

DERLEME REVIEW

Retina Pigment Epiteli ve Fotoresptör Kompleksinde Hasar Yapan İlaçlar-3: Patogenez, Tanı ve Tedavi (Klofazimin, Deferoksamin, A Vitamini Eksikliği ve Çölyak Hastalığı, Digoksin)

Medications Damaging Retinal Pigment Epithelium and Photoreceptor Complex-3: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment (Clofazimine, Deferoxamine, Vitamin A Deficiency and Celiac Disease, Digoxin)

*Selma Meşen / ORCID No: 0000-0002-5556-8635, **Ali Meşen / ORCID No: 0000-0002-0361-9066, ***Muhammed Batur / ORCID No: 0000-0003-3748-4646

*Uzm. Dr., Türkoğlu Dr. Kemal Beyazıt Devlet Hastanesi Göz Kliniği, Kahramanmaraş

** Uzm. Dr., Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları AD

*** Doç. Dr, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Göz Hastalıkları AD

Geliş Tarihi/Received: 25.06.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 25.09.2022 DOI: 10.37783/CRJ-0333

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Selma Meşen, Türkoğlu Dr. Kemal Beyazıt Devlet Hastanesi, Türkoğlu Kahramanmaraş

Tel./Phone: +905366070840, E-posta/E-mail: drselmamesen@gmail.com

ÖZ

Toksik retinopatiler, sistemik olarak uygulanan ilaçların neden olduğu retina hasarından kaynaklanan çeşitli durumlardır. Nispeten nadir olmalarına rağmen, özellikle iki taraflı pigmenter bozukluk veya retinada kristal birikimi gibi olağan dışı bir retinopati veya makulopati özellikleri mevcut olduğunda, göz önünde bulundurulmalıdır. Birtakım ilaçların RPE ve fotoresptör tabakasında hasar yaptığı gözlenmiştir. Bunlardan klofazimin; tüberküloz, lepra ve çeşitli kutanöz hastalıkların tedavisinde kullanılabilen ancak doza bağımlı olarak renkli görme defekti ile öküç gözü makulopatiye sebep olabilmektedir. Demir şelatlayıcı ajan olarak kullanılan deferoksamin mesilat kullanımıyla ilişkili çeşitli görüntüleme yöntemleriyle saptanabilen lezyonlar tanımlanmıştır. Kserofalmi semptomlarıyla karakterize A vitamini eksikliğinde rod fonksiyon defektlerinin ön planda olduğu, fotoresptör dış segmentte druzenoid birikintiler gözlenmiştir. Teropatik aralığı oldukça dar olan digoksin kullanımında ise yine renk algısında bozulmayla kendisini gösteren fotoresptör fonksiyon bozuklukları gelişebilmektedir. Sistemik ilaç kullanımına bağlı oküler yan etkilerin çoğu, erken tespit edilirse, tedavinin kesilmesinden sonra geri dönüşümlüdür. Bununla birlikte, toksik etkiler tespit edilmezse ilerleyebilir ve potansiyel olarak geri dönüşü olmayan görme kaybı ile ilişkili retinal disfonksiyona neden olabilir.

Anahtar Kelimeler: A vitamini eksikliği, Çölyak hastalığı, Deferoksamin, Digoksin, İlaçlara bağlı retinal toksisite, Klofazimin

ABSTRACT

Toxic retinopathies are a variety of conditions resulting from retinal damage caused by systemically administered drugs. Although relatively rare, these conditions should be considered, especially when features of unusual retinopathy or maculopathy such as bilateral pigmentary disorder or retinal crystal deposition are present. It has been observed that some drugs damage the RPE and photoreceptor layer. Of these drugs, clofazimine; can be used in the treatment of tuberculosis, leprosy, and various cutaneous diseases, but it can cause color vision defects and bulls-eye maculopathy in a dose-dependent manner. Lesions detectable by various imaging methods have been described as associated with the use of deferoxamine mesylate, which is used as an iron chelating agent. In vitamin A deficiency characterized by xerophthalmia symptoms, drusenoid deposits has been observed in the photoreceptor outer segment, in which rod function defects are prominent. In the use of digoxin, which has a very narrow therapeutic range, photoreceptor dysfunctions, which are manifested by deterioration in color perception, may develop. Most ocular side effects associated with systemic drug use are reversible after discontinuation of therapy if detected early. However, toxic effects can progress if undetected and cause retinal dysfunction associated with potentially irreversible vision loss.

Keywords: Celiac disease, Clofazimine, Deferoxamine, Digoxin, Drug-induced retinal toxicity, Vitamin A deficiency

Giriş

Sistemik ilaç kullanımıyla ilişkili toksik retinopatiler, retinaya vasküler yollarla ulaşan ilaçların burada oluşturduğu bir takım patolojiler grubudur. Nispeten nadir görülürler, klinik bulguları ve seyri değişkenlik gösterir. Kistoid makula ödemi gelişimi, direkt retina veya RPE hasarı, gangliyon hücresi veya optik sinir hasarı,

vasküler yapılarda hasar oluşturma veya dokularda birikim şeklinde çeşitli yollarla toksik etkiye sebep olabilmektedirler.^[1] Özellikle bilateral pigmenter değişiklik ya da kristalin depozit birikimleri gibi atipik prezentasyonla gelen hastalarda sistemik ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. İlaç toksisitesinin erken tanınması ve ilacın kesilmesiyle olası yan etkiler engellenebilir.

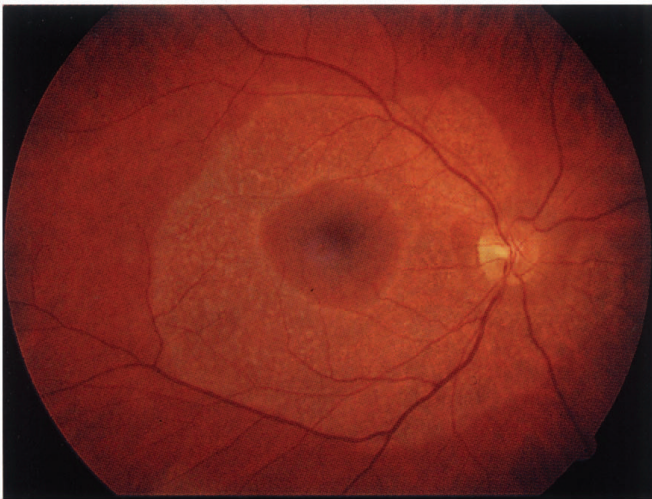
Klofazimin

Klofazimin; antimikrobiyal, anti-inflamatuar ve immünsüpresif özelliği olan riminofenazin türevi bir ilaçtır. Çoklu ilaca dirençli tüberküloz ve lepramatöz lepra tedavisinde, Mycobacterium avium kompleksi(MAC) ile enfekte olmuş edinsel immün yetmezlik sendromu (AİDS) gibi mikrobiyal hastalıklarda ve diskoid lupus eritematozus gibi çeşitli kutanöz hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.^[1,2,3,4]

Klofaziminin antimikobakteriyel etkinliği esasen iki farklı mekanizmayla ilişkilendirilmiştir. Birincisi reaktif oksijen türevlerinin üretilmesini sağlayan hücre içi redoks döngüsü üzerinden gerçekleşirken ikincisi mikobakterilerin membran yapısını bozarak çeşitli iyonların taşınmasını ve bakteri tarafından ATP üretiminin engellenmesidir.^[5] İmmünsüpresif etkinliği ise T lenfositlerindeki Na⁺/K⁺- ATPaz ve K⁺ kanal disfonksiyonu ile doğrudan ve monosit-nötrofillerden reaktif oksijen türevlerinin salınmasını sağlayarak dolaylı yoldan T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu üzerinde inhibitör etki yaparak gerçekleşmektedir.^[6] Klofazimin ayrıca ciltte melanogenezi uyarak pigment yoğunluğunun ve pigment içeren hücre sayısının artmasına sebep olur. Bu etkisi sayesinde vitiligo, diskoid lupus gibi pigmenter bozukluklarla seyreden hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.^[3]

Klofazimin asıl dapson duyarlı/dirençli lepra tedavisi için endikasyon almıştır ve kullanım dozu; erişkinde başlangıçta 100 mg/gün dozunda 2-3 yıl diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılıp yine aynı dozda monoterapi idame şeklindedir. Aynı endikasyon için önerilen pediatrik doz 1 mg/kg/gün (max 100 mg) şeklindedir. Kortikosteroid ihtiyacını azaltmak için günde 200-300 mg dozlarında verilebilse de mümkün olan en erken sürede 100 mg/gün seviyesine çekilmesi önerilmektedir.

