

DERLEME REVIEW

Vasküler Yatakta Hasar Yapan veya Mikrovaskülopati / Tıkanıklık yapan İlaçlar-2: Patogenez, Tanı ve Tedavi; (Gemsitabine, Fludarabine, Oral kontraseptifler, Heparin Kokain)

Medications Damaging Vascular Bed or Causing Microvasculopathy / Occlusion-2: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment (Gemcitabine, Fludarabine, Oral contraceptives, Heparin, Cocaine)

*Nurullah Koçak / ORCID No: 0000-0001-8811-7294

* Dr Öğretim Üyesi Ondokuzmayıs Üniversitesi Göz Hastalıkları Departmanı

Geliş Tarihi/Received: 04.07.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 25.09.2022 DOI: 10.37783/CRJ-0336

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Nurullah Koçak, Ondokuzmayıs Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilimdalı, Körfez Mahallesi, Atakum, 55200, Samsun Tel./Phone: +90 531 767 26 52, E-posta/E-mail: dr.nuric@hotmail.com

ÖZ

Günümüzde kullanılan birçok sistemik ilaç ya da bağımlılık yapıcı madde sonrası retinal toksisite izlenebilmektedir. İlaçlar retina üzerine etkilerini retina ve retina pigment epiteline direkt toksik etki, kristalin retinopati, fotoreseptör disfonksiyonu, kistoid makula ödemi, santral seröz koryoretinopati, üveitik etkiler ve vasküler sistem disfonksiyonu gibi farklı yollarla göstermektedir. Önemli bir altgrup olan vasküler disfonksiyon ise genellikle ilaçların endotel hasarı yaratan direk etkisi, protrombotik faktörlerde artış, immünkompleks oluşumu ve vazokonstriksiyon yapıcı etkileri nedeniyle ortaya çıkar. Tedavide ana basamak patolojiye neden olan etkenin kullanımının kesilmesi ve/veya alternatifi ile değiştirilmesidir. Ek olarak gelişen retinal vasküler patolojinin nedenine yönelik medikal ya da intravitreal enjeksiyon tedavileri uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Retinopati, toksisite, gemsitabin, oral kontraseptifler, fludarabin, kokain, heparin.

ABSTRACT

Retinal toxicity can be observed during treatment with many systemic drugs and addictive substances used today. The drugs show their effects on the retina by different mechanisms such as direct toxicity to the retina and retina pigment epithelium, crystalline retinopathy, photoreceptor dysfunction, cystoid macular edema, central serous chorioretinopathy, uveitic effects, and vascular dysfunction. Vascular dysfunction, which is an important subgroup, occurs due to the direct effect of drugs on endothelium, increase in prothrombotic factors, and formation of immunocomplex and vasoconstrictive effects. The primary step in the treatment is to cease the causative agent and replace it with an alternative. In addition, medical or intravitreal injection treatments should be applied according to the retinal vascular pathology.

Keywords: Retinopathy, toxicity, gemcitabine, oral contraceptives, fludarabine, cocaine, heparin

Giriş

Günümüzde lokal veya sistemik hastalıkların tedavisi amacıyla kullanılan bazı ilaçların retinada toksik etkiler gösterdiği iyi bilinmektedir. Her geçen gün yeni ilaçların kullanıma girmesiyle retinal toksisitenin görüldüğü tek olguluk ya da olgu serilerinin olduğu çalışmalar yayınlanmaktadır. Bu toksik etkiler sistemik kullanımlarının yanı sıra intravitreal ya da topikal kullanımlar sonrasında da izlenebilmektedir. Kan-retina bariyeri mevcudiyetine rağmen retina bu ilaçların anatomik ve fonksiyonel zararlı etkilerine karşı hassastır.^[1] Genel olarak bakıldığında bu ilaçların etki mekanizmaları; retina ve retina pigment epiteline direkt toksik etki, kristalin retinopati, fotoreseptör disfonksiyonu, kistoid makula ödemi, santral seröz koryoretinopati, üveitik etkiler ve

vasküler sistem üzerine etkileri olacak şekilde majör alt gruplara sınıflandırılabilir.^[2] Bu derlemede özellikle retinal vasküler sistem üzerinde mikrovaskülopati yaratarak etkisini gösteren ilaçlar klinik, tanısal bulgular ve tedavi yönetimleri açısından incelenecektir.

