat takviyesine başlanmalıdır.

c. Tamoksifen

Tamoksifen, selektif östrojen reseptör modülatörüdür ve östrojen reseptörü pozitif meme kanseri hastalarında meme kanseri mortalitesini önemli ölçüde azaltabilir. Tamoksifen kullanımı katarakt, optik nörit, retinopati ve makülopati gibi bazı oküler toksisiteler ile ilişkilidir. [101] Bu durumların doza bağımlı olduğu ve zamanında fark edilirse geri dönüşümlü olduğu bildirilmiştir. [101-103] Tamoksifen kullanan hastalar olası oküler toksisiteler açısından dikkatle izlenmelidir.

Açıklama

Tüm yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması olmadığını bildirmektedir.

Kaynaklar

1. Song T, Chen J, Huang L, Gan W, Yin H, Jiang J, et al. Should we abandon quinine plus antibiotic for treating uncomplicated falciparum malaria? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Parasitol Res*. 2016;115 (3):903-12.
2. Saguil A, Lauters R. Quinine for leg cramps. *Am Fam Physician*. 2016;93(3):177-8.
3. Boland ME, Roper SM, Henry JA. Complications of quinine poisoning. *Lancet*. 1985;(8425):384-5.
4. Holder GE. Quinine retinopathy. In: *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision*. Cambridge, MA: MIT Press; 2006:841-2.
5. Townend BS, Sturm JW, Whyte S. Quinine associated blindness. *Aust Fam Physician*. 2004;33(8):627-8.
6. Barrett NA, Solano T. Quinine ocular toxicity: treatment of blindness using therapy for vasospasm. *Anaesth Intensive Care*. 2002;30(2):234-5.
7. Hall HN, Tatham AJ. Recovery from blindness following accidental quinine overdose. *Pract Neurol Practneurol*. 2017;17(6):469-71.
8. Guly U, Driscoll P. The management of quinine-induced blindness. *Arch Emerg Med*. 1992;9(3):317-22.
9. Cummings TA, Kinnamon SC. Apical K⁺ channels in Necturus taste cells. Modulation by intracellular factors and taste stimuli. *J Gen Physiol*. 1992;99(4):591-613.
10. Ming D, Ruiz-Avila L, Margolskee RF. Characterization and solubilization of bitter-responsive receptors that couple to gustducin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(15):8933-8.
11. Ferreira E, Oliveira CR, Pereira CM. The release of calcium from the endoplasmic reticulum induced by amyloid-beta and prion peptides activates the mitochondrial apoptotic pathway. *Neuro-*