Riminofenazinler lipofilik özelliğe sahiptir ayrıca yarılanma ömrünün nispeten uzun olmasından dolayı (yaklaşık 70 gün) mononükleer fagositer hücrelerde ve adipoz dokularda birikir.^[2] Retina pigment epitel hücreleri(RPE)'de benzer fagositer özelliğe sahip olduğundan klofaziminin yüksek serum konsantrasyonlarında RPE hücrelerinde ve fotoreseptörlerde birikerek hücre hasarına yol açabileceği öne sürülmüştür (Resim 1).^[7] Toksikite ihtimali kullanılan toplam doz ile ilişkilidir ve raporlarda bildirilen günlük dozlar genellikle 200-300 mg/gün şeklindedir.



Resim 1: Klofazimin kullanımına bağlı makula çevresinde depigmentasyon ile karakterize “öküz gözü” görünümü.

Klofazimin kullanımı ile ilişkilendirilen en sık yan etki tedavi başlangıcından birkaç hafta sonra görülebilen ve ilacın kesilmesiyle geri dönüşümlü olabilen ciltte kahverengimsi renk değişiklikleridir. Oküler yan etkileri ise gözyaşı ve konjonktivada kahverengimsi renk değişiklikleri, korneada ince yüzeysel çizgilenmeler şeklinde pigment depozitleri (vorteks keratopati), iris ve sklerada kristalin depozit birikimleri ve lenste mavimsi renk değişikliğidir. Daha az olarak da öküz gözü makulopati olguları bildirilmiştir.^[8,9]

Klofazimin retinal toksisitesi ile ilgili çok az sayıda vaka raporu vardır bunlardan ilki 1986 yılında bildirilmiştir. Bu olgu 30 yaşındaki MAC ile enfekte olmuş bir AIDS hastasının 5 aylık tedavi sonrası (300 mg/gün, alınan toplam doz yaklaşık 40 gr) her iki gözünde korneada pigmenter depozitler ve öküz gözü makulopatisi geliştiği gözlenmiştir.^[10] Sonrasında benzer şekilde 2 olgu daha rapor edildi ve bu hastalarda tedaviden yaklaşık 10 ay sonra (200 mg/gün, total doz yaklaşık 48 gr) görme keskinliği nispeten korunmasına rağmen öküz gözü makulopatisi gelişimi bildirildi ve renk görme muayenesinde mavi-yeşil tonlarında defekt saptandı. EEG tetkiklerinde skotopik ve fotopik yanıtlarda b dalgasının genliğinde azalma ile birlikte retinal fonksiyonlarda diffüz bir azalma izlendi.^[2,7] Bu 3 vakanın da ortak özellikleri HIV pozitif olmaları ayrıca en az bir gözünde CMV'ye bağlı enfeksiyöz retinit odağının olmasıydı. Hastaların genel durum bozukluğu sebebiyle retinopati saptanmasından kısa süre sonra ölmüşlerdir ve uzun dönem takipleri yapılamamıştır.

Daha yakın tarihli bir olgu raporunda ise immünokompedan bir hasta vitiligo için 100 mg/ hafta klofazimin tedavisinden 1 yıl sonra tek taraflı görme keskinliği ve renkli görmeye azalma tariflemiştir. Hastanın fundus muayenesi doğal iken görme alanında santral skotom gözlenmiş ve pre-makulopati teşhisi konulmuştur. Bu durumda yazarlar hasarın RPE düzeyinden önce fotoreseptör dış segment tabakasında meydana geldiğini düşünmüşlerdir. Tedavinin kesilmesinden 3 ay sonra ise bulgulara iyileşme görülmüştür.^[3]

Nadir de olsa klofazimin kullanımı fotoreseptör ve RPE hasarı yaparak makulopatiye sebep olabilmektedir. Oftalmologlar bu durumu akılda tutmalıdır ve ilgili birimle iletişime geçerek mevcut tedavinin kesilmesi ve alternatif tedaviye geçilmesi ile olası yan etkilerin ilerlemesi engellenebilir.

Deferoksamin Mesilat

Deferoksamin; konjenital yada kazanılmış refrakter anemisi olan hastalarda tekrarlayan kan transfüzyonlarıyla ilişkili hemosiderozis gelişimini engellemek amacıyla yaygın olarak kullanılan demir şelatlayıcı bir ajandır.^[1,11] Demirin yanı sıra bakır, alüminyum ve çinkoyu da bağlar. Hemodiyaliz tedavisi alan kronik böbrek yetmezliği hastalarında yüksek alüminyum seviyelerini düşürmek amacıyla da kullanılmaktadır.^[12] Sıklıkla subkutan infüzyon şeklinde daha az oranda ise intravenöz veya intramusküler olarak uygulanır.

Deferoksamin genel olarak haftada 4-5 gün yaklaşık 40-60 mg/kg/gün dozunda subkutan yavaş infüzyon (8-12 saat) şeklinde uygulanmaktadır.^[13] Chen ve ark.'na göre 50 mg/kg/gün'ün altındaki deferoksamin dozları görsel yan etkiler açısından güvenli kabul edilirken hafif ototoksik etkileri mevcuttur ve tedavi kesilmesine rağmen 2 yılın sonunda ototoksik etkilerde progresyon gözlenmemiştir.^[14] Deferoksamin retinal toksisitesi ile ilaç dozu arasında kesin bir ilişki kurulamamıştır ancak olası yan etkilerden kaçınmak için günde 2,5 gr'dan daha az kullanım önerilmektedir.^[13]

Deferoksamin tedavisi esnasında gözlenebilen akut yan etkiler; gastrointestinal sistem şikayetleri, ciltte tahriş ve anafaksi iken kronik kullanımdaki sistemik toksisite bulguları ise kemik displazisi, yüksek frekanslı sensörinöral işitme kaybı, retinopati ve çocuklarda büyüme geriliğidir.^[13,14,15] Oküler yan etkiler olarak ise görme keskinliğinde azalma, niktalopi, görme alanı kaybı, renk görme bozukluğu, katarakt, retinopati ve optik nöropati bildirilmiştir.^[16,17,18]

Deferoksamin oküler toksisitesinin kesin mekanizması bilinmemekle birlikte histokimyasal ve mikroskopik bulgularını ilk defa Rahi ve ark. bildirmişlerdir. Bu çalışmada ekvator ile arka kutupta yamalı depigmentasyon alanları ve bu bölgelerdeki RPE hücrelerinde mikrovillus kaybı, mitokondriyal kalsifikasyon, sitoplazmik vakuolizasyon oluşumu gibi çeşitli yapısal değişiklikler tespit edildi. Ayrıca bruch membranında kalınlaşma gözlenirken fotoreseptör hücrelerinde belirgin bir anormallik gözlenmedi.^[19] Daha sonra günlük subkutan infüzyon tedavisine uyum sağlayamayan ve aylık 200-450 mg/kg dozunda intravenöz tedavi alan hastalar 10 ay sonunda incelenmiştir. Kısa süre içerisinde yüksek dozlarda iv deferoksamin infüzyonu uygulanan bu hastalarda normal hücre fonksiyonları ve enzimatik aktivite için gerekli olan demir, çinko ve bakır gibi eser elementlerin feçes ile yüksek miktarlarda atıldığı gözlenmiştir. Bu durumun ERG'de tespit edilen anomaliler ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.^[20] Ancak yakın tarihli bir çalışma deferoksaminin RPE hücrelerine doğrudan toksik olduğu, p38 aracılı hücre ölümünü indüklediğini göstermiştir.^[21]

Diyabet, romatoid artrit, ensefalopati ve böbrek yetmezliği gibi eşlik eden hastalıkların deferoksamin retinopatisi gelişimi için risk teşkil ettiği görülmüştür. Aşırı demir birikimine bağlı gelişen diyabet veya ilacın kendisinin kan-retina bariyeri yıkımına sebep olmasıyla deferoksamin retinal toksisitesine zemin hazırladığı öne sürülmüştür.^[18]

