

DERLEME REVIEW**Vasküler Yatakta Hasar Yapan veya Mikrovaskülopati / Tıkanıklık yapan İlaçlar-3: Patogenez, Tanı ve Tedavi (İntraoküler Gentamisin, Tobramisin, Amikasin, Vankomisin, Moksifloksasin)****Medications Damaging Vascular Bed or Causing Microvasculopathy / Occlusion-3: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment (Intraocular Gentamicin, Tobramycin, Amikacin, Vancomycin, Moxifloxacin)**

*Alev Koçkar / ORCID No: 0000-0002-1457-8511, ** Erdal Yüzbaşıoğlu / ORCID No: 0000-0003-1008-4511

* Op. Dr. Göz Hastalıkları, SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Türkiye

** Prof. Dr. T.C. İstanbul Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Göz Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi/Received: 29.06.2022 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25.09.2022 **DOI:** 10.37783/CRJ-0337

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Alev Koçkar, Esenevler Mah. Özgüneş Sok. Ekşioğlu Ufukkent Sitesi C Blok Daire No: 10 Ümraniye/İstanbul **Tel./Phone:** +90 506 632 14 60, **E-posta/E-mail:** kahyaalev@gmail.com

ÖZ

Göz ve göz çevresi cerrahisi sonrası retinal damar tıkanıklığı ve vasküler yatak hasarı nadir fakat oldukça ciddi bir komplikasyondur. Kardiyovasküler hastalık hikayesi, retrobulber enjeksiyon, perioperatif yüksek göz içi basıncı ve ilaç toksisitesi olası nedensel faktörler olarak bildirilmişlerdir. Katarakt cerrahisi sırasında intrakameral antibiyotik uygulaması ise dünyada neredeyse tüm oftalmologlar tarafından benimsenmiş ve rutin uygulanmaya alınmıştır. İntravitreal antimikrobiyal uygulama göz içi enfeksiyonlarının tedavisini iletmiştir. Kan-oküler bariyerleri bypass edebilmek, yüksek ilaç konsantrasyonlarının minimum sistemik absorpsiyon ile doğrudan arka segmente iletilmesine izin verir. Bununla birlikte, bazı antimikrobiyal ilaçların terapötik ve toksik dozları arasındaki fark dar bir konsantrasyon aralığına düştüğü için intravitreal tedavi oküler toksisite riskleri ile ilişkilendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Retinal vasküler yatak hasarı, Retinal damar tıkanıklığı, İlaç toksisitesi, Gentamisin, Tobramisin, Amikasin, Vankomisin, Moksifloksasin

ABSTRACT

Retinal vascular occlusion and vascular bed injury are rare but serious complications after eye and periocular surgery. History of cardiovascular disease, retrobulbar injection, perioperative high intraocular pressure, and drug toxicity have been reported as possible causative factors. Intracameral antibiotic administration during cataract surgery has been adopted by almost all ophthalmologists in the world and has been routinely applied. Intravitreal antimicrobial administration has advanced the treatment of intraocular infections. Being able to bypass the blood-ocular barriers allows high drug concentrations to be delivered directly to the posterior segment with minimal systemic absorption. However, intravitreal therapy may be associated with risks of ocular toxicity, as the difference between therapeutic and toxic doses of some antimicrobial drugs falls within a narrow concentration range.

Keywords: Retinal vascular bed injury, Retinal vascular occlusion, Drug toxicity, Gentamicin, Tobramycin, Amikacin, Vancomycin, Moxifloxacin

Giriş

Kardiyovasküler hastalık öyküsü, retrobulber anestezi enjeksiyonu, perioperatif dönemde yüksek göz içi basıncı (GİB) ve ilaç toksisitesi, göz içi cerrahi sonrası retina damar tıkanıklığının nadir ve ciddi komplikasyonunun olası nedensel faktörleri olarak bildirilmiştir.^[1-3]

Göz içi lens implantasyonu ile katarakt cerrahisi en sık uygulanan oftalmolojik cerrahi prosedürdür. Nadir de olsa bakteriyel endoftalmi, katarakt cerrahisinin en korkulan komplikasyonlarından biridir ve yayınlanan raporlarda %0.04-%0.2 oranında ortaya çıkmaktadır.^[4,5] Son on yılda katarakt cerrahisi sonrası endoftalmi insidansını azaltmak için perioperatif ve intrakameral antibiyotik

kullanımına ilgi artmıştır. Bu amaçla intrakameral sefuroksim, moksifloksasin ve vankomisin kullanılmıştır.^[6-9]