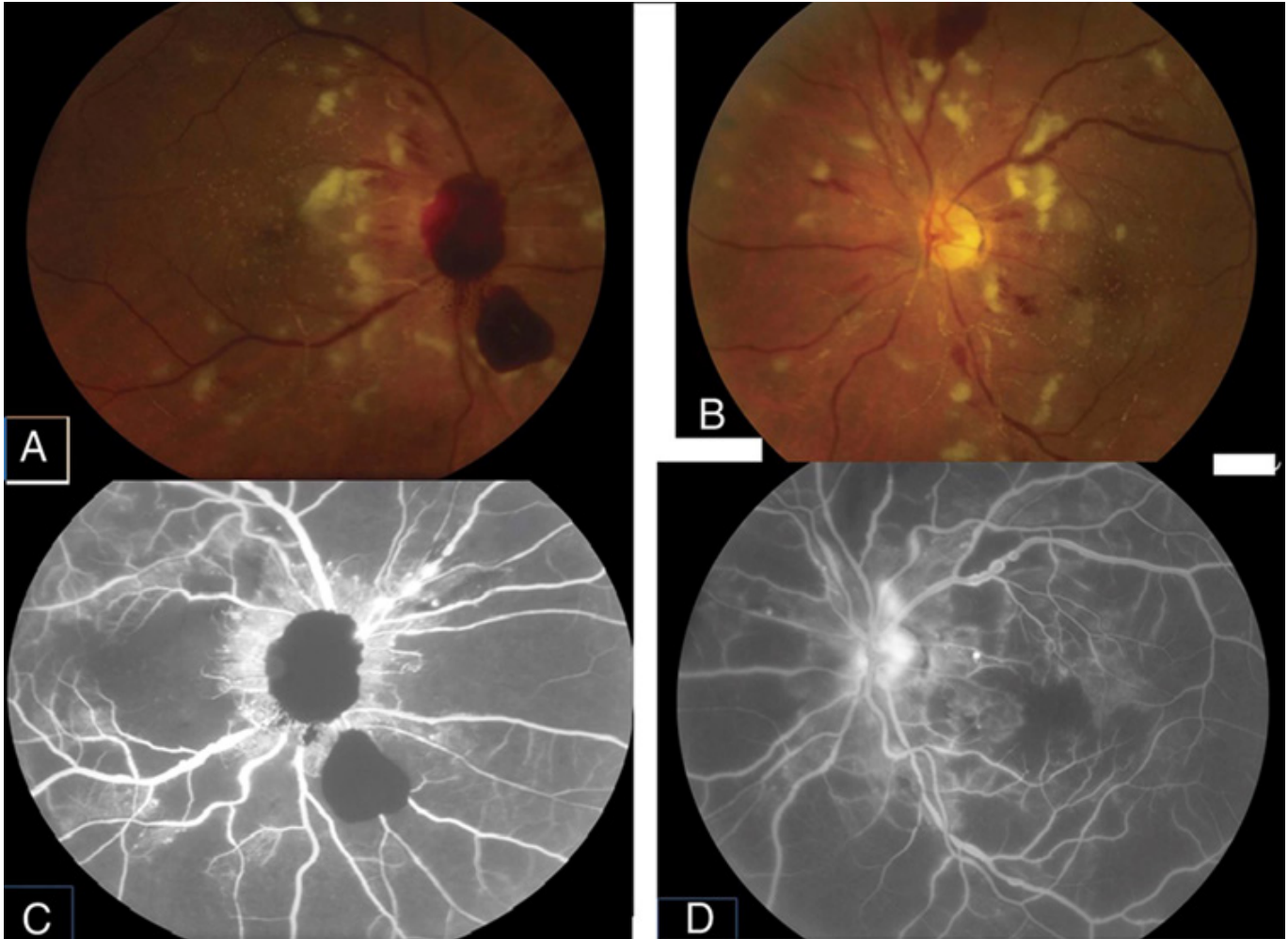
Gemsitabin

Kanser türlerinde uygulanan kemoterapinin oküler etkileri sık olmamakla birlikte geliştiğinde birçok diğer organ sistemine göre ciddi yan etkilere neden olabilmektedir. Son yıllarda geliştirilen yeni ilaçlar ve daha agresif uygulanan kombinasyon tedavileri nedeniyle kemoterapi ile ilişkili oküler yan etkiler daha sık izlenmeye başlanmıştır.^[3] İlaç geliştirme aşamalarındaki tüm yoğun, masraflı ve geniş ölçekli analizlere rağmen oküler yan etkiler ile ilgili bilgi havuzu sınırlı kalmakta genellikle tüm dikkat gastrointestinal

sistem, miyelosupresyon, hepatotoksiste ve nöropati gibi sistemik yan etkilere yoğunlaşmaktadır. Sistemik kemoterapötiklerin oküler yan etkileri hasta ve klinisyen tarafından genellikle ihmal edilmekte ve ilaç kullanımı kesildiğinde halihazırda oluşmuş ve ilerleyen toksiste durdurulup geri çevrilebilmektedir.

Retinanın metabolik olarak yüksek aktivite göstermesi ve koroid dokusunda kanlanmanın yüksek olması nedeniyle bu dokular antikanser tedavinin toksisitesine yüksek duyarlılık göstermektedir. Gemsitabin deoksiribonükleik asid (DNA) replikasyonunu engelleyerek tümör gelişimini inhibe eden nükleozid analogu bir medikal ajan olup meme, pankreas, küçük hücreli akciğer, mesane gibi çeşitli organ kanserlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Sıklıkla hematolojik yan etkiler görülse de nadir durumlarda retinopati geliştiği bildirilmiştir.^[4-6] Retinal mikrovaskülopatiyi kapiller endotel hücre disfonksiyonu, platelet aktivasyonu, bozulmuş tromboksan-prostasiklin homeostazı ve hipomagnezemi ile ilişkili arteriyel konstrüksiyon üzerinden gerçekleştirdiği gösterilmiştir.^[7, 8] Bu mekanizmalar sayesinde vasküler infarkta neden olmakta Purtscher benzeri retinopati, kutanöz vazo-oklüzif hastalık, nefropati ve karotis arter tıkanıklığına neden olmaktadır. Nefropati gelişim mekanizmasının renal kapiller sistem ile retinal kapiller sistemin benzerliği üzerinden oluştuğu düşünülmektedir. Sheyman ve ark., 64 yaşında metastatik kolanjiokarsinomu olan bir olguda gemsitabin tedavisinin ardından kısa bir süre sonra