Deferoksamin retinopatisi açısından literatüre bakıldığında toksisite ile ilişkili görsel semptomlar akut veya uzun süreli maruziyet sonrası gelişebilmektedir. En sık bulanık görme, diskromatopsi (özellikle tritan), niktalopi, fotopsi, metamorfopsi, skotom gibi görsel semptomlar tariflenmiştir. Ayçiçeği şeklinde kortikal katarakt, bilateral ve simetrik seyreden fovea, makula, paramaküler, papillomaküler ve peripapiller bölgeler gibi çeşitli lokalizasyonlarda tariflenmiş dış retina ile RPE'de şeffaflık kaybı ve opasifikasyon gelişimi görülmüştür. Daha sonra bu lezyonlar RPE hipopigmentasyonu ve granülerite gelişimine ilerler. Sıklıkla makulada ve daha az periferde RPE beneklenmesi şeklinde pigmenter retinopati, bağı gözü makulopatisi, vitelliform lezyon, patern distrofi benzeri görünüm, bilateral akut retrobulber optik nöropati, optik disk ödemi ve optik atrofi de bildirilen lezyonlar arasındadır.^[18,22-28]

Deferoksamin retinopatisi tanısında FFA görüntüleme yöntemi yaygın olarak kullanılmaktadır ancak literatürde farklı paternlerde boyanma tipleri bildirilmiştir. Bu nedenle deferoksamin toksisitesine spesifik bir patern yoktur. Haimovici ve ark.'nın çalışmasında erken fazda; henüz pigmenter değişikliklerin izlenmediği hastalarda yamalı şekilde floresan blokajı, pigmenter değişikliklerin geliştiği olgularda ise benekli floresans izlenirken geç fazlarda ilacın kesilmesiyle düzelen ve aktif retinopati ile ilişkilendirilen hiperfloresans izlenmektedir.^[18] Ancak Gonzales ve ark.'nın sunduğu vakalarda anjiyogramın erken fazında makuladaki vitelliform benzeri lezyonlarda belirgin hiperfloresans gözlenmiştir ve tedavinin kesilmesine rağmen hiperfloresans ve görme bozukluğu sebat etmiştir. Yazarlar tarafından bu kalıcı hiperfloresansın geri

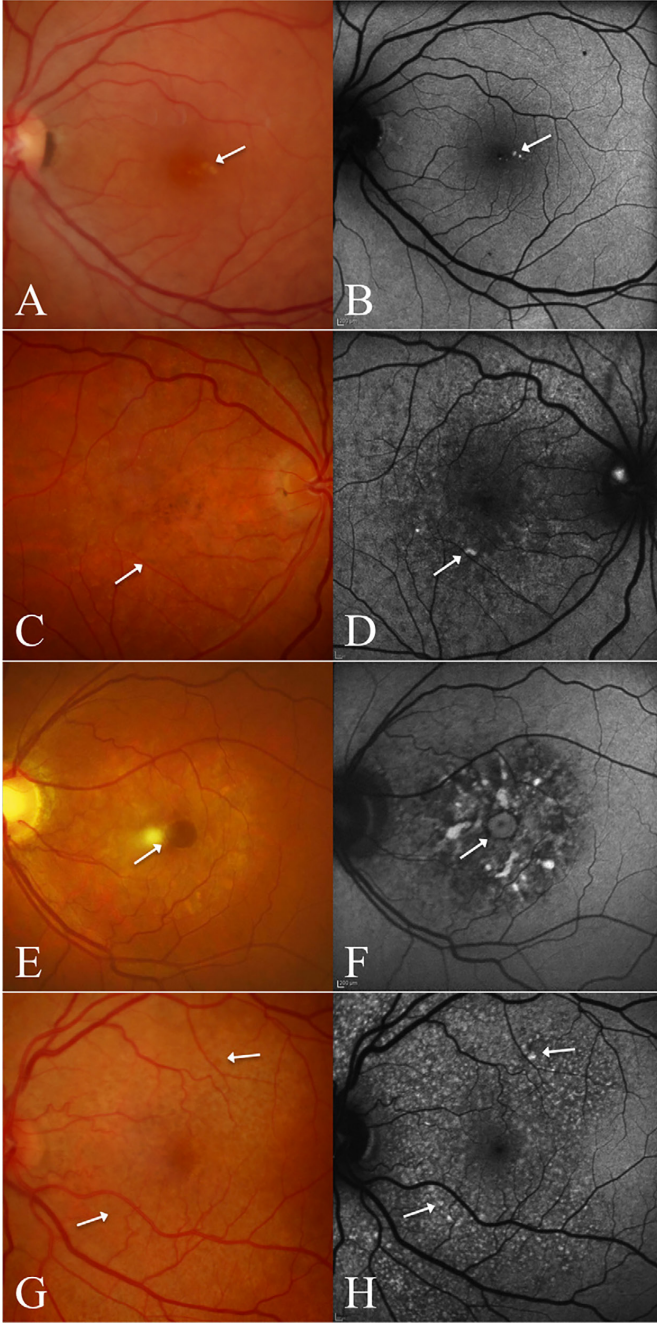
dönüşümsüz RPE hasarına bağlı olabileceği öne sürülmüştür.^[28]

ERG ve EOG deferoksamin retinopatisi için faydalı testlerdir ve fundus muayenesinde görülen lezyondan çok daha yaygın bir işlevsel defekt olabileceğini gösterir. Ancak bu testler spesifik değildir ve literatürde değişken sonuçlar bildirilmiştir. Hastaların ERG ve EOG testlerine bakıldığında tamamen normal olabileceği gibi rod ve kon implicit zamanında uzama, a ve b dalga amplitüdlerinin skotopik ve fotopik yanıtlarında azalma gözlenmiştir. Bazı hastalarda ilaç kesildikten sonra ERG'nin normale döndüğü görülmüştür. Yine EOG'de Arden indeksinde azalma ve EOG'ye yanıtsızlık tespit edilen vakalar bildirilirken bazı hastalarda tedavinin kesilmesiyle görme keskinliği ve EOG'nin normal sınırlara geldiği gözlenmiştir.^[17,18,25,29] Bazı olgularda görme alanı uygulanmış, tedavinin kesilmesiyle düzelen santral, santroçekal skotom ve periferik görme alanı daralması bildirilmiştir.^[19,27]

Spektral domain-optik koherens tomografi (SD-OCT) görüntüleri lezyonların lokalizasyonunu saptamada oldukça önemlidir. Lezyonlar erken evrede RPE'de lokalize druzene benzer yapılar şeklinde prezente olurken ilerleyen aşamalarda RPE ile IS/OS birleşiminde ayrıca koroidde görülen multiple birleşme eğiliminde hiperreflektif depositler gelişebilmektedir. Gözlenen depozitler reabsorbe olduğunda ise fotoreseptör tabaka ve RPE'de progresif incelleme ve atrofi gelişebilir. Yine özellikle perifoveal alanda foveal alana göre daha belirgin olmak üzere IS/OS bandının devamlılığında bozulma, RPE, bruch membran ve koroidal boşluklarda kalınlaşma ve hipo/hiper reflektif komponentlere sahip subretinal psodovitelliform lezyonlar bildirilmiştir. SD-OCT görüntüleme yöntemi ayrıca deferoksamin kullanımı esnasında gelişebilen lezyonların progresyonu ve ilaç değişimi yada kesilmesi sonrası lezyonların boyutlarındaki değişimin takibinde kullanılabilir.^[17,25,30] Bui ve ark. tarafından ise indosiyanın yeşil anjiyografi (ISYA)'da koroidal hipervaskülerite gözlenmiş ve RPE hasarına sekonder komşu koryokapillarite inflamasyon gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.^[30]

Fundus otoflöresans (FOF), deferoksamin RPE toksisitesi için risk altında olan olguları tarama, takip ve tedaviyi değiştirme kararı almada etkili bir yöntem gibi görünmektedir. Viola ve ark. çalışmalarında deferoksamin kullanan hastalarda minimal değişiklik, fokal, yamalı ve benekli olmak üzere farklı paternlerde FOF anomalileri tanımladılar (Resim 2). Bu hastaların bir kısmında görsel semptomlar gelişmemişti ve fundus muayenesi normal görünümde idi. Takiplerde bazı hastalarda görülen hasar ilerleyici iken bazıları ise değişiklik göstermedi.^[24]