Bununla birlikte, bu ilaçların kullanımı risksiz değildir. Toksik ön segment sendromu (TASS) ve seyreltme hataları vakaları olmuştur. İntrakameral antibiyotik kullanan katarakt cerrahları arasında dünyada vankomisin en sık kullanılan ajanlar arasında yer almaktadır.^[10-13] Son zamanlarda, katarakt cerrahisi sırasında intrakameral vankomisin enjeksiyonu ile ilişkili hemorajik oklüziv retinal vaskülit (HORV) tanımlanmıştır.^[14]

Aminoglikozitler

Aminoglikozitler, ribozomda bakteriyel protein sentezini inhibe etme yeteneklerine sahip antibiyotik etkisi olan bir ilaç

sınıfıdır.^[15] Yaygın olarak kullanılan aminoglikozitler arasında tobramisin, amikasin ve gentamisin bulunur. Gentamisin, Gram negatif organizmalara karşı etkinliği nedeniyle endoftalmi ve ön segment enfeksiyonu tedavisinde ve postoperatif profilaksi için kullanılmıştır.^[16] Aminoglikozidlerin sistemik kullanımda oto- ve nefrotoksisite ile ilişkili olduğu iyi bilinmesine rağmen, lokal uygulamada da oküler toksisite olduğu anlaşılmıştır.^[17,18]

Patogenez

Gözün anatomisi ve retinanın karmaşık fizyolojisi, etkili ilaçların geliştirilmesini zorlu bir hale getirir. Topikal olarak uygulanan ilaçlar prekorneal gözyaşı filmi, korneanın biyofiziksel özellikleri ve yapısı, lakrimal drenaj sistemi, refleks gözyaşı ve aköz dışı akımı gibi birçok fiziksel ve biyokimyasal bariyer nedeniyle genellikle sınırlı biyoyararlanım (<%5) sergiler.^[19] Patojenlerin oküler sistem içine girişini engelleyen bariyer sistemi aynı zamanda ilaçların oküler dağılımında engellemektedir.^[20] Optik fonksiyon için şeffaflık gereklidir bu nedenle birçok oküler yapı damardan yoksundur. Ancak bu damarsız yapı konak korumasını diğer organlara göre oldukça azaltmaktadır. Endoftalimde olduğu gibi oküler bariyerler aşılsa oldukça yıkıcı bir etki gözlenir. Aynı zamanda bu oküler bariyerler ilaçların hedef bölgeye ulaşmasına da engel teşkil etmektedir. Gözün daha derin yapılarına erişim, sıkı bir şekilde paketlenmiş kornea epiteli ve değişen lipofilikliğe sahip korneal stroma tarafından engellenir. Bir ilacın arka segmente ulaştırılmasının kendine özgü zorlukları vardır. Pigmentsiz siliyer cisim epitelinin kan-aköz bariyerinin ve kan-retina bariyerini (KRB) oluşturan kan damarlarının endotelinin sıkı bağlantıları kan retina bariyerini oluşturur. Bu bariyerlerle birlikte vasküler konjonktiva, sklera ve koroid ilaç ulaşımını etkiler. KRB, oküler vasküler yataklar arasındaki sıvı ve moleküler hareketi kontrol eder aynı zamanda makromoleküllerin ve zararlı moleküllerin retinaya sızmasını önler.^[21] Bu sınırlandırmalar göz içinde terapötik konsantrasyonlara ulaşmak için yüksek dozlarının sistemik uygulanmasını gerektirir. Sonuç olarak, sistemik kullanılan bir ilaç vücuttaki tüm dokularda dağılır ve birikerek istenmeyen yan etkilere neden olur.^[22] Bu nedenle; tekrarlanabilir yüksek doz ilaç konsantrasyonları elde etmek için intravitreal enjeksiyonlar gerekmektedir. Her ne kadar intravitreal enjeksiyonlar gözün arkasındaki hastalıkları tedavi etmek için kullanılsalarda tekrarlanan uygulama endoftalmi, retina dekolmanı, travmatik katarakt, göz içi kanama ve oküler enfeksiyonlar gibi potansiyel komplikasyonlar doğurur.^[23]

Aminoglikozitler, ribozomda bakteriyel protein sentezini inhibe etmelerinden dolayı antibiyotik etkiye sahip bir ilaç sınıfıdır.^[15] Yaygın olarak kullanılan aminoglikozitler arasında tobramisin, amikasin ve gentamisin bulunur. Gentamisin, Gram negatif organizmalara karşı etkinliği nedeniyle endoftalmi ve ön segment enfeksiyonu tedavisinde ve postoperatif profilaksi için kullanılmaktadır.^[16] Endoftalmi tedavisi veya profilaksisi için aminoglikozid kullanımından sonra retinal toksisite vakaları ve buna bağlı görme kayıpları bildirilmiştir.^[24] Akut olarak retina; yüzeysel ve intraretinal kanamalar, atılmış pamuk manzarası, arteriolar daralma ve venöz boncuklanma ile opak ve ödemli hale gelir.^[25]