12. Levrant J, Iwase H, Shao ZH, Vanden Hoek TL, Schumacker PT. Cell death during ischemia: relationship to mitochondrial depolarization and ROS generation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;284(2): H549-58.
13. Aloisi GG, Barbafina A, Canton M, Dall'Acqua F, Elisei F, Facciolo L, et al. Photophysical and photobiological behavior of antimalarial drugs in aqueous solutions. *Photochem Photobiol*. 2004;79(3):248-58.
14. Ballesterio JA, Plazas PV, Kracun S, Gómez-Casati ME, Taranda J, Rothlin CV, et al. Effects of quinine, quinidine, and chloroquine on $\alpha 9\alpha 10$ nicotinic cholinergic receptors. *Mol Pharmacol*. 2005;68(3):822-9.
15. Skatchkov SN, Eaton MJ, Shuba YM, Kucheryavykh YV, Derst C, Veh RW, et al. Tandem-pore domain potassium channels are functionally expressed in retinal (Müller) glial cells. *Glia*. 2006;53(3):266-76.
16. Söhl G, Güldenagel M, Traub O, Willecke K. Connexin expression in the retina. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000;32(1):138-45.
17. Hidaka S, Kato T, Miyachi E. Expression of gap junction connexin36 in adult rat retinal ganglion cells. *J Integr Neurosci*. 2002;1(1): 3-22.
18. Schubert T, Degen J, Willecke K, Hormuzdi SG, Monyer H, Weiler R. Connexin36 mediates gap junctional coupling of alpha-ganglion cells in mouse retina. *J Comp Neurol*. 2005;485(3):191-201.
19. Su D, Robson AG, Xu D, Lightman S, Sarraf D. Quinine toxicity: multimodal retinal imaging and electroretinography findings. *Retin Cases Br Rep*. 2017;11:102-6.
20. Wolf LR, Otten EJ, Spadafora MP. Cinchonism: two case reports and review of acute quinine toxicity and treatment. *The Journal of Emergency Medicine*. 1992;10(3):295-301.
21. Christoforidis J, Ricketts R, Loizos T, Chang S. Optical coherence tomography findings of quinine poisoning. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:75-80.
22. Knox DL, Palmer CA, English F. Iris atrophy after quinine amblyopia. *Arch Ophthalmol*. 1966;76(3):359-62.
23. Traill A, Patmaraj R, Zamir E. Quinine iris toxicity. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(3):430.
24. Conway BP, Tabatabay CA, Campochiaro PA, D'Amico DJ, Hanninen LA, Kenyon KR. Gentamicin toxicity in the primate retina. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(1):107-12.
25. Verdon W. Clinical electrophysiology in quinine induced retinal toxicity. *Optom Vis Sci*. 2008;85(1):17-26.
26. Sustar M, Holder GE, Kremers J, Barnes CS, Lei B, Khan NW, et al. ISCEV extended protocol for the photopic On-Off ERG. *Doc Ophthalmol*. 2018;136(3):199-206.
27. Freund PR, Wright T, Margolin EA. Toxic optic neuropathy from quinine overdose. *J neuroophthalmol*. 2020;40(2):258-61.
28. Barceloux GD, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA. American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Methanol Poisoning. *Clinical Toxicology*. 2002;40(4):415-46.
29. IPCS, Healthy and Safety Guide No:105. Methanol; World Health Organization: Geneva,1997; 105.
30. Avşar MT, Toptaş M, Demir E, Metin Ç. Methanol Intoxication in Patient due to the Chronic Usage of Alcohol and Cologne. *Bezmialem Science* 2017;5:183-5.
31. El-Din A, Gawad E, Amal EI. Effect of methanol intoxication on the function of retina of rabbit. *J Am Sci* 2011;7:491-6.
32. Eells JT, Salzmann MM, Lewandowski MF, Murray TG. Formate-induced alterations in retinal function in methanol-intoxicated rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1996;140(1):58-69.
33. Benton CD, Calhoun EP. The ocular effects of methyl alcohol