Serum ferritin düzeylerinin rutin takibi ve deferoksamin terapötik indeks seviyesinin <0,025'in altında tutulması toksisite gelişiminin önüne geçilmesinde önemlidir.^[13] Deferoksamin retinopatisi gözlenen hastalarda mevcut sistemik demir yüküne ve hastanın genel durumuna göre doz kısıtlaması, ilacın kesilmesi, oral deferasiroks veya deferipron tedavisine geçilmesi gibi çeşitli yollar izlenebilir. Bu bağlamda ilacın kesilmesiyle kısmi veya tam fonksiyonel iyileşme bildirilirken, makulopatinin ilerleyebildiği ve pigmenter değişikliklerin artabildiği de bildirilmiştir.^[31] Yine psodovitelliform lezyon gelişen bir hastada deferasiroks tedavisine geçilmiş ancak lezyon boyutunda artış görülmüştür.^[30] Ayrıca çeşitli sistemik ve oküler yan etkilere rağmen aşırı demir yükü olan hastalarda uygulanan deferoksamin tedavisi demir dengesini düzenler ve olası kardiyak toksisiteyi azaltarak sağ kalımı artırmaktadır. Bu sebeple hematologlar ile iş birliği içinde olunmalı ve deferoksamin uygulanan çocuklarda 6 ayda bir erişkinlerde ise yıllık düzenli olarak oftalmolojik tarama uygulanmalıdır.^[13]



Resim 2: Uzun süreli deferoksamin tedavisi gören hastalarda tespit edilen FOF paterni tipleri. Fundus fotoğrafları sol sütunda, FOF görüntüleri sağ sütunda gösterilmiştir. A, B; Minimal değişiklik paterni, C,D; Fokal patern, E,F; Yamalı patern, G,H; Benekli patern.

A Vitamini Eksikliği ve Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkın bireylerde glutene karşı antikor gelişimiyle karakterize otoimmün bir hastalıktır. Nüfusun yaklaşık %1'ini etkilediği gösterilmiştir.^[32] Hastalığın başlangıç yeri ince bağırsak olmakla birlikte bağırsak dışı semptomlarda tabloya eşlik eder. Nadir görülen klasik semptomları malabsorbsiyonla ilişkili kronik ishal, kilo kaybı ve gelişme geriliği iken daha sık olarak demir eksikliği, abdominal distansiyon, konstipasyon, karın ağrısı, kronik yorgunluk, baş ağrısı, osteoporoz ve periferik nöropati gibi atipik semptomlar bildirilmektedir. Teşhis için çölyak spesifik serolojik test ve duodenal biyopsi enteropati mevcudiyetinin birlikteliği değerlendirilirken kanıtlanmış tek tedavisi sıkı bir glutensiz diyetle dayanmaktadır.^[33,34]

Bazı oftalmolojik patolojilerin çölyak hastalığıyla ilişkisi gösterilmiştir. Bu patolojilerden kuru göz, katarakt, retinopati ve psodotümör serebri malnutrasyonla ilişkili düşük serum kalsiyum, A ve D vitamini seviyeleri sonucu gelişebilir. Diğer orbital miyozit, üveit, tiroid orbitopati ve nöromiyelitis optika gibi durumlar ise otoimmünite ile ilişkilidir.^[35,36] Çölyak hastalarında %32,7 oranlarına varan A vitamini eksikliği tespit edilirken kuru göz, niktalopi ve retinopati gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir.^[37] Ayrıca kafa içi basınç artışıyla seyreden psodotümör serebri A vitamini eksikliğiyle ilişkilendirilmiştir.^[38]

A vitamini vücutta sentezlenmeyip bitkisel ve hayvansal kaynaklardan yaklaşık 1-1,5 mg günlük alımı önerilen, yağda çözünen bir vitamindir. A vitamini hücresel proliferasyon, mukozal bütünlüğün sağlanması, hematopoez, kemik yapının gelişimi, immünite ve fertilitenin sağlanması gibi önemli fonksiyonlarda görev alır.^[39]

Oküler sistemde A vitamininin 2 farklı işlevinden söz etmek mümkündür. Birincisi retinada fotoreseptörlerde bulunan rodopsin pigmenti ile sağlanan karanlık adaptasyonu ve renkli görme yollarındaki görsel uyarılarının başlatılmasında ve devamlılığında rol alır. Fotoreseptörler ışığı absorbe ettiklerinde buradaki 11-cis formunda bulunan A vitamini all-trans forma dönüşerek elektriksel uyarı başlatılır. Sonrasında vitamin A, opsin molekülünden ayrılarak RPE'ye taşınır ve burada yeniden 11-cis formuna izomerize edilerek opsinle yeniden birleşip rodopsin'i oluşturur. Görme fonksiyonunun sürdürülebilmesi için bu döngünün sürekli tekrarlanması gereklidir. A vitamini eksikliğinde bu reaksiyonlarda aksaklık gerçekleşir.^[40,41,42] Ayrıca konjonktiva mukozası ile kornea stromasının korunmasında önemli olan glikoprotein sentezinde görev alır ve eksikliğinde konjonktival goblet hücre kaybı ile squamöz hücre metaplazisi gelişebilir.^[35,43]

Vücutta bulunan A vitamini (retinol) referans düzeyleri 200 µg/L (0,7 µmol/L) - 1.200 µg/L (4,2 µmol/L)'dir. 1.200 µg/L seviyesi üzerindeki değerler normal kabul edilirken 100 µg/L (0,4 µmol/L) altında olması klinik belirtilerin ortaya çıkmasında önemli kabul edilir.^[44] A vitamin eksikliği gelişmekte olan ülkelerde 1-6 yaş arasındaki çocuklarda kötü beslenme şartlarına bağlı salgın boyutuna ulaşabilirken gelişmiş ülkelerde ise daha çok erişkin yaşlarda bariatrik cerrahi sonrası iyatrojenik olarak ve kronik pankreatit ile inflamatuvar bağırsak hastalıklarına sekonder gelişen malabsorbsiyonla ilişkili veya kronik karaciğer hastalığında görülebilmektedir.^[45,46]

DSÖ'nün 2009 verilerine göre 190 milyon düşük serum retinol konsantrasyonlarına sahip (<0,70 mol/l) okul öncesi çağında çocuk tespit edilirken yine aynı yaş grubunda 5,2 milyon çocukta A vitamin eksikliğine bağlı niktalopi mevcudiyeti bildirilmiştir.^[39] Yıllık kseroftalmi insidansı 350.000 vaka ile en sık çocukluk çağı önlenabilir körlük sebebi olarak bildirilmektedir. Aynı zamanda mortalite insidansı da yüksek olup kseroftalmi ilişkili körlüğe neden olacak düzeyde şiddetli A vitamini eksikliği olan çocukların çoğu körlük gelişen ilk yılda ölmektedirler.^[46]

A vitamini eksikliği ile ilişkili oküler semptom ve bulguların tamamına kseroftalmi denilmektedir ve DSÖ tarafından sınıflandırılmıştır. Bu tanımlamada yer alan terimler şöyledir; Loş ışıkta görmenin bozulması veya karanlığa adaptasyonda bozulma olarak nitelendirilen niktalopi A vitamini eksikliğinin en erken belirtisi ve ana semptomudur, fonksiyonel retinal değişiklikler sonucu gelişmektedir. Gözyaşı sekresyonunda azalma sonucu kornea ve konjonktiva yüzeyinde kuruluk meydana gelmesiyle kserozis, hastalık ilerledikçe oküler yüzeyde keratinizasyon, saydamlık kaybı ve ölü keratinize epitel hücrelerden oluşan köpüksü birikintiler (bitot lekeleri), epitel defektlerinin ilerlemesiyle korneal ülser gelişimi

hatta tam kat delinmeyle karakterize keratomalazi gelişebilmektedir. Uzun süreli A vitamini eksikliğinde ise bilateral korneal skar oluşumu ve kseroftalmik fundus görünümü denilen periferde fokal RPE atrofilerine bağlı gelişen sarı beyaz pigmente beneklenme gösteren yapısal retinal değişiklikler meydana gelir. İleri korneal değişiklikler sonrası bu sınıflamada yer almayan fitizis bulbi görülebilir.^[39,43] Ayrıca ileri düzey A vitamini eksikliği sonrası bilateral optik nöropati gelişimi bildirilmiştir.^[47]