Aynı zamanda subkonjonktival gentamisin kaynaklı maküler toksisite bildirilmiş olgular mevcuttur. Bu olgularda postoperatif birinci veya üçüncü gün arka kutupta retina kanamaları, ödem ve yumuşak eksüdalar görülmüştür. Başka bir olguda ise, postoperatif on dördüncü günde makula boyunca retina solukluğu gözlemlenmiştir.^[26-28] Conway ve arkadaşları tarafından, Cebus navrigatus maymunlarının vitreus boşluğuna gentamisin enjekte edilerek

primat retinada gentamisin kaynaklı retinal toksisite saptanmıştır. Bildiriye göre gentamisin arka kutupta retinanın iç tabakasında, özellikle sinir lifi tabakasında ve ganglion hücre tabakasında inflammatuar değişikliklere neden olmaktadır. Damar tıkanıklığı kapiller yatakta sekonder granülosit tıkaçı oluşumuna bağlı meydana gelmektedir.^[29] Hancock ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada gentamisin toksisitesi vakalarında retina beyazlamasının klinik tablosu vasküler bir süreci düşündürse, sonuçların retina fonksiyonuna doğrudan müdahale eden başka bir mekanizmanın var olduğunu göstermektedir. Hem koroid hem de retina vasküler yatakları olan sıçan retinasında ve sadece koroid dolaşımı olan tavşan retinasında gentamisin varlığında retina fonksiyonunda benzer değişiklikler bulmuşlardır. B-dalgasının seçici kaybı hem tüm hayvan Elektoretinografi (ERG)'sinde hem de izole dokuda meydana geldiği gözlemlenmiştir. Bu nedenle, gentamisin kaynaklı değişiklikler retina perfüzyonundan bağımsız olarak meydana geldiği düşünülmüştür. Sonuçların izole dokuda hızlı ve geri dönüşümlü etkiler göstermesi, ani görme kaybının nöral bir mekanizma yoluyla gerçekleştiğini düşündürmektedir. Başlangıçta nöral bir sürecin neden klinik olarak vasküler bir tabloya yol açtığını açıklayan birkaç olasılık vardır. Retina metabolizması, arteriyel oksijen içeriği ve akıcı retinal kan akımında düşen arter pH'sı gibi çok sayıda faktörün olduğu gösterilmiştir.^[30,31] Gentamisinin, vasküler fonksiyon bozukluğuna yol açan retina metabolizmasında derin bir değişikliğe neden olması mümkündür. ERG değişikliklerine yol açan bozulan aynı hücresel mekanizmalar, bağımsız olarak vasküler yatakta tahribata neden olabilir. Aminoglikozitlerin retinal toksisite mekanizması hala birtakım belirsizlikleri korumaktadır. Gentamisin güçlü bir asit olduğundan, toksisitenin doğrudan bir pH etkisi olabileceği veya lizozomun asidik ortamında birikebileceği ve retina pigment epiteli (RPE) metabolizmasının bozulmasına neden olabileceği öne sürülmüştür.^[32,33]

Amikasin ile ilgili olarak, bir hayvan çalışması; subretinal boşluktaki makrofajlar, RPE ve dış segmentlerin düzensizliği ile kendini gösteren retinal toksisiteyi ve 400 g amikasinin tekrarlanan intravitreal enjeksiyonundan sonra Bruch membranı devamlılığının bozulması ile ortaya çıkarmıştır. D'Amico ve arkadaşları tavşanlara 100 ila 3.000 g arasında değişen dozlarda intravitreal enjeksiyondan sonra aminoglikozit antibiyotiklerin (tobramisin, amikasin, netilmisin ve kanamisin) karşılaştırmalı bir toksisite çalışması yapılmıştır. Toksisitenin en erken bulguları olarak RPE'deki lamellar lizozomal inklüzyonlar olmak üzere, her ilaçla dış retina ile sınırlı olarak saptanmıştır. Bununla birlikte, aminoglikozidler, toksik reaksiyonlar oluşturmak için gereken eşik dozunda, aşağıdaki toksisite sırasına izin vererek (en toksikten en az toksik olana doğru) belirgin farklılıklar sergilemiştir: gentamisin >netilmisin = tobramisin >amikasin = kanamisin.^[34,35] Aminoglikozidlerin terapötik düzeye tehlikeli derecede yakın bir toksisite eşiği olduğundan, intravitreal uygulamalarda alternatif ilaçlar düşünülmelidir.^[36]