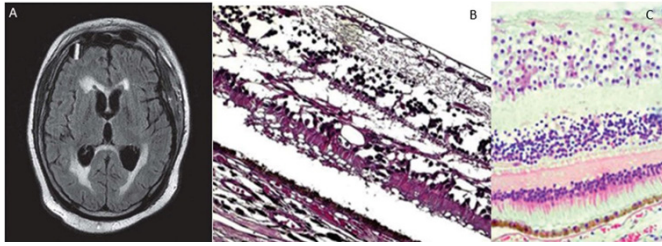
başlayan böbrek yetmezliği ve görme keskinliğinde azalma sonrası uyguladıkları flörosein anjiyografide (FA) ağır, yaygın retinal iskemini olduğunu göstermişlerdir. Ek olarak preretinal hemorajileri ve cotton-wool spotları olan hastaya panretinal fotokoagülasyon uygulanmış ancak hasta sistemik durumu nedeniyle kaybedilmiştir (Resim 1).^[4] Tran ve ark. mesane kanseri olan diyabetik bir olguda gemsitabin tedavisi sonrası cotton-wool spotları, intraretinal hemorajiler, FA'de mikroanevrizmaların ve yaygın vasküler kaçakların olduğunu ve tedavi kesilmesi sonrası bu lezyonların gerilediğini bildirmişlerdir. Mesane kanserindeki nüks sonrası gemsitabinin yeniden başlanması ile retinal lezyonların yeniden başladığı tespit edilmiştir.^[6] Jhaj ve ark. 53 yaşında duktal karsinomu tanısı olan olguda çok sayıda cotton-wool spotları, intraretinal hemorajiler ve maküler eksudasyon olduğunu göstermişler, gemsitabin tedavisinin kesilmesinin ardından ek olarak bevacizumab uygulaması ile görme keskinliğinde artış olduğunu ve retinal lezyonların gerilediğini bildirmişlerdir.^[9] Tüm bildirilen olgular göz önünde bulundurulduğunda gemsitabin terapisi başlanan olguların özellikle de beraberinde diyabet ve karotis arter hastalığı gibi ek sistemik risk faktörleri de varsa retinal vasküler değişiklikler açısından dikkatle incelenmesi ve takip edilmesi gerekmektedir. Tespit edilmiş retinal toksiste sonrası hastayı takip eden onkolog ile konsültasyon ve ilacın zamanında sonlandırılması retinal patolojilerde gerileme sağlamaktadır.



Resim 1. Renkli fundus fotoğraf görüntülemeye preretinal hemorajiler, çok sayıda cotton-wool spotları ve arterler içinde bulunan diffüz plaklar izlenmekte. Fundus flörosein ajiyografide ise her iki gözde yaygın kapiller noperfüzyon alanları görülüyor. (Sheyman AT, Wald KJ, Pakh PJ, Freund KB. Gemcitabine associated retinopathy and nephropathy. Retin Cases Brief Rep. 2014;8(2):107-9.)

Fludarabine

Fludarabine hematolojik malignitelerde ve kök hücre transplantasyonu sonrası immünsüpresyon amacıyla kullanılan bir pürin analogudur. En sık görülen sistemik yan etkisi myelosupresyondur. Bunun yanında santral sinir sistemindeki nekrotizan lökoensefalopati sonucunda özellikle oksipital lobun beyaz cevherinde hasara ve görme kaybına neden olmaktadır. Progresif demiyelinizasyona bağlı kortikal körlük ve optik nörite neden olabilmektedir.^[10-12] Üç hastanın incelendiği bir olgu serisinde fludarabine kullanımı sonrası olgularda ışık hissinin kaybı raporlanmıştır. Bu olgularda elektoretinogramda (ERG) a dalgalarının korunduğu ve bipolar hücre hasarını gösteren b dalgasında azalma olduğu bildirilmiştir. Histopatolojik incelemede iç retinal katlarda makrofaj/mikroglia infiltrasyonu, retinal bipolar ve ganglion hücrelerinde hasar, retina iç tabakalarında gliozis ve optik atrofi geliştiği gösterilmiştir (Resim 2).^[13] 13 hastanın incelendiği



Resim 2. (A) Parietal ve frontotemporal beyaz cevherde değişiklikler. (B) Ganglion hücre tabakasında ve bipolar hücrelerde parsiyel kayıp ve yaygın retinal ödem gözleniyor. (C) Kıyas için normal retinal yapının fotomikrografik görüntülemesi. (Bishop RJ, Ding X, Heller CK, 3rd, Illei G, Caruso R, Cunningham D, et al. Rapid vision loss associated with fludarabine administration. Retina. 2010;30(8):1272-7.)

bir olgu serisinde ise 11 olguda oküler toksisite izlendiği, 8 olguda total görme kaybı geliştiği, 2 olguda kortikal körlüğün olduğu bildirilmiştir.^[12] Diğer önemli bir oküler yan etki, oluşturduğu immünsüpresyon nedeni ile ön segment (kornea ve konjunktiva) ve arka segmentte fırsatçı enfeksiyonlara zemin hazırlamasıdır. Chee ve ark. Waldenström makroglobulinemisi ve non-Hodgkin lenfoması olan iki olguda fludarabine kullanımı sonrası posterior segmentte varisella zoster'e sekonder akut retinal nekroz gelişimini bildirmişlerdir. Özellikle olgulardan birinde bilateral anterior üveit, vitrit, retinal vaskülit ve karakteristik akut retinal nekroz görünümü ile uyumlu periferik retinal nekroz alanları izlenmiştir. Bu olguda lezyonların gelişme nedeni fludarabine kullanımı sonrası uzamış viremi ile açıklanmaktadır.^[14] Sonuç olarak bakıldığında fludarabine kullanımına bağlı görme kaybı hızlı gelişmekte, genellikle geri dönüşümsüz olmaktadır. Etkilenim sadece yüksek doz kullanımında değil düşük dozlarda da gelişebilmektedir. Diğer kemoterapötiklerle kombinasyonlarda nörotoksik etkilerin potansiyelize olabileceği akılda tutulmalıdır. Gempitabin kullanımına benzer şekilde fludarabine kullanımında da klinisyen oküler yan etki gelişebileceğini akılda tutmalı ve tedavi sürecinde oftalmolog ile temas halinde olmalıdır.