A vitamini eksikliğindeki ERG bulguları karakteristik özelliklere sahiptir ve erken aşamalarda tanı için oldukça faydalıdır. Karanlık ortamda yapılan kırmızı flaş ERG selektif rod disfonksiyonunu tespit etmekte yararlı olabilirken rezidüel skotopik parlak flaş ERG koni fonksiyonlarını gösterir.^[48] Genellikle başlangıçta skotopik(rod) yanıtlarda azalma gözlenirken, fotopik (kon) yanıtlar nispeten korunur.^[49] Koniler A vitamini eksikliğine karşı daha direçlidirler. Genel olarak çalışmalarda flaş ERG'de skotopik yanıtların fotopik yanıtlardan daha az olduğu böylece rodların daha fazla hasar gördüğü raporlanmıştır.^[50,51] McBain ve ark. ise 3 olgunun ERG testlerini incelediklerinde tedavi öncesi rod fonksiyonlarında saptanamayacak düzeyde ciddi azalma izlenirken, 2 hastada ise gecikmiş ve düşük amplitüdü koni cevapları, kısa dolga boyu koni(S-coni) fonksiyonunda kayıp ve azalmış maküler fonksiyon tespit etmişlerdir. Tedavi sonrasında ise 1 hastada hafif normalin altında kalırken diğer ikisinde tam iyileşme sağlanmıştır.^[52]

A vitamini eksikliğinde SD-OCT görüntülerine bakıldığında farklı lokalizasyonlarda patolojiler gelişebildiği görülmüştür. Aleman ve ark. tarafından FOF'da hipootofloresans görülen vasküler arkların etrafındaki sarı-beyaz lezyonların SD-OCT kesitlerinde fotoreseptör dış segment düzeyinde druzenoid birikintilere benzer konfigürasyonda olduğu, RPE ve iç retinanın ise etkilenmediği görüldü (Resim 3). Tedavi sonrasında fonksiyonel iyileşme sağlanırken retinal lezyonlarda değişiklik gözlenmedi.^[51] Viteri

ve ark.'nın raporuna göre obezite cerrahisinden 15 yıl sonra gelişen niktalopi ve görme kaybı şikayeti gelişen hastanın makula bölgesinde sarı-beyaz noktalar gözlemlendi. FOF'da lezyon bölgesinin yine hipootofloresan olduğu SD-OCT 'de ise bilateral makula kalınlığında azalma, elipsoid zonda hiperreflektif materyal birikimi gözlemlendi. Ayrıca A vitamini eksikliğinde iç retina tabakalarının etkilenmediği bilinirken bu olguda ganglion hücre ve iç pleksiform tabaka kalınlıklarında azalma saptanmıştır. Tedaviden 1 yıl sonra makula kalınlığında ve görme alanında düzelme sağlanırken makuladaki lezyon görünümü ile gangliyon hücre + iç pleksiform tabaka kalınlığının değişmediği görüldü.^[41] Verilere göre bariatrik cerrahiden 1 yıl sonra %52, 4 yıl sonra ise %69 lara varan oranlarda malabsorbsiyona bağlı vitamin A eksikliği semptomları bildirilmiştir ve bu hastalarda ömür boyu vitamin desteği gerekmektedir.^[53] Berkenstock ve ark. ise 2 vakada ortak SD-OCT bulguları bildirdiler. Bilateral parafoveal bölgede dış nükleer tabakada diffüz incelleme, IS/OS bandı ve interdiyasyon zonunda irregüler görünümünü gözlemlediler. A vitamini replasmanı ile semptom ve bulgularda düzelme kaydedildi.^[54]

Ayrıca son zamanlarda A vitamini eksikliğinde tespit edilen ve tedavi ile gerileyen anti-retinal antikorlardan bahsedilmektedir. A vitamini eksikliği ile gelişen fotoreseptör hasarı sonrası immün maruziyet gerçekleşmekte ve antikor oluşumunun tetiklendiği düşünülmektedir.^[55]

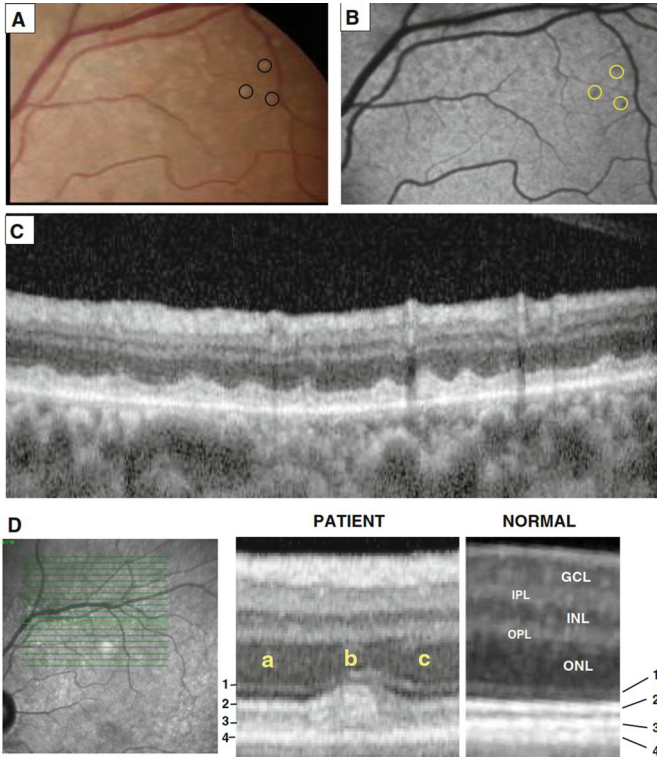
A vitamini eksikliği ile ilişkili sınırlı sayıda görme alanı defekti raporlanmıştır. Hulzen ve ark.'nın olgusu bu konuda ilgi çekicidir. 34 yaşında Haitili bir kadında şiddetli kuru göz semptomları ve niktalopi şikayetleri ile 4'lü antiglokomatöz ilaç kullanımına rağmen ilerleyici görme alanı defekti mevcut idi. Diğer olası sebepler dışlanarak A vitamini takviyesi sonrası hastanın görme alanının önemli ölçüde düzelme kaydedildi.^[56] Yine farklı vakalarda tedavi ile gerileyen periferik görme alanı defektleri bildirilmiştir.^[41,57]

Kseroftalmi tanısı klinik olarak konulur ve serum A vitamini seviyelerinin 35 µmol/dl'nin altında ölçülmesiyle doğrulanabilir. Erken tespit edilirse oral veya intramusküler A vitamini replasmanı ile oküler komplikasyonlar gelişmeden kalıcı görme kaybı engellenebilir. Korneal ülser gelişiminde sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişimini önlemek için topikal tedavi ile desteklenebilir. Ancak keratomalazi yada yoğun korneal skar gelişen hastalarda keratoplastinin etkinliği çok düşüktür. Hastanın genel durumu anesteziyi kaldıracak düzeyde değildir yada zaten ambliyopi gelişmiştir. Ayrıca nakil sonrası greft sağkalımı sosyoekonomik çevre ve oküler problemler sebebiyle oldukça sınırlıdır.^[43]

Yüksek risk teşkil eden toplumlardaki çocuklarda A vitamini eksikliği belirtileri dikkatle takip edilerek ve gerekli müdahaleler zamanında uygulanarak ciddi komplikasyonlar önlenmelidir. Ayrıca niktalopi ve kuru göz şikayetleriyle başvuran hastaların tıbbi özgeçmişi sorgulanmalı, bariatrik cerrahi yada kronik pankreatit gibi malabsorbsiyonla giden hastalıklar akılda tutulmalıdır.