Vankomisin

2007 yılında, Avrupa Katarakt ve Refraktif Cerrahlar Derneği, katarakt cerrahisinin bitiminde verilen profilaktik intrakameral sefuroksim enjeksiyonunun postoperatif endoftalmi oranını 5 kat azalttığını gösteren büyük, prospektif, randomize, çok merkezli bir çalışmanın sonuçlarını yayınlamışlardır. O rapordan bu yana, birçok oftalmolog katarakt cerrahisi sırasında intrakameral antibiyotiklerin rutin kullanımını savunmuş ve benimsemiştir.^[4,6,37,38] Göz içi vankomisin profilaksisi güvenlik, bulunabilirlik, kapsam ve ilaca dirençli patojenlere karşı etkinlik gibi çeşitli faktörlere da-

yanmaktadır.^[13] 2014 yılında, ilk kez katarakt cerrahisi sonrası 2 ciddi bilateral iskemik retinal vaskülit vakası tanımlanmıştır. 2015 yılında ilave 4 vaka (3 bilateral ve 1 tek taraflı) rapor edilmiştir. Bu 6 hastada rapor edilen 11 gözün tümü, intrakameral vankomisin profilaktik enjeksiyonu ile komplike olmayan katarakt ameliyatı geçirmiştir. Aynı zamanda şiddetli iskemik hemorajik retinal vaskülit 1 ila 14 gün arasında gerçekleşmiştir. Yazarlar durumu hemorajik oklüziv retinal vaskülit (HORV) olarak adlandırmışlardır. Vankomisin önünde gelen aday olduğunu ve gecikmiş tip bağışıklık nedeniyle olduğunu öne sürmüşlerdir.^[14,39] Hemorajik oklüziv retinal vaskülit ağırlıklı olarak retinal flebit gibi görünmektedir. Venöz staz; retinal ven tıkanıklığındakine benzer yaygın retinal hemorajileri açıklamaktadır.

Moksifloksasin

Katarakt cerrahisi sırasında intrakameral antibiyotik kullanımı 1990'lardan beri rapor edilmiştir. O zamandan beri, uygulayıcılar birçok farklı intrakameral ilaç, özellikle de sefuroksim, moksifloksasin ve vankomisin kullanmışlardır. Patel ve ark.^[40] katarakt cerrahisi sırasında uygulanan intrakameral moksifloksasine bağlanan toksik arka segment sendromu ile başvuran 7 hastadan oluşan bir vaka serisini bildirdiler. Bulgular arasında görme keskinliğinde azalma, optik koherens tomografide subfoveal elipsoid zon kaybı, tam alan retina yanıtlarında azalma ve elektrofizyolojik testte negatif ERG vardı. İntrakameral moksifloksasin (50 ila 500 µg/mL) uygulaması ile endoftalmi riskini değerlendiren Japonya'dan bildirilen bir çalışmada farklı dozlarda kullanılan İntrakameral moksifloksasin endoftalmi riskini 3 kat azaltmıştır. 18.000'den fazla vakada, 500 µg/mL veya daha az moksifloksasin uygulaması, toksik ön segment sendromu veya kornea endotel hücre kaybı gibi ciddi komplikasyonları anlamlı düzeyde arttırmadığı bildirilmektedir.^[8] Bilateral akut iris transillüminasyonu (BAIT) ve irisin bilateral akut depigmentasyonu (BADI), akut oküler ağrı, şiddetli fotofobi ve kızarıklık, ön kamaraya pigment dağılımı ve irisin içinde pigment birikimi ile karakterize sendromlardır. BAIT, klinik olarak belirgin iris transillüminasyon kusurlarına, midriyazis ve atonik pupil gibi değişikliklere ve ayrıca bazen artan göz içi basıncına (GİB) neden olur. BADI, transillüminasyon kusurları veya iris kusurları olmaksızın iriste geri dönüşümlü değişiklikler ile ilişkilidir ve ayrıca, artan GİB insidansı daha düşüktür. Bu sendromların kesin etyopatogenezi belirsizliğini korusa da her ikisinin de intrakameral moksifloksasin ile bağlantılı olabileceği bildirilmektedir.^[41]