Oral kontraseptifler

Amerika birleşik devletlerinde toplam gebeliklerin %50'si istenmeyen gebelik kategorisinde olup bu rakam bazı Avrupa ülkeleri ve Japonya'daki gebelik sayılarının dört katıdır.^[15] Bu ge-

beliklerin çoğunlukla da abortus ile sonuçlanması doğum kontrol yöntemini çok önemli kılmaktadır. Bu amaçla rahim içi araç, kombine östrojen progesteron hormonu içeren preparatlar ya da sadece progesteron içeren ilaçlar olan oral preparatlar, enjeksiyonlar ve implantlar şeklinde kullanılmaktadır. Dünya genelinde 100 milyon üzerinde kadının hormonal kontraseptifler kullandığı, bunların da %90'a yakını kombine oral kontraseptiflerin (KOK) oluşturduğu düşünülmektedir.^[16] KOK'ler doğum kontrolü amacıyla kullanımlarının yanı sıra menoraji, hirsutizm, endometriozis ve premenstrüel sendrom gibi hastalıklarda da kullanılmaktadır.

Progesteron biyolojik aktivitesini nükleer transkripsiyon faktörleri ile ilişkili reseptörleri üzerinden gerçekleştirir. Progesterinler ovulasyon supresyonu yaparken, progesteron, embryo implantasyonu, endometrium ve myometriumun korunması ve meme gelişiminde rol oynamaktadır.^[17] Selektif progesteron reseptör modulatorleri ise çeşitli yan etkilerin oluşmasından sorumludur. Önemlilerinden biri birinci jenerasyon progesterinler olup vasküler inflamasyona, ateroskleroza ve vasküler endotelial büyüme faktörlerinde (VEBF) artışa neden olarak anjiogenezise yol açmaktadır.^[18] Bunun yanında anti-östrojenik etki göstererek protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen, D-dimer ve protein S'te hiperkoagübilite lehinde modifikasyonlara neden olmaktadır.^[19] Damar duvarındaki düz kas yapısında bulunan α SMA seviyelerini azaltarak vasküler fragilitede artışa neden olmaktadır. Tromboksan A2 ve platelet derived büyüme faktör (PDGF) miktarlarındaki artışlarda hiperkoagübiliteye katkı sağlar. Tüm bu etkiler sonucu venöz tromboembolik olay oranları KOK kullanıcılarında kontrol grubuna kıyasla 3 kat fazla bulunmaktadır.^[20]

Retinal vasküler yan etkiler olarak santral retinal arter ve ven tıkanıklığı, intraoküler hemorajiler, anevrizmalar, maküler ve papiller ödem ve iskemik optik nöropati gibi patolojiler bildirilmiştir. Jaais ve ark. tek taraflı ptozis, hemorajik retinopati ve artmış göz içi basıncı olan KOK kullanıcısı kadında superior oftalmik ven tutulumu olduğunu bildirmişlerdir.^[21] Donoghue ve ark. diğer bir çalışmada KOK kullanıcılarında gelişen retinal hemorajilerin VEBF-D uyarılması ile oluştuğunu öne sürmüşlerdir.^[22] Vastag ve ark. 4.5 yıldır KOK kullanan bir olguda tek taraflı retinal arter tıkanıklığı olduğunu bildirmişler, patogeneze vazokonstriksiyon, trombosit agregasyonu, azalmış high-density lipoprotein (HDL) ve anti-trombin 3 düzeylerini sorumlu tutmuşlardır.^[23] Leff ve ark. ise iki kadın olguda benzer şekilde tek taraflı arter tıkanıklığı olduğunu bildirmişlerdir.^[24] Bunun yanında literatürde KOK kullanımı ile izole retinal ven tıkanıklığı geliştiren olgu sunumları da bildirilmiştir.^[25-27] Stowe ve ark. bildirdikleri diğer bir olgu sunumunda 4 yıldır KOK kullanan bir olguda kombine santral retinal arter ve ven tıkanıklığı olduğu tespit edilmiş, bir yıl içinde neovasküler glomok gelişimi nedeniyle göze enükleasyon uygulanmıştır.^[28] Olgu sunumlarının ötesinde geniş KOK kullanıcılarının dahil edildiği üç önemli çalışma bulunmaktadır. İkinci jenerasyon KOK kullanan 63000 kadının incelendiği British kohort çalışmalarında ilaç kullananlarda retinal vasküler lezyon gelişim riski kullananlara kıyasla iki kat yüksek tespit edilmiştir.^[29] Yeni yayınlanan bir kohort çalışmasında ise 3. jenerasyon hormon tedavisi kullanan 205000 kadın retinal arter ve ven tıkanıklığı gelişimi açısından incelenmiş, hormon tedavisinin arter ve ven tıkanıklığı riskini arttırmadığı gösterilmiştir.^[30] Geniş katılımcılı bu çalışmalar arasında oluşan fark 2. jenerasyondaki ilaç dozlarının 3. jenerasyona göre fazla olması ile açıklanmaktadır.

Sonuç olarak özellikle tromboza yatkınlık ve ateroskleroza neden olan ek sistemik hastalıkların varlığında KOK kullanımı

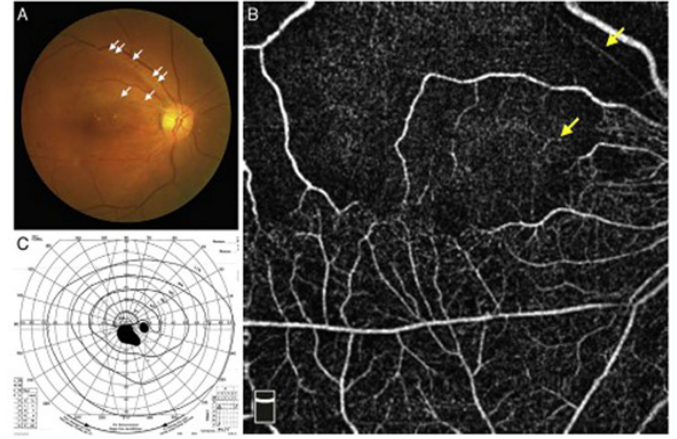
açısından daha titiz davranılmalıdır. Retinal vasküler yan etkiler geliştikten sonra ilacın kesilmesi oftalmoskopik ve flörosein anjiyografi bulgularında gerileme sağlamasa da oküler semptomlar üzerinde azaltıcı etkisi olduğu bildirilmiştir.^[31] Sonrasında ise nedene yönelik tedavi uygulanmalıdır.

