

DERLEME REVIEW

Kristalin Retinopatiye Neden Olan İlaçlar: Patogenez, Tanı ve Tedavi (Tamoksifen, Kantaksantin, Metoksifluran, Nitrofurantoin, Talk)

Drugs Causing Crystalline Retinopathy: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment (Tamoxifen, Canthaxanthin, Methoxyflurane, Nitrofurantoin, Talc)

*İrfan Akalın/ ORCID No: 0000-0002-8196-018X

*Op. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Trabzon Kanuni Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, Trabzon, Türkiye

Geliş Tarihi/Received: 06.07.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 25.09.2022 DOI: 10.37783/CRJ-0340

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: İrfan Akalın, Trabzon Kanuni Eğitim ve Arastirma Hastanesi, Numune Kampüsü, Maras Cad., 61250

Tel./Phone: +904622302300, E-posta/E-mail: irfan_akalin@yahoo.com

ÖZ

Kristalin retinopati, maküla, arka kutup veya tüm retina alanlarına dağılım gösteren refraktif retina birikintilerine neden olan patolojileri sınıflamak için kullanılan bir şemsiye terimdir. Kristalin retinopatiler çok çeşitli genetik, toksik (ilaçla ilişkili), dejeneratif, iyatrojenik veya idiyopatik hastalıklarda görülebilir. Toksik veya ilaçla ilişkili etiyolojiler çoğunlukla iki taraflı olarak bulunur. Kapsamlı bir tıbbi geçmişin çıkarılması, kullanılan ilaçların sorgulanması ve multimodal görüntüleme yöntemleri aracılığıyla kristallerin retinal konumunun belirlenmesi olası etiyolojileri daha da daraltarak tanıyı kesinleştirmemizi sağlayabilir. Erken tanı, tedavi imkanları ve takibi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Kristal, Retinopati, Tamoksifen, Kantaksantin, Metoksifluran, Nitrofurantoin, Talk.

ABSTRACT

Crystalline retinopathy is an umbrella term used to classify pathologies that result in refractile retinal deposits that are distributed in the macula, posterior pole, or all retinal areas. Crystalline retinopathies can be seen in a wide variety of genetic, toxic (drug-related), degenerative, iatrogenic, or idiopathic diseases. Toxic or drug-related etiologies are mostly bilateral. Taking a comprehensive medical history, questioning the drugs used, and determining the retinal location of the crystals through multimodal imaging methods can further narrow down the possible etiologies and enable us to confirm the diagnosis. Early diagnosis is important in terms of treatment opportunities and follow-up.

Keywords: Crystal, Retinopathy, Tamoxifen, Canthaxanthin, Methoxyflurane, Nitrofurantoin, Talc.

Giriş

Kristalin retinopati, fundus muayenesi sırasında maküla, arka kutup veya tüm retina alanlarına dağılım gösteren refraktif retina birikintileriyle sonuçlanan patolojileri sınıflamak için kullanılan bir şemsiye terimdir. Kristalin retinopatiler çok çeşitli genetik, toksik, dejeneratif, iyatrojenik veya idiyopatik hastalıklarda görülebilir.^[1,2] (Tablo 1).

Kristaller preretinal, intraretinal veya subretinal boşluklarda veya koroidde yer alabilir.^[3,4]

Etiolojinin belirlenmesinde ayrıntılı öykü ve tam oftalmolojik muayene gerekmele beraber, diğer yansıtıcı lezyonlardan ayırımı için multimodal görüntüleme teknikleri kullanılmalıdır.

Retina kristallerinin tek taraflı veya iki taraflı olması ayırıcı tanıda önemli olan ilk basamaktır. Tek taraflı kristalin retinopati nedenleri az sayıdadır, bu da ayırıcı tanıyı kolaylaştırır.

Toksik veya ilaçla ilişkili etiyolojiler çoğunlukla iki taraflı olarak bulunur. Kapsamlı bir tıbbi geçmişin çıkarılması, kullanılan ilaçların sorgulanması ve multimodal görüntüleme yöntemleri aracılığıyla kristallerin retinal konumunun belirlenmesi olası eti-

yolojileri daha da daraltarak tanıyı kesinleştirmemizi sağlayabilir.