- poisoning; report of a catastrophe involving 320 persons. *Am J Ophthalmol* 1953;36(12):1677-85.
34. Sharma R, Marasini S, Sharma AK, Shrestha JK, Nepal BP. Methanol poisoning: ocular and neurological manifestations. *Optom vis Sci* 2012;89(2):178-82
 35. Kraut JA. Approach to the treatment of methanol intoxication. *Am J Kidney Dis*. 2016; 68(1):161-7
 36. Seme MT, Summerfelt P, Neitz J, Eells JT, Henry MM. Differential recovery of retinal function after mitochondrial inhibition by methanol intoxication. *Investig Ophthalmol vis Sci* 2001;42(3):834-41.
 37. Ingemansson SO. Clinical observations on ten cases of methanol poisoning with particular reference to ocular manifestations. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1984; 62(1):15-24.
 38. Sadun AA, Martone JF, Muci-Mendoza R, Reyes L, DuBois L, Silva JC, et al. Epidemic optic neuropathy in Cuba. *Eye Findings Arch Ophthalmol* 1994;112(5):691-9.
 39. Sharma M, Volpe NJ, Dreyer EB. Methanol-induced optic nerve cupping. *Arch Ophthalmol* 1999;117(2):286.
 40. Yang CS, Tsai WJ, Lirng JF. Ocular manifestations and MRI findings in a case of methanol poisoning. *Eye* 2005;19(7):806-9.
 41. Yieh FS, Chou PI. Bilateral methanol optic neuropathy after intravenous administration. *Jtoxicol Cutaneous Ocul Toxicol* 2002;21:169-74.
 42. Fujihara M, Kikuchi M, Kurimoto Y. Methanol-induced retinal toxicity patient examined by optical coherence tomography. *Jpn J Ophthalmol* 2006;50(3):239-41.
 43. Abrishami M, Khalifeh M, Shoayb M, Abrishami M. Therapeutic effects of high dose intravenous prednisolone in methanol induced toxic optic neuropathy. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011;27(3):261-3.
 44. Koehrer P, Creuzot-Garcher C, Bron AM. Methanol poisoning: two case studies of blindness in Indonesia. *Int Ophthalmol* 2011;31(6):517-24.
 45. Moschos MM, Gouliopoulos NS, Rouvas A, Ladas I. Vision loss after accidental methanol intoxication: a case report. *BMC Res Notes* 2013;20;6:479
 46. Shin YW, Uhm KB. A case of optic nerve atrophy with severe disc cupping after methanol poisoning. *Korean J Ophthalmol* 2011;25(2):146-50.
 47. Grzybowski A, Zülsdorf M, Wilhelm H, Tonagel F. Toxic optic neuropathies: an updated review. *Acta Ophthalmol* 2015;93(5):402-10.
 48. Tanrivermis Sayit A, Aslan K, Elmali M, Gungor I. Methanol-induced toxic optic neuropathy with diffusion weighted MRI findings. *Cutan Ocul Toxicol* 2016;35(4):337-40.
 49. Permaisuari N, Rahmawati NA, Nusanti S, Thamrin H. Efficacy of high-dose intravenous steroid treatment in methanol-induced optic neuropathy: a systematic review. *Int J App Pharm* 2019;11(Special Issue 6):97-100.
 50. Stunkel L, Van Stavern G. Steroid treatment of optic neuropathies. *Asia Pac J Ophthalmol* 2018;7(4):218-28.
 51. Masoud RA, Khalifa EA, Kabeel MA. The role of pulse steroid therapy in cases of methanol induced ocular toxicity. *Egypt J Forensic Sci Appl Toxicol* 2016;16(2):37-54.
 52. Sodhi PK, Goyal JL, Mehta DK. Methanol-induced optic neuropathy: treatment with intravenous high dose steroids. *Int J Clin Pract* 2001;55(9):599-602.
 53. Pakdel F, Sanjari MS, Naderi A, Pirmarzdashti N, Haghighi A, Kashkouli MB. Erythropoietin in treatment of methanol optic neuropathy. *J Neuroophthalmol* 2018;38(2):167-71
 54. Pakravan M, Esfandiari H, Sanjari N, Ghahari E. Erythropoietin as an adjunctive treatment for methanol-induced toxic optic neuropathy. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2016;42(6):633-9.