Diğer bazı retinal damar ağrını etkileyen ilaçlar talk ve interferondur. Talk, metilfenidat hidroklorür (Ritalin) veya metha gibi oral ilaçlarda inert dolgu maddesi olarak rutin olarak kullanılan bir hidratlı magnezyum silikattır. Bu oral ilaçlar, uyuşturucu kullanımı durumlarında intravenöz olarak enjekte edildiğinde, talk partikülleri akciğerlere embolize olur ve zamanla sistemik dolaşıma girerek retinal vasküler oklüzyona yol açabilir. Tipik olarak, arka kutuptaki arteriyoller boyunca kristalin birikintiler not edilir.^[42] Akut fazda, ilişkili retina kanamaları ve atılmış pamuk lekeleri not edilebilir. Arka kutup bulgularının tedavisi yoktur. Neovasküler komplikasyonlar neovaskülarizasyon için lazer fotokoagülasyon ve berrak olmayan vitreus kanamaları için vitrektomi ile tedavi edilir. İnterferonlar üç ana tipte sınıflandırılmıştır – INF-a, INF-b ve INF-g – ve Kaposi sarkomu, hepatit B ve hepatit C, Multiple skleroz, malign osteopetroz tedavisinde kullanılmıştır. İnterferon, atılmış pamuk lekeleri, retina kanamaları ve tipik olarak arka kutup ve peripapiller bölgede mikrovasküler değişikliklerle karakterize bir retinal vaskülopati ile kendini gösterebilir. Optik koherens tomografi ve floresein anjiyografi özellikleri bu mikrovasküler

küler değişikliklerin karakteristiğidir. Bu bulgular tedavi sırasında yakından izlenmelidir, retina bulguları önemliyse ilacın kesilmesi de dikkate alınmalıdır. Retina anormallikleri genellikle interferon kesildikten sonra düzelir.^[43,44]

Tanı

Aminoglikozid toksisitesi

Amikasin geçmişte endoftalmi tedavisinde en sık kullanılan ajanlardan biri olarak bildirilmiştir. Günümüzde aminoglikozitlerin retina için yüksek toksik etki riski oluşturabileceği iyi bilinmektedir. İzole retinalarla yapılan in vitro çalışmalar, elektoretinografideki b-dalgasının, düşük doz (1 mg/ml) varlığında genliğinin azaldığını ve yüksek doz gentamisin (10 mg/ml) ile tamamen ortadan kaldırıldığını göstermiştir. Hayvanlarda yapılan in vivo ERG çalışmalarında, gentamisin intraoküler uygulaması b-dalgasını ortadan kaldırmış ve c-dalgası amplitüdünü azaltmıştır. Histopatolojik değerlendirme, aminoglikozid antibiyotiğe maruz kalan gözlerde sinir lifi tabakasının ve iç pleksiform tabakaların yaygın olarak bozulduğunu göstermiştir.^[32]

İntravitreal aminoglikozid uygulamasına bağlı toksite görülen hastalarda akut olarak yüzeysel ve intraretinal kanamalar, atılmış pamuk manzarası, arteriolar daralma ve venöz boncuklanma ile opak ve ödemli retina görünümü olmaktadır.^[27] Floresein anjiyografi, şiddetli vasküler nonperfüzyonu ortaya çıkarır ve ERG yanıtları söner. Kronik bulgular neovasküler glokom, pigmenter dejenerasyon, optik atrofi ve ciddi görme kaybını içerir.^[45]

Son yıllarda bildirilen subkonjonktival gentamisin uygulaması sonrası gelişen makular toksite olgularında arka kutupta yumuşak eksudalar, hemorajiler ve ödem görülmüştür.^[44,45] Yine başka bir bildiride makula boyunca solukluk rapor edilmiştir.^[46,48]