Heparin

Heparin sığır akciğeri ve domuz ince bağırsak mukozasından ekstraksiyon ve saflaştırma suretiyle elde edilen doğal bir maddedir.^[32] Fraksiyone ve düşük molekül ağırlıklı heparin derin ven trombozu ve pulmoner embolinin önlenmesinde ve tedavisinde yaygın olarak kullanılan antikoagülandır. Bunlara ek olarak renal yetmezlikli olgularda hemodiyaliz sırasında koagülasyonu önlemek amacıyla da kullanılmaktadır. Her ne kadar heparin trombinin anti-trombin aktivasyonu ile inhibe etse de, son yıllarda heparin tarafından indüklenmiş trombositopeni (HİT) yeni bir klinik antite olarak ortaya çıkmıştır.^[33] Patogenezdaki mekanizma, platelet yüzeyinde IgG antikorları ile heparin ve platelet faktör 4 antijenlerinin immünkompleks oluşturmaları ve sonucunda FcγRIIa (plateletlerdeki IgG reseptörü) reseptörünü aktive etmesiyle açıklanmaktadır.^[33] Plateletler üzerinde yer alan bu reseptörün uyarılması ile platelet aktivasyonu ve agregasyonu gerçekleşir. HİT'in tromboz gelişimi ile ilişkisi iyi bir şekilde bilinmektedir. Meyer ve ark. çalışmalarında transgenik farelerde bevacizumab uygulanmasının ortamda heparin varlığında plateletleri immünkompleksler yoluyla uyardığını ve tromboza yol açtığını göstermişlerdir.^[34] Diğer bir çalışmada Nomura ve ark. aflibercept kullanımının plateletleri FcγRIIa reseptörü üzerinden uyardığını göstermiştir.^[35] Julien ve ark. maymunlar üzerinde yürüttükleri çalışmalarında heparin, VEBF-A ve bevacizumabın immünkompleks oluşturarak plateletlerin Fc reseptör parçası üzerinden venlerin endotelinde agregatlar oluşturduğu ve tıkanıklığa yol açtığını göstermişlerdir.^[36] Nakao ve ark. bildirdikleri olgu sunumlarında heparinli diyalize giren ve diyabetik makula ödemi nedeniyle aflibercept uygulanan hastanın tedavi edilmeyen gözünde enjeksiyon sonrası birinci günde retinal arter dal tıkanıklığı tespit etmişler ve patogeneзде HİT'yi sorumlu tutmuşlardır (Resim 3).^[37] Heparin ile indüklenmiş trombositopeniyi sistemik enfeksiyon ve kullanılan ilaçlar nedeniyle ortaya çıkan trombositopeniden ayırmak çok önemlidir. Trombositopeni olgularının sadece %5 kadarını HİT olguları oluşturmaktadır.^[38] Ayırımı gidebilmek amacıyla IgG antikorlarının ölçümü ya da immünkomplekslerin tespiti gibi immünassay yöntemleri faydalı sonuçlar sağlamaktadır. HİT tespitinin ardından önerilen tedavi heparinin hemen kesilmesi ve yerine başka bir antikoagülan tedaviye geçmektir. FDA tarafından onaylı bir ilaç olan argotroban da HİT tedavisinde bir seçenek olarak değerlendirilebilir. Literatürdeki sınırlı sayıda bildirim nedeniyle henüz çok netlik kazanmamış olsa da heparin kullanan olgularda anti-VEBF ilaçların kullanımı sonucu ortaya çıkabilecek retinal vasküler tromboz durumlarında HİT her zaman akla getirilmelidir.

Kokain

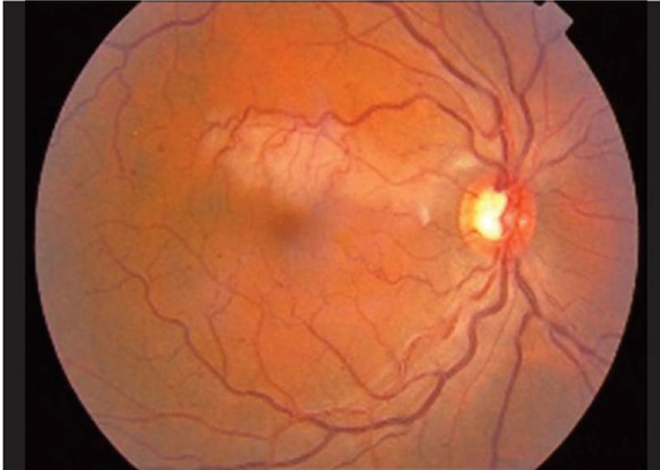
Kokain, Erythroxylon coca bitkisinin yapraklarından elde edilen alkaloid yapıda bir bileşik olup yarattığı öforik etkileri amacıyla kullanılmaktadır. Yaprakları direk çiğneme, burun yoluyla inhalasyon ya da intravenöz kullanım gibi farklı yollardan vücuda alınmaktadır ve plazma yarılanma ömrünün 50 ila 90 dakika arasında olduğu bildirilmiştir. Sistemik en önemli yan etkisi kardiyak sistem üzerine olmakla birlikte keratopati, santral retinal arter tıkanıklığı, santral retinal ven tıkanıklığı, retinal hemorajiler, papillit ve orbital infarkt gibi farklı oküler komplikasyonlar da bil-