Kristalin retinopatilerin büyük grubunu oluşturan genetik etiyolojiler de iki taraflı tutulumla karakterizedir. Fakat çoğunlukla ek sistemik bulguların ortaya çıkması, tıbbi öykü ve retinal birikintilerin klinik özellikleri ile toksik retinopatilerden ayırmaları yapılabilmektedir.^[5]

Literatürde bildirilen toksik/ilaca bağlı kristalin retinopati yapan ilaçlar şunlardır; Tamoksifen, Kantaksantin, Metoksifluran, Nitrofurantoin, Talk ve diğer bazı nadir ajanlar.

1- Tamoksifen

Tamoksifen, meme kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılan steroid olmayan östrojen reseptör antagonisti bir ilaçtır.

Retina toksisitesi ilk olarak 1978'de^[6] tanımlanmıştır. Hastalar asemptomatik olarak veya azalmış görme keskinliği ve renkli görme bozukluğu ile başvurabilirler. İlk raporlar 1 yıl boyunca ilacın yüksek dozlarını (60–100 mg/gün, toplam doz >100 g) alan hastaları içeriyordu (206) ve yüksek dozlarda kristalin retinopati ve kistoid maküler ödem (KMÖ), düşük dozlarda kistik foveal kavitasyonuna neden olduğu bildirilmişti. Yüksek dozlarda diğer

Tablo 1: Kristalin Retinopatilerin Sınıflandırılması ve Klinik Özellikleri

	Etyopatogenez	Klinik Özellikler	Tedavi
Sistemik/Kalıtsal Hastalık			
Bietti Crystalline Dystrophy	CYP4V2 gen mutasyonu-oküler yağ asitlerinin kusurlu omegaoksidasyonu	Maküla ve midperiferde tüm retina katmanları boyunca bulunan RPE atrofiyle ilişkili sarı-beyaz kristaller	Şu anda etkili bir tedavisi bulunmamaktadır, gelecekte gen tedavisi?
Cystinosis	CTNS gen mutasyonu-lizozomlarda sistin birikimi, otozomal resesif nefropati	Maküla retina, RPE ve koroid katmanları boyunca ince sarı kristaller	Sisteamin (sistin seviyelerini düşürücü bir ilaç) hastalığın ilerlemesini azaltabilir
Primary oxalosis	AGXT, GRHPR ve HOGA1 genlerinin mutasyonu-Kalsiyum oksalat kristalinin birikmesi	RPE atrofi veya skar ile ilişkili subretinal sarı kristalin birikintiler	Piridoksin, böbrek nakli ve oral sitratın yardımcı olduğu gösterilmiştir
Sjogren-larsson Syndrome	ALDH3A2 gen mutasyonu	Tüm retina katmanlarında beyaz-sarı parafoveal kristaller	Orta zincirli yağ asitleri ile yağ kısıtlaması ve takviyesi
Toksik/İlaça Bağlı			
Tamoksifen	Toksik- glutamat artışına bağlı Müller hücre işlev bozukluğu	Altın renginde retina içi kristallerin merkezi kümelenmesi	İlacın kesilmesi düşünülmelidir. Maküla ödemi, oral asetazolamid veya intravitreal anti-VEGF veya dexamethasone enjeksiyonları ile tedavi edilebilir
Kantaksantin	Kantaksantin alımı, kısmi doza bağlı bazı predispozan faktörler	Foveayı çevreleyen altın sarısı intraretinal kristallerin halkasal konfigürasyonu	Kantaksantin alımının kesilmesi
Metoksifluran	Metoksifloran ile inhalasyon anestezisi, oksalat kristallerinin doza bağlı birikmesi	Retina damarlarında veya RPE'de sarı-beyaz kristal birikintileri	İlişkili böbrek hastalığının sistemik yönetimi
Nitrofurantoin	Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları için uzun süreli kullanımı	Yüzeysel ve derin retina kristallerinin arka kutupta dairesel dağılımı	Nitrofurantoin alımının kesilmesi
Talk	Kronik, filtre edilmemiş intravenöz ilaç kullanımı	Perifoveal damarlar içinde sarı-beyaz kristaller	İskemik retina değişikliklerinin yönetimi
Diğer Çeşitli Nedenler			
Kronik Retina Dekolmanı	İdiyopatik retina diyalizi ile kronik retina dekolmanı	Esas olarak arka kutupta (tipik olarak inferotemporal) bulunan ince yüzeysel noktasal kristaller	Bariyer lazer fotokoagülasyon veya kriyopeksi, skleral buckle yerleştirme ve/veya pars plana vitrektomi
Kalsifik Drusen	Drusen gerilemesinin bir aşaması	Coğrafi atrofi ile ilişkili subretinal parlak kristal benzeri birikintiler	Spesifik bir tedavi yok
İyatrojenik	Epiretinal zarları kazımak için Tano membran kazıyıcı, bıçak kristalleri retinanın yüzeyine dökülebilir	Yaygın olarak dağılmış yüzeysel ve büyük kristaller	Spesifik bir tedavi yok
İdiyopatik Maküler Telanjiektazi (Tip 2)	Retinoid kaynaklı kristal birikimine yol açan Müller hücre işlev bozukluğu	Parafoveada halka şeklinde dağılmış beyaz-altın sarısı, küçük kristaller	Mac Tel 2'nin proliferatif olmayan aşaması için etkili bir tedavi yok. Proliferatif aşama, anti-VEGF tedavisi uygulanabilir
Refraktil emboli	Kolesterol kaynaklı, Kardiovasküler risk faktörleri	Tipik olarak tek taraflı	Retinal iskemiye yönelik palyatif tedavi
RPE: Retina pigment epiteli.			