Hemorajik Oklüziv Retina Vaskülit

Vankomisin profilaksisi yapılmış komplikasyonsuz katarakt cerrahi geçirmiş hastalar ameliyattan 1 ila 21 gün sonra (ortalama 8 gün) tedavi için başvurmuşlardır. Çoğu bildirilmiş hastada ağrısız bulanık görme şikayeti yer almaktadır. Bazı olgularda ise görme bulanıklığı ile sonlanan periferik skotomlar görülmüştür. Neredeyse tüm gözlerde hafif veya orta dereceli ön segment ve retinada nispeten net bir şekilde görülebilen vitreus inflamasyonu vardır ve hipopyon mevcut değildir. Tüm hastalarda intraretinal hemorajiler ve retinal vasküler oklüzyonlar görülür. Aralarında bir miktar örtüşme olmasına rağmen, kanamalar farklı paterndedir. Bazı gözlerde kanamalar çoğunlukla tıkalı venüllerin etrafında kümelenmiştir. Diğer gözlerde kanamalar büyük (>1 disk çapı) veya birleşiktir. Daha hafif bulguları olan bazı gözlerde küçük intraretinal kanamalar vardı. Tüm hastalarda periferik retina tutulumu vardır; daha ciddi vakalarda fundus fotoğraflarında makula beyazlaması görülmektedir. Bazı gözlerde venüllerde beyazımsı kılflanma belirgindir. Hiçbir gözde venöz dilatasyon veya kıvrımlanmada belirgin bir artış görülmemiştir. Floresein anjiyografi, periferik retinal vasküler oklüzyonun kapsamını vurgulamaya yardımcı olur. Floresein anjiyografide vasküler tıkanıklık alanları, renkli fotoğraflarda sektörel retinal kanama bölgeleriyle çakışır. Floresein anjiyografide retina damar tıkanıklığı sınırında sıklıkla venüler boyanma veya sızıntı vardır. Optik sinir bazen hiperfloresandır. Maküler optik koherens tomografide sıklıkla hiperreflektiflik ve iç retina tabakalarında kalınlaşma görülmüştür, bu da akut iç retinal iskemiyi gösterir. Optik koherens tomografide kisitoid intraretinal ödem nadirdir, ancak bazı gözlerde mevcuttur.^[49]

Tedavi

İntravitreal aminoglikozid uygulanması durumunda düşük dozlarda enjeksiyon yapılması istendiğinde ve seyreltme hatalarından kaçınıldığında bile toksik bir reaksiyon meydana gelebilir. Retinanın belirli bir bölgesinde konsantrasyonda lokalize bir artış, aminoglikozit toksisitesinde rol oynayabilir. Perifoveal kılcal damarlardan bazıları korunursa, merkezi görüşün bir kısmının korunması mümkündür.^[38] Murau ve arkadaşları bir olgularında toksisite bulgularını farkettiler ve anda sistemik vazodilatör ve antiplatelet oral steroid ile birlikte başlamışlar ve aynı zamanda oküler kan dolaşımını artırmayı denemişler ancak makula çevresindeki arteriovenöz oklüzyonda progresyon gözlemlenmiştir.^[50]

HORV tanısı konmuş hastalara uygulanan tedaviler oldukça değişkenlik göstermektedir. Olgu bazında literatüre bakıldığında sistemik kortikosteroid, antiplatelet, antivasküler endotelial büyüme faktörü, panretinal fotokoagülasyon, pars plana vitrektomi, intravitreal kortikosteroid gibi seçeneklerin biri veya birkaçı bir-likte uygulanmış olarak görülmektedir. Görsel sonuçlar genellikle kötüdür. HORV yönetimi için öneriler

1. HORV'den şüpheleniliyorsa intravitreal vankomisininden kaçının.
2. Tanı net değilse diğer sendromlar için oküler veya sistemik muayeneyi veya her ikisini de düşünün (örneğin, viral retinit).
3. Agresif sistemik ve topikal kortikosteroidler; perioküler veya göz içi steroidler.
4. Erken anti-VEGF tedavisi.
5. Erken panretinal fotokoagülasyon.^[47]

Kaynaklar

1. Fischer C, Bruggemann A, Hager A, Callizo Planas J, Roeder J, Hoerauf H. Vascular occlusions following ocular surgical procedures: a clinical observation of vascular complications after ocular surgery. *J Ophthalmol*. 2017; (503):1-6.
2. Tappeiner C, Garweg JG. Retinal vascular occlusion after vitrectomy with retrobulbar anesthesia-observational case series and survey of literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(12):1831-5.
3. Russell JF, Scott NL, Haddock LJ, Eaton AM, Flynn HW. Central retinal artery occlusion on postoperative day one after vitreoretinal surgery. *Am J Ophthalmol. Case Rep*. 2018;12:93-6.
4. Packer M, Chang DF, Dewey SH, Little BC, Mamalis N, Oetting TA et al. Prevention, diagnosis, and management of acute postoperative bacterial endophthalmitis. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(2):1699-1714.
5. Taban M, Behrens A, Newcomb RL, Nobe MY, Saedi G, Sweet PM et al. Acute endophthalmitis following cataract surgery: a systematic review of the literature. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(5):613-620.
6. Endophthalmitis Study Group ESoC, Refractive S. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33(6):978-988.
7. Garcia-Saenz MC, Arias-Puente A, Rodriguez-Caravaca G, Banelos JB. Effectiveness of intracameral cefuroxime in preventing endophthalmitis after cataract surgery Ten-year comparative study. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36(2):203-207.
8. Matsuura K, Miyoshi T, Suto C, Akura J, Inoue Y. Efficacy and safety of prophylactic intracameral moxifloxacin injection in Japan. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39(11):1702-1706.