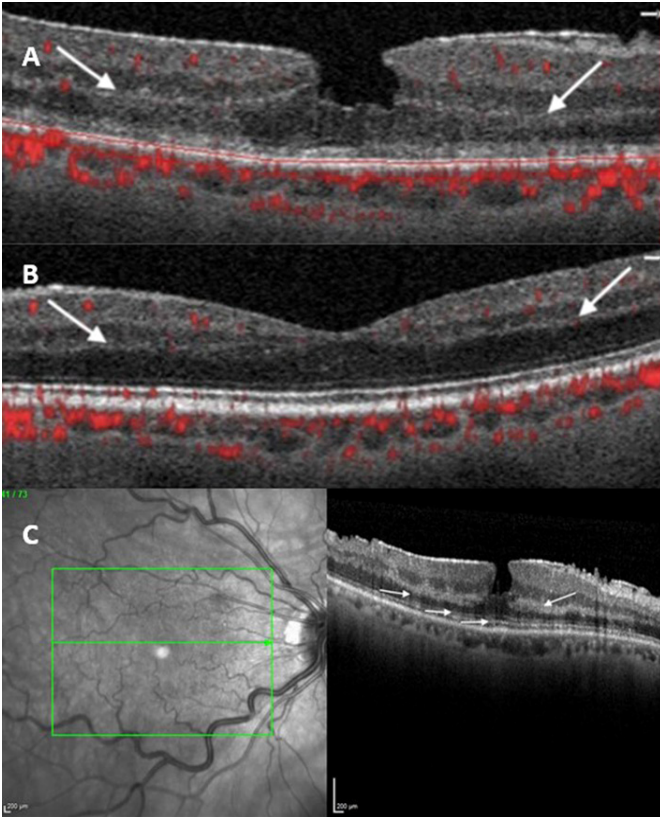
Resim 3. (A) Diyabetik makula ödemi nedeniyle sol gözüne intravitreal aflibercept uygulanan hastanın sağ göz renkli fundus fotoğrafında retinal arter dal tıkanıklığı geliştiği izlenmekte. (B) 8x8 mm'lik OKT- anjiyografi görüntülemesinde yüzeysel kapiller pleksus arter kan akımında azalma üstündeki alanda ise kapiller non-pre-füzyonun olduğu görülüyor. (C) 2 hafta sonraki Goldman perimetri testinde vasküler perfüzyon azalması ile uyumlu parasantral inferior bölgede skotom tespit edilmiş. (Nakao S, Yoshimitsu M, Kaizu Y, Wada I, Yamaguchi M, Sonoda K-H. Branch retinal artery occlusion in the untreated contralateral eye following aflibercept injections during heparin treatment: Possible contribution of a heparin-induced thrombocytopenia-like condition. American journal of ophthalmology case reports. 2019;16:100549.)

dirilmiştir.^[39-43] Kokain komplikasyonları ile ilgili ilginç olan konu bu kadar kısa olan plazma yarı ömür süresinde bu komplikasyonların nasıl gelişebildiğidir. Kokainin vücuttaki etki mekanizması kompleks süreçleri içermektedir. Kokain, adrenerejik sinir sonlanmalarında noradrenalin geri alınımını inhibe ederek, vasküler düz kas üzerinde direkt vazokonstriksiyon yaratarak ve platelet agregasyonunu artırarak etki göstermektedir.^[44, 45] Bunlara ek olarak vücutta bilinen en güçlü vazokonstriktör olan ve damar duvarında inflamasyon ve aterosklerozu tetikleyen endotelin-1 seviyesini arttırdığı da gösterilmiştir.^[46] Tüm bu etkiler sonucunda miyokard kasılmasında, vasküler tonusda, kalp atım hızında, sistemik kan basıncında ve protrombotik hadiselerin oluşma riskinde artışa neden olmaktadır. Sandhya ve ark. 42 yaşında sistemik bir hastalığı ve ilaç kullanım hikayesi olmayan erkek olguda kokain kullanımı sonrasında santral retinal arter tıkanıklığı tespit edildiğini bildirmişlerdir.^[47] Campbell ve ark. 44 yaşında antifosfolipid sendrom tanısı olan ve beraberinde kokain kullanan bir olguda bilateral kombine santral retinal arter ve ven tıkanıklığı olgusunu bildirmişlerdir. Diğer bir olgu sunumunda, Kannan ve ark. sistemik bir hastalık ve trombofili hikayesi olmayan 23 yaşında genç kadın hastada nazal yolla kullanılan kokain sonrası 72. Saatte hastanın görme azlığı şikâyeti ile başvurduğunu ve hastaya silioiretinal arter tıkanıklığı tanısı konduğunu bildirmişlerdir (Resim 4). Bu olgunun hikayesinden önemli bir risk faktörü olarak bilinen sistemik oral kontraseptif kullanımının da olduğu öğrenilmiştir.^[48]

Yeni yayınlanan bir olgu sunumunda ise diyabet, sistemik hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi multipl sistemik risk faktörleri içeren ve 40 yıl/paket sigara kullanımı olan 69 yaşındaki olgunun santral görme azlığı şikayetiyle başvurduğu bildirilmiş, hastanın optik koherens tomografi-anjiyografi (OKT-A) görüntülemesinde dış retinal katlarda hiperreflektivitenin olduğu ve mevcut hali ile



Resim 4. 23 yaşında oral kontraseptif kullanımı olan kadın hastanın renkli fundus fotoğrafında foveanın üst kısmında retinal solukluk izleniyor. 72 saat öncesinde intranasal kokain kullanımı olan hastaya sağ silioretinal arter tıkanıklığı tanısı konuyor. (Kannan B, Balaji V, Kummararaj S, Govindarajan K. Cilioretinal artery occlusion following intranasal cocaine insufflations. Indian Journal of Ophthalmology. 2011;59(5):388)



Resim 5. (A ve B) Diyabetes mellitus, sistemik hipertansiyon ve hiperlipidemisi ve 1 hafta önce kokain kullanım hikayesi olan 69 yaşındaki olgunun OKT- anjiyografi görüntüleri. Her iki gözde de derin kapiller pleksusta hipoperfüzyon izlenmekte. (C) OKT'de dış pleksiform ve dış nükleer tabakada akut maküler nöroretinopati ile uyumlu hiperreflektivite gözleniyor. (Carroll WJ, Maganti N, Gill MK. Hypoperfusion of the deep capillary plexus associated with acute on chronic cocaine use. Am J Ophthalmol Case Rep. 2020;18:100684.)

hastaya akut maküler nöroretinopati tanısı konduğu belirtilmiştir (Resim 5).^[49] Görüldüğü üzere kokain, tek başına retinal vasküler patolojilere sebep olabileceği gibi beraberinde ek bir risk faktörünün de olması bu riski önemli ölçüde arttırmaktadır.