oküler komplikasyonlar vorteks keratopatisi, katarakt ve optik nörittir.^[7-9]

Bu raporların ardından standart tamoksifen dozu günde 20 mg'a düşürüldüğünden, klinik olarak anlamlı oküler toksisiteye ilişkin çok daha az sayıda rapor olmuştur; bununla birlikte, düşük doz tamoksifen bile (10–20 mg/gün, toplam ≤ 7,7 g), nadiren maküler telenjiyektazi tip 2'ye benzeyen santral makülada psödokistik kaviter boşluklarla ilişkilendirilmiştir.^[10,11]

Asemptomatik hastalar bile intraretinal kristal formasyonu sergileyebilir.^[12]

Agresif glioblastomalı hastalar artık günlük olarak 100-200 mg tamoksifen ile tedavi edildiğinden, tamoksifen kaynaklı retina kristalleri vakalarında son zamanlarda bir yükseliş izlenmektedir.

Patogenez

Tamoksifen retinopatisinin mekanizması net olarak halen aydınlatılabilmemiş değildir. Tamoksifen, klorokin, klorpromazin, tioridazin ve tiloron (bir anti-viral interferon indükleyici) dahil olmak üzere iyi bilinen retinotoksik etkileri olan diğer ilaçlara yapısal olarak benzerdir. Bu ajanlarla ilişkili kristallerin, retina ve/veya retina pigment epitelindeki (RPE) lizozomal işlevi bozduğu düşünülmektedir. Tamoksifenin uzun süreli kullanımının lizozomal membranları bozabileceği ve hücre ölümünün inflamatuvar aracılı bir şekli olan piroptozu yol açabileceği varsayılmaktadır. Tamoksifen tedavisini takiben hem nekroz hem de apoptoz aktive olabileceğinden, tamoksifenin çoklu hücre ölüm yolları yoluyla RPE hücre kaybını (ve potansiyel olarak Müller hücre kaybını) indüklediği öne sürülmüştür.^[13,14]

Aslında, tamoksifen retina hücrelerinde güçlü ve etkili bir fonksiyonel otofaji indükleyicisi olabilir.^[14] Histopatolojik olarak tamoksifen retinopatisi aksonal dejenerasyon ile ilişkili bulunmuştur.^[15] Tamoksifen, glutamati artırarak aksonal dejenerasyona ve dejeneratif ürünlere karşılık gelen kristal depozitlere yol açabilir. Müller hücreleri, akut nöronal hasarı veya kronik nöronal stresi takiben reaktif gliozise uğrar, bu da retinal atrofi ve kistik foveal kavitasyon oluşumu ile ilişkili Müller hücre harabiyeti ve işlev bozukluğu ile sonuçlanır.^[16] Tamoksifen tarafından glutamat homeostazının bozulması, Müller hücre fonksiyonunu doğrudan tehlikeye atarak maküler pigmentin azalmasına ve fundus oto-floresans (FAF) görüntülemesinde normal foveal hipootofloresansın olmamasına yol açabilir.