9. Anijeet DR, Palimar P, Peckar CO. Intracameral vancomycin following cataract surgery: An eleven-year study. *Clin Ophthalmol*. 2010;26(4):321-326.
10. Cakir B, Celik E, Aksoy NO, Bursalı Ö, Uçak T, Bozkurt E et al. Toxic anterior segment syndrome after uncomplicated cataract surgery possibly associated with intracameral use of cefuroxime. *Clin Ophthalmol*. 2015;17(9):493-497.
11. Sakarya Y, Sakarya R. Cefuroxime dilution error. *Eur J Ophthalmol*. 2010;20(2):460-461.
12. Chang DF, Braga-Mele R, Mamalis N, Masket S, Miller KM, Nishimura L et al. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: results of the 2007 ASCRS member survey. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33(10):1801-1805.
13. Braga-Mele R, Chang DF, Henderson BA, Mamalis N, Talley-Rostrov A, Vasavada A et al. Intracameral antibiotics: Safety, efficacy, and preparation. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40(12):2134-2142.
14. Witkin AJ, Shah AR, Engstrom RE, Kron-Krey MM, Bauman CR, Johnson MM et al. Postoperative hemorrhagic occlusive retinal vasculitis: expanding the clinical spectrum and possible association with vancomycin. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1438-1451.
15. Vakulenko SB, Mobashery S. Versatility of aminoglycosides and prospects for their future. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16(3):430 - 450.
16. Thomas T, Galiani D, Brod RD. Gentamicin and other antibiotic toxicity. *Ophthalmol Clin North Am*. 2001;14(4):611- 624.
17. Schacht J. Biochemical basis of aminoglycoside ototoxicity. *Otolaryngol Clin North Am*. 1993;26(5):845- 856.
18. Swan S. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Semin Nephrol*. 1997;17(1): 27-33.
19. Peyman GA, Ganiban GJ. Delivery systems for intraocular routes. *Adv Drug Deliv Rev* 1995;16(1):107-23.
20. Novack GD, Robin AL. Ocular pharmacology. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(5): 517-527.
21. Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Blood-retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: basic concepts, clinical features and management. *Prog Retin Eye Res* 2008;27(6): 622-647.
22. Myles M, Neumann D, Hill J. Recent progress in ocular drug delivery for posterior segment disease: emphasis on transscleral iontophoresis. *Adv Drug Deliv Rev*. 2005; 57(14): 2063-2079.
23. Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET . Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina*. 2004;24(5): 676-698.
24. Judson PH. Aminoglycoside macular toxicity after subconjunctival injection. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(9):1282-1283.
25. Conway BP, Campochiaro PA. Macular infarction after endophthalmitis treated with vitrectomy and intravitreal gentamicin. *Arch Ophthalmol*. 1986;104(3):367-371.
26. Cardascia N, Boscia F, Furino C, Sborgia L. Gentamicin-induced macular infarction in transconjunctival sutureless 25-gauge vitrectomy. *Int Ophthalmol*. 2008;28(5):383-5.
27. Brouzas D, Moschos MM, Koutsandrea C, Davou S, Georgalas I. Gentamicin-induced macular toxicity in 25-gauge sutureless vitrectomy. *Cutan Ocul Toxicol*. 2013;32(3):258-9.
28. Heath Jeffery RC, Bowden FJ, Essex RW. Subconjunctival gentamicin-induced macular toxicity following sutureless 25-gauge vitrectomy. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017;45(3):301-4.
29. 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.
30. Hancock HA, Guidry C, Read RW, Ready EL, Kraft TW. Acute Aminoglycoside Retinal Toxicity In Vivo and In Vitro Investigati-