Kokainin vazospazm yapıcı etkisini geri döndürmeye yönelik kesin bir tedavi metodu henüz gösterilememiş olsa da nitratların, kalsiyum kanal blokörlerinin, benzodiazapinlerin ve aspirin/antikoagülan ilaçların basamaklı kullanımı bu tür olgularda fayda sağlayabilir.^[48] Retinal vasküler komplikasyonlar için ise madde kullanımına son verilmesi ve oluşan patolojiye yönelik tedavilerin uygulanması önerilmektedir.

Sonuç

Günümüzde kullanılan birçok ilaç ya da bağımlılık yapıcı madde sonrası retinal toksite izlenebilmektedir. Retina üzerine olan etkiler retina pigment epiteline direk toksik etki fotoreseptör hasarı vb birçok yolla gelişmekte retinal vasküler sistem üzerinden oluşan etkiler bu grup içerisinde önemli bir yer tutmaktadır. Etki mekanizmaları incelendiğinde genellikle ilaçların damar endoteli üzerine direkt etki, protrombotik faktörlerin miktarında artış, immünkompleks oluşturma ve vazokonstriksiyon yapıcı etkileri ön plana çıkmaktadır. Bu noktada retinal patolojilerin tespiti sonrası sistemik risk faktörlerinin sorgulanmasına hastanın beraberinde ilaç ya da madde kullanımının sorgulanmasının da eklenmesinin önemi ortaya çıkmaktadır. Tedavi aşamasında ilaç kullanımının sonlandırılması ya da benzer etkiyi sağlayabilecek başka bir ilaç ile değiştirilmesi ilaç kullanımına sekonder geri dönüşlü olan bazı patolojilerin geriye döndürülmesinde ve tek göz tutulumlarında diğer gözün korunmasında çok önemli bir yer tutmaktadır.

Referanslar

1. Tsang SH, Sharma T. Drug-Induced Retinal Toxicity. Adv Exp Med Biol. 2018;1085:227-32.
2. Khan MJ, Papakostas T, Kovacs K, Gupta MP. Drug-induced maculopathy. Curr Opin Ophthalmol. 2020;31(6):563-71.
3. Valeshabad AK, Mieler WF, Setlur V, Thomas M, Shahidi M. Posterior segment toxicity following gemcitabine and docetaxel chemotherapy. Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry. 2015;92(5):e110.
4. Sheyman AT, Wald KJ, Pahk PJ, Freund KB. Gemcitabine associated retinopathy and nephropathy. Retin Cases Brief Rep. 2014;8(2):107-9.
5. Kovach JL. Gemcitabine-Induced Retinopathy. Retin Cases Brief Rep. 2018;12(3):240-1.
6. Tran TH, Desauw C, Rose C. Gemcitabine-induced retinopathy in a diabetic patient. Acta Ophthalmol. 2009;87(1):114-5.
7. Banach MJ, Williams GA. Purtscher retinopathy and necrotizing vasculitis with gemcitabine therapy. Arch Ophthalmol. 2000;118(5):726-7.
8. Batra S, Wadhwa J, Vaid AK, Sharma N. Old drugs: new complications. BMJ Case Rep. 2013;2013.
9. Jhaj G, Jhaj R, Shrier EM. Gemcitabine-Induced Retinopathy. Retina. 2017;37(11):e130-e1.
10. Warrell RP, Jr., 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.
11. 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.
12. Chun HG, Leyland-Jones BR, Caryk SM, Hoth DE. Central nervous system toxicity of fludarabine phosphate. Cancer Treat Rep. 1986;70(10):1225-8.
13. Bishop RJ, Ding X, Heller CK, 3rd, Illei G, Caruso R, Cunningham D, et al. Rapid vision loss associated with fludarabine administration. Retina. 2010;30(8):1272-7.
14. 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.
15. Moschos MM, Nitoda E. The impact of combined oral contraceptives on ocular tissues: a review of ocular effects. International Journal of Opht-