Digoksin

Digoksin, digitalis lanata olarak adlandırılan bitkinin yapraklarından elde edilen bir tür kardiyak glikozittir.^[58] Hücre membranında bulunan Na⁺/ K⁺-ATPaz pompasını reversible olarak inhibe etmesiyle hücre içi sodyum ve kalsiyum artışı gerçekleşir böylece miyokardın uyarılabilirliği ve kasılma kuvveti artar. Ayrıca AV düğümdeki iletim hızında ve depolarizasyon süresinde azalmaya sebep olur dolayısıyla kalp hızı düşer. Atriyal flutter, atriyal fibrilasyon, ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olan sistolik kalp yetmezliğinde ve supraventriküler taşikardilerde beta bloker ile kalsiyum kanal blokörleri gibi 1. basamak tedaviler etkisiz ol-



Resim 3: A vitamini eksikliği sonrası fundusta izlenen beyaz noktalar(A) ve lezyonların FOF (B) görünümü, lezyon üzerinden geçen SD-OCT kesiti (C), fotoreseptör dış segment seviyesindeki hiperreflektif lezyonların detaylı görünümü (D).

duğunda 2. basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Ayrıca uterus kasılmalarını tetikler ve fetal dokulara toksik etkilidir, küretaj öncesi fetal ölümü indüklemek için kullanılır. Glomerüler filtrasyon yoluyla elimine edilir ve yarı ömrü yaklaşık 36-48 saat arasında değişir. [59,60]

Digoksinin terapötik indeksi dardır ve plazma konsantrasyonundaki minimal değişiklikler bile terapötik konsantrasyonun altında kalabilir veya toksik etki oluşturabilmektedir. Digoksin için önerilen kullanım dozları yükleme dozu için 0,01-0,02 mg/kg iken idame de 0,125-0,25 mg/gün şeklindedir ve 1-2 µg/L aralığında plazma konsantrasyonları terapötik aralık olarak belirlenmiştir. [61] Digoksin dozları hastaların böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmalı ve plazma digoksin konsantrasyon düzeylerine göre yeniden düzenlenmelidir. [62] Yaşla birlikte böbrek fonksiyonlarında azalma, yağsız vücut kütlesi ve kas kütlesinde azalma, ek olarak kullanılan ilaçlarla etkileşim ve ek komorbidite sebebiyle artmış digoksin toksisite riski söz konusudur.

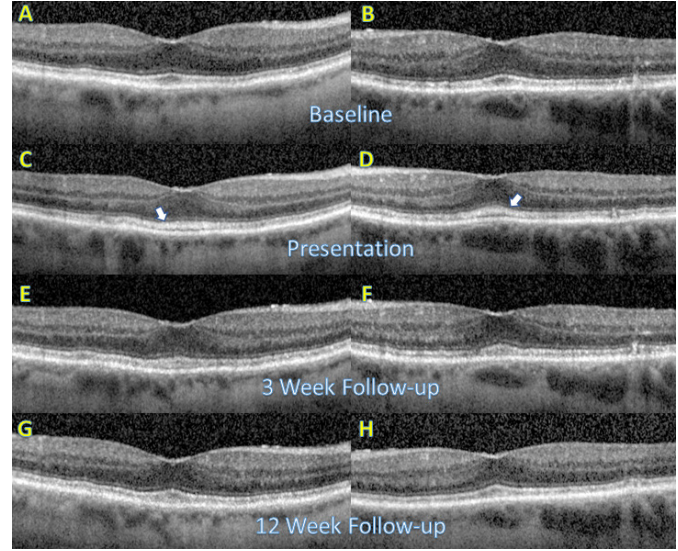
Görsel semptomlar dijital toksisitesinde yaygın olarak görülmektedir hatta sıklıkla ilk belirtilerdir. En sık bulanık görme, fotopsi, fotofobi, ksantopsi (sarı görme), siyanopsi (mavi görme), kloropsi (yeşil görme) gibi renk algısında değişkenlik, görsel halüsinasyonlar, santral görme alanı skotomları hatta diplopi tariflenmiştir. [63,64,65] Ayrıca digoksin toksisitesi semptomları arasında mide bulantısı, kusma, anoreksi gibi gastrointestinal sistem bulguları, baş ağrısı, konfüzyon, somnolans gibi nörolojik semptomlar ve daha az sıklıkta atriyal taşikardi, ventriküler taşiaritmi gibi ölümcül kardiyak semptomlar görülebilmektedir. [59]

Lawrenson ve ark. digoksin kullanan ve toksisite semptomları olmayan 30 hastaya Ishihara, Hardy Rand Rittler plakaları, City tritan testi ve Farnsworth D15'i içeren renkli görme testleri yaparak kontrol grubuyla ve serum digoksin seviyeleriyle kıyaslamışlardır. Hastalarda %20-30 arasında hafif-orta derecede kırmızı-yeşil renk görme bozukluğu tespit edilirken %20'sinde ise ciddi tritan eksikliği saptanmıştır. Ayrıca renk görme bozukluğu ile serum digoksin seviyeleri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Dolayısıyla yazarlar bu yüksek insidansa bakarak terapötik ilaç düzeylerinde bile retinal fonksiyonlarda azalma olabileceğini ve sadece renk görme testinin mevcut retinopatiji saptamada sınırlı kalabileceğini düşünmüşlerdir. [65]

Digoksinin Na⁺/K⁺-ATPaz pompası üzerinden fotoreseptör işlev bozukluğuna sebep olduğu düşünülmektedir. [66] Fotoreseptörler karanlık ortamda iyon akışını dengelemek için Na⁺/K⁺-ATPaz pompasını kullanırlar ve ışık uyarısıyla hiperpolarizasyon gelişiminde fonksiyon görürler. Bu pompanın inhibisyonu bozulmuş iyon dengesi ve hücresel işlevlerin bozulması hatta hücre ölümüyle sonuçlanabilir. Bu bağlamda Madreperla ve ark. digoksin toksisitesi ile ilişkili fotoreseptör yanıtlarını incelemiştir. Çalışmada serum digoksin seviyelerinin birkaç gün içerisinde normale dönmüş olmasına rağmen birkaç hafta boyunca süren rod ve koniler (daha fazla zarar görmüş)'de implicit zamanlarında uzama kaydedilmiştir. [67] Yine Renard ve ark. statik perimetride bilateral yaygın non-spesifik sensitivite kaybı, ERG'de fotopik ve skotopik yanıtlarda azalma ve özellikle santral 10 derecelik alanda diffüz amplitüd azalması saptamışlardır. [64]

Digoksin retinopatisi ile ilişkili literatürde sadece bir tane OCT değişikliklerini rapor eden olgu sunumu mevcuttur. Capellan ve ark. daha önce kuru tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu bulguları ile takip edilen bir hastada kardiyak sebeplerle digoksin dozunun 2 katına çıkarılmasının ardından hastanın renkli görme şikayetlerinin olması üzerine çekilen OCT kesitlerinde öncekilerle kıyasla bilateral subfoveal alanda yeni gelişen, elipzoid zonda

incelme ve fotoreseptör dış segmentte çok sayıda hiperreflektif materyal tespit edilirken ilacın kesilmesinden 3 hafta sonra lezyonların gerilediği gözlenmiştir (Resim 4). Hastanın FOF görüntülerinde ise takipleri boyunca anormallik saptanmamıştır. [68]



Resim 4: Sağ (A,C,E,G) ve sol (B,D,F,H) göz SD-OCT kesitleri. Digoksin kullanımından dokuz ay önceki görüntüler (A-B), Digoksin dozunun iki katına çıkarılması ve eş zamanlı amiodaron eklenmesinden sonra subfoveal elipsoid zonda kalınlaşma ve intedigitasyon zonunun kaybolması (beyaz oklar) (C-D), ilaç kesilmesinden 3 hafta sonra SD-OCT bulgularındaki erken düzelmenin gösterilmesi (E-F) ve 12 hafta sonra başlangıç görünümünün geri kazanılması (G-H).