- ve Ophthalmology & Visual Science. 2005;46(12): 4804-4808.
31. Harris A, Ciulla TA, Chung HS, Martin BJ. Regulation of retinal and optic nerve blood flow. Arch Ophthalmol. 1998;116(11):1491-1495.
 32. Snider JD, Cohen HB, Chenoweth RG. Acute ischemic retinopathy secondary to intraocular injection of gentamicin. In: Ryan SJ, Dawson AK, Little HL, editors. Retinal diseases. Orlando, FL: Grune and Stratton, 1985:227-32.
 33. D'Amico DJ, Libert J, Kenyon KR, Hanninen LA, Caspers-Velut L. Retinal toxicity of intravitreal gentamicin. An electron microscopic study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1984;25(5):564-572.
 34. Oum BS, D'Amico DJ, Kwak HW, Wong KW. Intravitreal antibiotic therapy with vancomycin and aminoglycoside: examination of the retinal toxicity of repetitive injections after vitreous and lens surgery. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1992;230(1):56-61.
 35. D'Amico DJ, Caspers-Velut L, Libert J, Shanks E, Schrooyen M, Hanninen LA, Kenyon KR: Comparative toxicity of intravitreal aminoglycoside antibiotics. Am J Ophthalmol. 1985;100(2):264-275.
 36. Campochiaro PA, Lim JJ; The Aminoglycoside Toxicity Study Group. Aminoglycoside toxicity in the treatment of endophthalmitis. Arch Ophthalmol. 1994;112(1):48-53.
 37. Chang DF, Braga-Mele R, Henderson BA, Mamalis N, Vasavada A. Antibiotic prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: results of the 2014 ASCRS member survey. J Cataract Refract Surg. 2015;41(6):1300-1305.
 38. Behndig A, Cochener B, Guell JL, Kodjikian L, Mencucci R, Nuijts RMMA, et al. Endophthalmitis prophylaxis in cataract surgery: overview of current practice patterns in 9 European countries. J Cataract Refract Surg. 2013;39(9):1421-1431.
 39. Nicholson LB, Kim BT, Jardon J, et al. Severe bilateral ischemic retinal vasculitis following cataract surgery. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2014;45(4): 338-342.
 40. Patel SB, Reddy NK, He Y-G. Toxic posterior segment syndrome after dropless cataract surgery with compounded triamcinolone-moxifloxacin. Retina. 2020;40(3):446-455.
 41. Gonul S, Eker S. Unilateral Acute Iris Transillumination Syndrome following Uneventful Phacoemulsification Surgery with Intracameral Moxifloxacin. Ocul Immunol Inflamm. 2021 May 18:1-4. doi: 10.1080/09273948.2021.1916042. Epub ahead of print.
 42. Marchiori E, Zanetti G, Mano CM, Hochhegger B, Irion KL. Talc-induced pulmonary granulomatosis or septic pulmonary embolism? A diagnostic challenge. Ann Thorac Surg. 2010; 90(1):362-363.
 43. Bourgeois N, Chavant F, Lafay-Chebassier C, Leveziel N, Pérault-Pochat MC. Drugs and retinal disorders: a case/noncase study in the French pharmacovigilance database. Therapie. 2016; 71(4):365-374.
 44. Medhat E, Esmat G, Hamza E, Aziz AA, Fathalah WF, Darweesh SK et al. Ophthalmological side effects of interferon therapy of chronic hepatitis C. Hepatobiliary Surg Nutr. 2016; 5(3):209-216.
 45. McDonald HR, Schatz H, Allen AW, Chenoweth RG, Cohen HB, Crawford JB, et al. Retinal toxicity secondary to intraocular gentamicin injection. Ophthalmology. 1986;93(7):871-876.
 46. Cardascia N, Boscia F, Furino C, Sborgia L. Gentamicin-induced macular infarction in transconjunctival sutureless 25-gauge vitrectomy. Int Ophthalmol. 2008 Oct;28(5):383-5.
 47. Brouzas D, Moschos MM, Koutsandrea C, Davou S, Georgalas I. Gentamicin-induced macular toxicity in 25-gauge sutureless vitrectomy. Cutan Ocul Toxicol. 2013 Sep;32(3):258-9.
 48. Heath Jeffery RC, Bowden FJ, Essex RW. Subconjunctival gentamicin-induced macular toxicity following sutureless 25-gauge vitrectomy. Clin Exp Ophthalmol. 2017 Apr;45(3):301-4.
 49. Witkin AJ, Chang DF, Jumper JM, Charles S, Elliott D, Hoffman RS, et al. Vancomycin-Associated Hemorrhagic Occlusive Retinal Vasculitis: Clinical Characteristics of 36 Eyes. Ophthalmology. 2017 May;124(5):583-595.
 50. Muraoa F, Kinoshita T, Katomea T, Sanoa H, Nikia M, Mitamura Y. Suspected Gentamicin-Induced Retinal Vascular Occlusion after Vitrectomy. Case Rep Ophthalmol. 2020;11(2):473-480.



Op. Dr. Alev KOÇKAR

1983 yılında Giresun'da doğdu. 2001 yılında Giresun Hamdi Bozbağ Anadolu Lisesi'nden, 2007 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 2007-2012 yılları arasında SBU Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde araştırma görevlisi olarak çalışmış ve 2012 yılında uzman doktor unvanını almıştır. SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde uzman doktor olarak çalışmaktadır.