 55. Weaver LK. Clinical practice. Carbon monoxide poisoning. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(12):1217-25
 56. Li Q, Cheng Y, Bi MJ, Kang H, Qu Y, Lin H, et al. Effects of N-butylphthalide on the expressions of Nogo/NgR in rat brain tissue after carbon monoxide poisoning. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2015;39(2):953-61
 57. Qin L, Meihua C, Dadong G, Li W , Jinglin W, Xiaoyu D, et al. Efficacy of combined XingZhiYiNao granules and hyperbaric oxygen therapy for cognition and motor dysfunction in patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning. *Evidence based Complementary and Alternative Medicine*. 2017;2017:1323297.
 58. Bi WK, Wang JL, Zhou XD, Li ZK, Jiang WW, Zhang SB, et al. Clinical Characteristics of Visual Dysfunction in Carbon Monoxide Poisoning Patients. *J Ophthalmol*. 2020;22;2020:9537360.
 59. Hu H, Pan X, Wan Y, Zhang Q, Liang W. Factors affecting the prognosis of patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning. *American Journal of Emergency Medicine*. 2011;29;3;261-4.
 60. Lindblad AS, Clemons TE. Responsiveness of the National Eye Institute visual function questionnaire to progression to advanced age-related macular degeneration, vision loss, and lens opacity: AREDS report no. 14. *Archives of Ophthalmology*. 2005;123;9;1207-14
 61. Stabile JR, Weaver LK, Deru K, Price R. Delayed visual disturbances in carbon monoxide poisoning: identification and evaluation. *Undersea and Hyperbaric Medicine*. 2015;42(4);307-12.
 62. Karakurum B, Karatas M, Giray S, Tan M, Yildirim T. Partial recovery from cortical blindness following monoxide intoxication. *International Journal of Neuroscience*. 2005;115 (1):143-7
 63. Silverman IE, Galetta SL, Gray LG, Moster M, Atlas SW, Maurer, AH, et al. SPECT in patients with cortical visual loss. *J Nucl Med*. 1993;34(9):1447-51.
 64. Katafuchi Y, Nishimi T, Matsuishi T, Kimura Y, Otaki E, Yamashita Y. Cortical blindness in acute carbon monoxide poisoning. *Brain Dev* 1985;7(5):516-9.
 65. Sparr SA, Jay M, Drislane FW, Venna N. A historic case of visual agnosia revisited after 40 cases. *Brain* 1991;114(2):789-800.
 66. Vieregge P, Klosterman W, Blumm RG, Borgis KJ. Carbon monoxide poisoning: clinical, neurophysiological and brain imaging observations in acute disease and follow up. *J Neurol* 1989;236(8):478-81.
 67. Zagami AS, Lethlean AK, Mellick R. Delayed neurological deterioration following carbon monoxide poisoning: MRI findings. *J Neurol* 1993;240(2):113-6
 68. Arezzo JC, Simson R, Brennan NE. Evoked potentials in the assessment of neurotoxicity in humans. *Neurobehav Toxicol Teratol*. 1985;7(4):299-304.
 69. Simmons IG , Good PA. Carbon monoxide poisoning causes optic neuropathy. *Eye (Lond)*. 1998;12(5):809-14.
 70. Beach JW. Chemotherapeutic Agents for Human Immunodeficiency Virus Infection: Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Metabolism, and Adverse Reactions. *Clin Ther* 1998;20(1):2-25.
 71. Flexner C. Dual protease inhibitor therapy in HIV-infected patients: pharmacologic rationale and clinical benefits. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2000;40(1);649-74.
 72. Kumar GN, Rodrigues AD, A. Buko AM, Denissen JF. Cytochrome P450-mediated metabolism of the HIV-1 protease inhibitor ritonavir (ABT-538) in human liver microsomes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1996;277(1):423-31.