Çeşitli hayvan modellerinde digoksinin etkisi incelenmiştir. Hinshaw ve ark. fareler üstünde digoksinin IFN-γ üretimini ve Th 1 gelişimini baskılayarak immün yanıtları inhibe ettiği ve otoimmün üveit gelişimini engelleyebileceğini gösterilmişlerdir ancak doza bağımlı olarak retinada önemli ölçüde toksisite oluşturduğunu, ERG'de fotopik ve skotopik yanıtlarda azalma ile karakterize ciddi fotoreseptör disfonksiyonu geliştiğini tespit etmişlerdir. [69] Farklı bir in vivo çalışmada iskemik retinopati indüklenen farelerde intravitreal ve sistemik yolla verilen digoksinin, retinal HIF-1α ekspresyonunu ve VEGF sinyal yollarını baskılayarak neovaskülarizasyonu engellediği gösterilmiştir. Bu çalışmadaki sistemik digoksin dozu Hinshaw ve ark.'nın kullanımı ile benzerdi ancak bu çalışmada toksik etkilerinden bahsedilmedi. [70] Ayrıca intravitreal digoksinin retinablastom hücreleri üzerinde pro-apoptotik ve anti-proliferatif etkileri olduğu gözlenmiştir. İntravitreal uygulama kardiyak toksisiteye sebep olabilen plazma konsantrasyonunun çok altında olmasını sağlarken fotoreseptör toksisitesine yol açtığı ERG tetkikleriyle gösterilmiştir. [71]

Digoksin terapötik indeksi dar ve tedavi dozlarında bile retinal sitotoksik etkilere sebep olabilen bir ajandır. Bu sebeple kardiyologlar ile oftalmologlar arasında toksisite açısından farkındalık olmalı ve hastaların görsel şikayetleri sorgulanmalıdır.

Sonuç

Çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan bir takım sistemik ilaçlar veya malabsorbsiyon sebebiyle görülen vitamin eksiklikleri RPE ve fotoreseptör tabakalarında yapısal ve fonksiyonel değişikliğe yol açabilmektedir. Bu bağlamda hastaların görsel semptom-

ları ile çeşitli oftalmolojik muayene bulguları sistemik ilaç kullanımının irdelenmesi açısından oftalmologlar tarafından farkındalık oluşturmaktadır. İlaç ilişkili retinopatiden erken şüphelenilmesi ve sebep olan ilacın kesilmesiyle gelişen yan etkiler geri dönüşümlü olabilmektedir.

Açıklama

Bu makalenin yazarlarından herhangi biri için finansal destek veya kişisel finansal çıkar şeklinde hiçbir ticari ilişki yoktur.

Kaynaklar

- Patrick D, William C. Retinal Toxicity of Systemic Medications. Daniel M. Albert, Loan W. Miller, Dimitri T. Azar (eds), Albert and Jakobiec's principles & practice of ophthalmology, 4th Edition, Saunders, London, Elsevier 2008:2213-2221.
- Cunningham CA, Friedberg DN, Carr RE. Clofazamine-induced generalized retinal degeneration. *Retina*. 1990;10(2):131-134.
- Kasturi N, Srinivasan R. Clofazamine-induced premacularopathy in a vitiliginous patient. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*. 2016;7(3):149-151.
- Mirnejad R, Asadi A, Khoshnood S, et al. Clofazimine: A useful antibiotic for drug-resistant tuberculosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;105:1353-1359.
- Cholo MC, Mothiba MT, Fourie B, Anderson R. Mechanisms of action and therapeutic efficacies of the lipophilic antimycobacterial agents clofazimine and bedaquiline. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2017; 72(2):338-353.
- Cholo MC, Steel HC, Fourie PB, Germishuizen WA, Anderson R. Clofazimine: current status and future prospects. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67(2):290-298.
- Forster DJ, Causey DM, Rao NA. Bull's eye retinopathy and clofazimine. *Annals of internal medicine*. 1992;116(10):876-877.
- Barot RK, Viswanath V, Pattiwar MS, Torsekar RG. Crystalline deposition in the cornea and conjunctiva secondary to long-term clofazimine therapy in a leprosy patient. *Indian J Ophthalmol*. 2011;59(4):328-329.
- Kaur I, Ram J, Kumar B, Kaur S, Sharma VK. Effect of clofazimine on eye in multibacillary leprosy. *Indian journal of leprosy*. 1990;62(1):87-90.
- Craythorn JM, Swartz M, Creel DJ. Clofazimine-induced bull's-eye retinopathy. *Retina*. 1986;6(1):50-52.
- Brittenham GMJNEJoM. Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. *N Engl J Med*. 2011; 364(2):146-156.
- Nakamura H, Rose PG, Blumer JL, Reed MDJTJoCP. Acute encephalopathy due to aluminum toxicity successfully treated by combined intravenous deferoxamine and hemodialysis. *J Clin Pharmacol*. 2000;40(3):296-300.
- Velasquez J, Wray AA. Deferoxamine. *StatPearls [Internet]; StatPearls Publishing*; 2020.
- Chen S-H, Liang D-C, Lin H-C, Cheng S-Y, Chen L-J, Liu H-CJJoPHO. Auditory and visual toxicity during deferoxamine therapy in transfusion-dependent patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005; 27(12):651-653.
- Chan Y-L, Chu C-W, Chik K-W, Pang L-M, Shing M-K, Li C-K. Deferoxamine-induced dysplasia of the knee: sonographic features and diagnostic performance compared with magnetic resonance imaging. *J Ultrasound Med*. 2001; 20(7):723-728.
- BAATH JS, LAM W-C, KIRBY M, CHUN A. DEFEROXAMINE-RELATED OCULAR TOXICITY: Incidence and Outcome in a Pediatric Population. *Retina*. 2008; 28(6):894-899.
- Di Nicola M, Barteselli G, Dell'Arti L, Ratiglia R, Viola F. Functional and Structural Abnormalities in Deferoxamine Retinopathy: A Review of the Literature. *BioMed Research International*. 2015; 2015:249617.
- Haimovici R, D'Amico DJ, Gragoudas ES, Sokol S. Ophthalmology DRSGJ. The expanded clinical spectrum of deferoxamine retinopathy. *Ophthalmology*. 2002;109(1):164-171.
- Rahi A, Hungerford J, Ahmed AJBjoo. Ocular toxicity of desferrioxamine: light microscopic histochemical and ultrastructural findings. *Br J Ophthalmol*. 1986;70(5):373-381.
- De Virgiliis S, Congia M, Turco MP et al. Depletion of trace elements and acute ocular toxicity induced by desferrioxamine in patients with thalassaemia. *Arch Dis Child*. 1988;63(3):250-255.
- Klettner A, Koinzer S, Waetzig V, Herdegen T, Roider JJC, toxicology o. Deferoxamine mesylate is toxic for retinal pigment epithelium cells in vitro, and its toxicity is mediated by p38. *Cutan Ocul Toxicol*. 2010;29(2):122-129.
- Lakhanpal V, Schocket SS, Jiji R. Deferoxamine (Desferal®)-induced Toxic Retinal Pigmentary Degeneration and Presumed Optic Neuropathy. *Ophthalmology*. 1984; 91(5):443-451.
- Bansal V, Elgarbly I, Ghanchi F, Atkinson PJEjoh. Bull's eye maculopathy with deferoxamine. *Eur J Haematol*. 2003;70(6):420-421.
- Viola F, Barteselli G, Dell'Arti L et al. Abnormal fundus autofluorescence results of patients in long-term treatment with deferoxamine. *Ophthalmology*. 2012; 119(8):1693-1700.
- Wu C-H, Yang C-P, Lai C-C, Wu W-C, Chen Y-HJBo. Deferoxamine retinopathy: spectral domain-optical coherence tomography findings. *BMC Ophthalmol*. 2014;14(1):1-3.
- Genead MA, Fishman GA, Anastakis A, Lindeman MJDo. Macular vitelliform lesion in desferrioxamine-related retinopathy. *Doc Ophthalmol*. 2010; 121(2):161-166.
- Simon S, Athanasios PA, Jain R, Raymond G, Gilhotra JSJlJoo. Desferrioxamine-related ocular toxicity: a case report. *Indian J Ophthalmol*. 2012; 60(4):315.
- Gonzales CR, Lin AP, Engstrom RE, Kreiger AE. BILATERAL VITELLIFORM MACULOPATHY AND DEFEROXAMINE TOXICITY. *RETINA*. 2004;24(3):464-467.
- Hidajat RR, McLay JL, Goode DH, Spearing RL. EOG as a monitor of desferrioxamine retinal toxicity. *Documenta Ophthalmologica*. 2004; 109(3):273-278.
- Bui KM, Sadda SR, Salehi-Had H. Pseudovitelliform maculopathy associated with deferoxamine toxicity: multimodal imaging and electrophysiology of a rare entity. *Digit J Ophthalmol*. 2017; 23(1):11-15.
- R AL, M M. Retinal Toxicity of Systemically Administered Drugs. Myron Yanoff and Jay S. Duker: *Ophthalmology*. USA: Springer; 2019: 683-687.
- Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart JEJoACoG, ACG. The prevalence of celiac disease in the United States. 2012; 107(10):1538-44.
- Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *The Lancet*. 2018; 391(10115):70-81.
- Glissen Brown JR, Singh P. Coeliac disease. *Paediatrics and International Child Health*. 2019; 39(1):23-31.
- Martins TG, Costa AL, Oyamada MK, Schor P, Sipahi AM. Ophthalmologic manifestations of celiac disease. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(1):159-162.
- Fousekis FS, Katsanos KH, Christodoulou DK. Ocular manifestations in celiac disease: an overview. *Int Ophthalmol*. 2020; 40(4):1049-54.
- Tokgöz Y, Terlemez S, Karul A. Fat soluble vitamin levels in children with newly diagnosed celiac disease, a case control study. *BMC pediatrics*. 2018; 18(1):130.
- Dotan G, Goldstein M, Stolovitch C, Kesler A. Pediatric Pseudotumor Cerebri Associated With Low Serum Levels of Vitamin A. *J Child Neurol*. 2013; 28(11):1370-1377.
- Sherwin JC, Reacher MH, Dean WH, Ngondi J. Epidemiology of vitamin A deficiency and xerophthalmia in at-risk populations. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2012; 106(4):205-214.
- Wiseman EM, Bar-El Dadon S, Reifen R. The vicious cycle of