- halmology. 2017;10(10):1604.
16. Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(1):1-7.
 17. Bouchard P, Chabbert-Buffet N, Fauser BC. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertility and sterility*. 2011;96(5):1175-89.
 18. Africander D, Verhoog N, Hapgood JP. Molecular mechanisms of steroid receptor-mediated actions by synthetic progestins used in HRT and contraception. *Steroids*. 2011;76(7):636-52.
 19. Stocco B, Fumagalli HF, Franceschini SA, Martinez EZ, Marzocchi-Machado CM, de Sá MFS, et al. Comparative study of the effects of combined oral contraceptives in hemostatic variables: an observational preliminary study. *Medicine*. 2015;94(4).
 20. Urrutia RP, Coeytaux RR, McBroom AJ, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Moorman PG, et al. Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2013;122(2 PART 1):380-9.
 21. Jaais F, Habib Z. Unilateral superior ophthalmic vein thrombosis in a user of oral contraceptives. *The Medical Journal of Malaysia*. 1994;49(4):416-8.
 22. Donoghue JF, McGavigan CJ, Lederman FL, Cann LM, Fu L, Dimitriadis E, et al. Dilated thin-walled blood and lymphatic vessels in human endometrium: a potential role for VEGF-D in progestin-induced break-through bleeding. *PLoS One*. 2012;7(2):e30916.
 23. Vastag O, Tornóczy J. Arterial occlusion in the ocular fundus induced by oral contraceptives. *Orvosi hetilap*. 1984;125(51):3121-5.
 24. Leff S. Side-effect of oral contraceptives: occlusion of branch artery of the retina. *Bulletin-Sinai Hospital of Detroit*. 1976;24(4):227-9.
 25. Cahill M, O'Toole L, Acheson R. Hormone replacement therapy and retinal vein occlusion. *Eye*. 1999;13(6):798-800.
 26. Cheong J, Bucknall R. Retinal vein thrombosis associated with a herbal phytoestrogen preparation in a susceptible patient. *Postgraduate medical journal*. 2005;81(954):266-7.
 27. Kirwan J, Tsaloumas M, Vinall H, Prior P, Kritzing E, Dodson P. Sex hormone preparations and retinal vein occlusion. *Eye*. 1997;11(1):53-6.
 28. Stowe 3rd G, Zakov ZN, Albert DM. Central retinal vascular occlusion associated with oral contraceptives. *American journal of ophthalmology*. 1978;86(6):798-801.
 29. Vessey MP, Hannaford P, Mant J, Painter R, Frith P, Chappel D. Oral contraception and eye disease: findings in two large cohort studies. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(5):538-42.
 30. Song D, Nadelmann J, Yu Y, VanderBeek BL. Association of retinal vascular occlusion with women filling a prescription for female hormone therapy. *JAMA ophthalmology*. 2021;139(1):42-8.
 31. Giovannini A, Consolani A. Contraceptive-induced unilateral retinopathy. *Ophthalmologica*. 1979;179(5):302-5.
 32. Kayaalp O. Farmakolojiye Giriş, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti Ankara. 2002.
 33. Greinacher A. CLINICAL PRACTICE. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2015;373(3):252-61.
 34. Meyer T, Robles-Carrillo L, Robson T, Langer F, Desai H, Davila M, et al. Bevacizumab immune complexes activate platelets and induce thrombosis in FCGR2A transgenic mice. *J Thromb Haemost*. 2009;7(1):171-81.
 35. Nomura Y, Kaneko M, Miyata K, Yatomi Y, Yanagi Y. Bevacizumab and Aflibercept Activate Platelets via FcγRIIa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(13):8075-82.
 36. Julien S, Biesemeier A, Schraermeyer U. In vitro induction of protein complexes between bevacizumab, VEGF-A¹⁶⁵ and heparin: explanation for deposits observed on endothelial veins in monkey eyes. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(4):511-7.
 37. Nakao S, Yoshimitsu M, Kaizu Y, Wada I, Yamaguchi M, Sonoda K-H. Branch retinal artery occlusion in the untreated contralateral eye following aflibercept injections during heparin treatment: Possible contribution of a heparin-induced thrombocytopenia-like condition. *American journal of ophthalmology case reports*. 2019;16:100549.
 38. Wang TY, Honeycutt EF, Tapson VF, Moll S, Granger CB, Ohman EM. Incidence of thrombocytopenia among patients receiving heparin venous thromboembolism prophylaxis. *The American journal of medicine*. 2012;125(12):1214-21.
 39. Zigelbaum BM, Tannenbaum MH, Hersh PS. Candida albicans corneal ulcer associated with crack cocaine. *American journal of ophthalmology*. 1991;111(2):248-9.
 40. Devenyi P, Schneiderman JF, Devenyi RG, Lawby L. Cocaine-induced central retinal artery occlusion. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*. 1988;138(2):129.
 41. Sleiman I, Mangili R, Semeraro F, Mazzilli S, Spandrio S, Balestrieri GP. Cocaine-associated retinal vascular occlusion: report of two cases. *The American journal of medicine*. 1994;97(2):198-9.
 42. Newman NM, DiLoreto DA, Ho JT, Klein JC, Birnbaum NS. Bilateral optic neuropathy and osteolytic sinusitis: complications of cocaine abuse. *JAMA*. 1988;259(1):72-4.
 43. Van Stavern GP, Gorman M. Orbital infarction after cocaine use. *Neurology*. 2002;59(4):642-.
 44. Isner JM, Chokshi SK. Cocaine and vasospasm. *Mass Medical Soc*; 1989. p. 1604-6.
 45. Togna G, Tempesta E, Togna A, Dolci N, Cebo B, Caprino L. Platelet responsiveness and biosynthesis of thromboxane and prostacyclin in response to in vitro cocaine treatment. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*. 1985;15(2):100-7.
 46. Fandino J, Sherman JD, Zuccarello M, Rapoport RM. Cocaine-induced endothelin-1-dependent spasm in rabbit basilar artery in vivo. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2003;41(2):158-61.
 47. Michaelides M, Larkin G. Cocaine-associated central retinal artery occlusion in a young man. *Eye*. 2002;16(6):790-2.
 48. Kannan B, Balaji V, Kumararaj S, Govindarajan K. Cilioretinal artery occlusion following intranasal cocaine insufflations. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2011;59(5):388.
 49. Carroll WJ, Maganti N, Gill MK. Hypoperfusion of the deep capillary plexus associated with acute on chronic cocaine use. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020;18:100684.



Dr. Öğrt. Üyesi Nurullah KOÇAK

2009 yılında Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olan Dr Nurullah Koçak, aynı yıl Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları bölümünde başladığı uzmanlık eğitimini 2014 yılında tamamlamıştır. 2014-2018 yılları arasında Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları kliniğinde uzman doktor olarak çalıştıktan sonra 2018 yılında Ondokuzmayıs Üniversitesi Göz Hastalıkları kliniğine Doktor Öğretim Üyesi olarak atanmış ve görevine bu klinikte devam etmektedir. Medikal retina ve vitreoretinal cerrahi ilgi duyduğu çalışma alanlarıdır.