73. Roe RH, Jumper JM, Gualino V, Wender J, McDonald HR, Johnson RN, et al. Retinal pigment epitheliopathy, macular telangiectasis, and intraretinal crystal deposits in HIV-positive patients receiving ritonavir. *Retina*. 2011;31(3):559-65.
74. Papavasileiou E, Younis S, Zygoura V, Quijano C, Jackson TL. Ritonavir-associated toxicity mimicking retinitis pigmentosa in an HIV-infected patient on highly active antiretroviral therapy. *Retin Cases Brief Rep*. 2017;11(4):306-9.
75. Vadlapatla RK, Vadlapudi AD, Pal D, Mukherji M, Mitra AK. Ritonavir inhibits HIF-1 α -mediated VEGF expression in retinal pigment epithelial cells in vitro. *Eye (Lond)* 2014; 28(1):93-101
76. Tu Y, Poblete RJ, Freilich BD, Zarbin MA, Bhagat N. Retinal toxicity with ritonavir. *Int J Ophthalmol* 2016;9(4):640-2.
77. Pinto R, Vila-Franca M, Oliveira Afonso C, Ornelas C, Santos L. Ritonavir and bull's eye maculopathy: case report. *GMS Ophthalmol Cases* 2013;10;3:Doc01.
78. Mesquita LRC, Fonseca MLG, Silva RM, Morizot EH. Panretinal ritonavir-induced retinopathy: a report of long-term use. *Retinal Cases and Brief Reports*. 2021;15(1); 65-7.
79. Faure C, Paques M, Audo I. Electrophysiological features and multimodal imaging in ritonavir-related maculopathy. *Documenta Ophthalmologica*. 2017;135(3);241-8.
80. Biancardi AL, Curi, AL. Retinal toxicity related to long-term use of ritonavir. *Retina*. 2016;36(1): 229-31.
81. Bunod R, Miere A, Zambrowski O, Girard PM, Surgers L, Souied EH. Ritonavir associated maculopathy-multimodal imaging and electrophysiology findings. *American journal of ophthalmology case reports*. 2020;22;19;100783.
82. Peng JZ, Pulido F, Causemaker SJK, Li J, Lorenzo A, Cepeda C, et al. Pharmacokinetics of Lopinavir/Ritonavir in HIV/Hepatitis C Virus-coinfected Subjects with Hepatic Impairment. *J Clin Pharmacol* 2006;46(3):265-74.
83. Adkins JC, Peters DH, Markham A. Fludarabine. An update of its pharmacology and use in the treatment of haematological malignancies. *Drugs*. 1997;53(6):1005-37
84. Girmenia C, Mauro FR, Rahimi S. Late listeriosis after fludarabine plus prednisone treatment. *Br. J. Haematol*. 1994;87(2):407-8.
85. Chun HG, Leyland-Jones BR, Caryk SM, Hoth DE. Central nervous system toxicity of fludarabine phosphate. *Cancer Treat. Rep*. 1986;70(10):1225-8.
86. Spriggs DR, Stopa E, Mayer RJ, Schoene W, Kufe DW. Fludarabine phosphate (NSC 312878) infusions for the treatment of acute leukemia: Phase I and neuropathological study. *Cancer Res*. 1986;46(11):5953-8.
87. Warrell RP, Berman E. Phase I and II study of fludarabine phosphate in leukemia: therapeutic efficacy with delayed central nervous system toxicity. *J. Clin. Oncol*. 1986;4(1):74-9
88. Cheson BD, Vena DA, Foss FM, Sorensen JM. Neurotoxicity of purine analogs: a review. *J. Clin. Oncol*. 1994;12(10):2216-28.
89. Chee YL, Culligan DJ, Olson JA, Molyneaux P, Kurtz JB, Watson HG. Sight-threatening varicella zoster virus infection after fludarabine treatment. *Br. J. Haematol*. 2000;110(4):874-5.
90. Chan RY, Kwok AK. Ocular toxicity of ethambutol. *Hong Kong Med J* 2006;12(1):56-60.
91. Carr RE, Henkind P. Ocular manifestations of ethambutol, toxic amblyopia after administration of an experimental antituberculous drug. *Arch Ophthalmol* 1962;67:566-71.
92. Woung LC, Jou JR, Liaw SL. Visual function in recovered ethambutol optic neuropathy. *J Ocul Pharmacol Ther* 1995;11(3):411-9.
93. Tsai RK, Lee YH. Reversibility of ethambutol optic neuropathy. *J Ocul Pharmacol Ther* 1997;13(5):473-7.
94. Lim SA. Ethambutol-associated optic neuropathy. *Ann Acad Med Singapore* 2006;35(4):274-8.
95. Lee EJ, Kim SJ, Choung HK, Kim JH, Yu YS. Incidence and clinical features of ethambutol-induced optic neuropathy in Korea. *J Neuroophthalmol* 2008;28(4):269-77
96. Chan ES, Cronstein BN. Molecular action of methotrexate in inflammatory diseases. *Arthritis Res* 2002;4(4):266-73.
97. Endresen GK, Husby G. Folate supplementation during methotrexate treatment of patients with rheumatoid arthritis: an update and proposals for guidelines. *Scand J Rheumatol* 2001;30(3):129-34.
98. Carelli V, Ross-Cisneros FN, Sadun AA. Optic nerve degeneration and mitochondrial dysfunction: genetic and acquired optic neuropathies. *Neurochem Int* 2002;40(6):573-84.
99. Leeb BF, Witzmann G, Ogris E, Studnicka-Benke A, Andel I, Schweitzer H, et al. Folic acid and cyanocobalamin levels in serum and erythrocytes during low-dose methotrexate therapy of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13(4):459-63.
100. Clare G, Colley S, Kennett R, Elston JS. Reversible optic neuropathy associated with low-dose methotrexate therapy. *J Neuroophthalmol* 2005;25(2):109-12.
101. Eisner A, Luoh SW. Breast cancer medications and vision: effects of treatments for early-stage disease. *Curr Eye Res* 2011;36(10):867-85.
102. Pugesgaard T, Von Eyben FE. Bilateral optic neuritis evolved during tamoxifen treatment. *Cancer* 1986;58(2):383-6
103. Ashford AR, Donev I, Tiwari RP, Garrett TJ. Reversible ocular toxicity related to tamoxifen therapy. *Cancer* 1988;61(1):33-5



Doç. Dr. Hasan ÖNCÜL

1980'de Siverek / Şanlıurfa'da doğdu. 2004 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2010 yılında Ankara Ulucanlar Göz Hastanesi'nden mezun oldu. Mecburi hizmetini Kahramankazan / Ankara 'da tamamladıktan sonra 2012 yılında Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesinde göreve başladı. 2018'de Dr. Öğr Üyesi, 2021'de Doçent oldu. Sağlık Bilimleri Üniversitesi kadrosunda görev yapmaktadır. Evli ve 3 çocuk babasıdır.