- vitamin a deficiency: A review. Crit Rev Food Sci Nutr.2017; 57(17):3703-3714.
41. Saenz-de-Viteri M, Sádaba LM. Optical Coherence Tomography Assessment Before and After Vitamin Supplementation in a Patient With Vitamin A Deficiency: A Case Report and Literature Review. Medicine. 2016; 95(6):e2680.
 42. Marmor MF. Retinal Pigment Epithelium . Myron Yanoff and Jay S. Duker: Ophthalmology. USA: Springer; 2019: 423-425.
 43. Smith J, Steinemann TL. Vitamin A Deficiency and the Eye. Int Ophthalmol Clin. 2000;40(4):83-91.
 44. Stroh C, Weiher C, Hohmann U, Meyer F, Lippert H, Manger TJOs. Vitamin A deficiency (VAD) after a duodenal switch procedure: a case report.Obes Surg. 2010; 20(3):397-400.
 45. Berkenstock MK, Castoro CJ, Carey AR. Outer retina changes on optical coherence tomography in vitamin A deficiency. Int J Retina Vitreous. 2020; 6:23.
 46. Feroze KB, Kaufman EJ. Xerophthalmia StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2021.
 47. Farrell MC, Weiss SJ, Goodrich C, Martinez Lehmann MP, Delarato N. Food Aversion Leading to Nutritional Optic Neuropathy in a Child With Severe Vitamin A Deficiency. J Neuroophthalmol. 2021; 41(4):e718-719.
 48. O'Neill EK, Smith R. Visual electrophysiology in the assessment of toxicity and deficiency states affecting the visual system. Eye (London, England). 2021; 35(9):2344-2353.
 49. Lee A, Tran N, Monarrez J, Mietzner D. Case Report: Vitamin A Deficiency and Nyctalopia in a Patient with Chronic Pancreatitis. Optom Vis Sci. 2019; 96(6):453-458.
 50. Saker S, Morales S, Jhittay H, Wen Y, Amoaku W. Electrophysiological and microperimetry changes in vitamin A deficiency retinopathy. Doc Ophthalmol. 2015; 130(3):231-240.
 51. Aleman TS, Garrity ST, Brucker AJ. Retinal structure in vitamin A deficiency as explored with multimodal imaging. Doc Ophthalmol. 2013; 127(3):239-243.
 52. McBain VA, Egan CA, Pieris SJ, Supramaniam G, Webster AR, Bird AC, Holder GE. Functional observations in vitamin A deficiency: diagnosis and time course of recovery. Eye (London, England). 2007; 21(3):367-376.
 53. Lee WB, Hamilton SM, Harris JP, Schwab IR. Ocular Complications of Hypovitaminosis A after Bariatric Surgery. Ophthalmology. 2005; 112(6):1031-1034.
 54. Berkenstock MK, Castoro CJ, Carey AR. Outer retina changes on optical coherence tomography in vitamin A deficiency. Int J Retina Vitreous. 2020; 6(1):23.
 55. Ellis MP, Chang MY, Yiu G. Anti-Retinal Antibodies in Vitamin A Deficiency. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.2020; 51(12):723-6.
 56. Ten Hulzen RD, Wagner IV, Decastro PY, Sullivan JP. Visual field decline and restoration following vitamin A therapy for vitamin A deficiency. Am J Ophthalmol Case Rep. 2022; 26:101471.
 57. Remolı Sargues L, Montero Hernández J, Ortiz Salvador M et al. Vitamin A retinopathy secondary to Billroth II anastomosis triggered after the beginning of dialysis. Eur J Ophthalmol. 2021;11206721211027416.
 58. Hollman A. Drugs for atrial fibrillation. Digoxin comes from Digitalis lanata. BMJ (Clinical research ed). 1996; 312(7035):912.
 59. David, Marie Nicole V., and Mrin Shetty. Digoxin. 2020.
 60. Renard D, Rubli E, Voide N, Borruat F-X, Rothuizen LE. Spectrum of digoxin-induced ocular toxicity: a case report and literature review. BMC research notes. 2015;8(1):368.
 61. Currie GM, Wheat JM, Kiat H. Pharmacokinetic considerations for digoxin in older people. Open Cardiovasc Med J. 2011; 5:130-5.
 62. Bryant B, Knights K. Pharmacology for Health Professionals ebo- ok Elsevier Health Sciences; 2014.
 63. Dettoraki M, Moschos MM. The Role of Multifocal Electror- etinography in the Assessment of Drug-Induced Retinopathy: A Review of the Literature. Ophthalmic Res.2016; 56:169-177.
 64. Renard D, Rubli E, Voide N, Borruat FX, Rothuizen LE. Spectrum of digoxin-induced ocular toxicity: a case report and literature review. BMC research notes. 2015; 8:368.
 65. Lawrenson J, Kelly C, Lawrenson A, Birch JJBjoo. Acquired colour vision deficiency in patients receiving digoxin maintenance therapy. Br J Ophthalmol. 2002; 86(11):1259-1261.
 66. Landfried B, Samardzija M, Barben M et al. Digoxin-induced retinal degeneration depends on rhodopsin. Cell Death Dis. 2017; 8(3):e2670.
 67. Madreperla SA, Johnson MA, Nakatani KJAoO. Electrophysi- ologic and electroretinographic evidence for photoreceptor dy- sfunction as a toxic effect of digoxin. Arch Ophthalmol. 1994; 112(6):807-812.
 68. Capellan P, Mahrous MA, Kovacs KD. OCT Findings in Pre- sumed Digoxin Retinal Toxicity. Ophthalmology Retina. 2021; 5(11):1173-1175.
 69. Hinshaw SJ, Ogbeifun O, Wandu WS et al. Digoxin Inhibits Indu- ction of Experimental Autoimmune Uveitis in Mice, but Causes Severe Retinal Degeneration.Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016; 57(3):1441-1447.
 70. Yoshida T, Zhang H, Iwase T, Shen J, Semenza GL, Campochiaro PA. Digoxin inhibits retinal ischemia-induced HIF-1alpha exp- ression and ocular neovascularization. FASEB J. 2010;24(6):1759-1767.
 71. Winter U, Buitrago E, Mena HA et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Intravitreal Digoxin in Preclinical Models for Re- tinoblastoma. Invest Ophthalmol Vis Sci.2015; 56(8):4382-4393.



Op. Dr. Selma MEŞEN

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2015 yılında mezun oldu. Konya Eğitim ve Araştır- ma Hastanesi Çocuk Acil Servisinde pratisyen hekim olarak görev yaptıktan sonra 2017 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında asis- tanlık eğitimine başladı. Yaklaşık 2.5 yıllık eğitimin ardından Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalına geçerek kalan eğitim süresini burada tamamladı ve 2022 yılında uzman oldu. Halen Türkoğlu Dr. Kemal Beyazıt Devlet Hastanesinde Göz Hastalıkları Uzmanı olarak görev yapmaktadır. Türk Oftalmoloji Derne- ği Genç Oftalmologlar Grubu üyesidir.