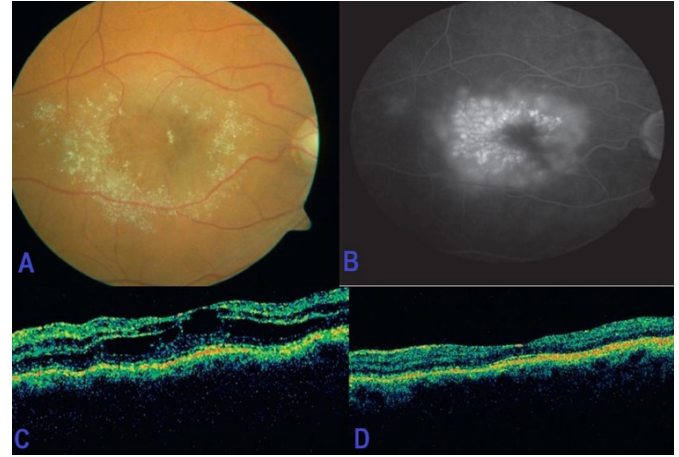
Derin retinal kapiller pleksus seviyesindeki tamoksifen kristallerinden kaynaklanan mikrovasküler oklüzyon ve/veya doğrudan hücre hasar, optik koherans tomografi anjiosu'nda (OKTA) görülen akış defektlerine neden olduğu düşünülmektedir.^[17]

Tamoksifen kristalleri retinal uç kapillerlerine yerleşerek retinal hipoperfüzyona neden olabilir. Ek olarak, bu ilacın amfililik doğası, oksidatif stres yoluyla doğrudan hücre hasara yol açan lizozomlara taşınmasını kolaylaştırır.

Tanı

Tanı klinik öykü ve retina muayenesindeki karakteristik bulgulara dayanır. Fundus muayenesinde ciddi vakalarda makülada pigmenter değişiklikler ve maküla ödemi ile ilişkili olabilen, fovea çevresinde halka şeklinde yerleşmiş sarı-beyaz, ince, yüksek kırıcılığa sahip iç retina kristalleri izlenmektedir (Resim 1A). İntraretinal kristaller tipik olarak perifoveal maküler bölge içinde kümelenir, fakat nadir vakalarda periferik retina kristalleri tanımlanmıştır.^[18]

Spektral domain optik koherans tomografi (SD-OKT) görüntülemesinde kristallerin sinir lifi tabakasında ve iç pleksiform ta-



Resim 1: Yüksek doz tamoksifen ile tedavi edilen ilerlemiş glioblastomalı bir hastada tamoksifene bağlı kristal retinopatisi. A : Perifoveal halkasal tarzda dağılmış retinal kristaller, B: Floresein anjiyografisinde yaygın kistoid maküla ödemi (KMÖ), C: Optik koherans tomografi (OKT) yaygın KMÖ bulgularını doğrular, D: Aynı hastaya intravitreal bevacizumab uygulamasını takiben birkaç ay sonra çekilen bir takip OKT'si, KMÖ'nün düzeldiği gözleniyor. (Ryan's Retina Sixth Edition)

bakada bulunduğu, çoklu hiperreflektif noktalar olarak izlendiği tespit edilmiştir. Ciddi vakalarda kistik foveal kavitasyonlar izlenir (Resim 1C). Bu kavitasyonlar herhangi bir veya tüm katmanlarda meydana gelebilir ve hastaları tam kalınlıkta maküla deliklerine yatkın hale getirir. Kistik kavitasyon mevcut olduğunda, fundus floresein anjiyografi'de (FFA) sızıntı olmaksızın hiperfloresans izlenir.^[8,19]

FAF görüntülemesinde normal foveal hipootofloresansın azalması veya yokluğu izlenebilir, mavi ışık reflektans görüntülemesinde ise maküler pigment kaybı alanları gösterilebilir. Kızılötesi reflektans görüntüleme ise kristallerinin varlığı daha net olarak ortaya konabilir. FFA'da KMÖ tespit edilebilir (Resim 1B).^[15] OKTA idiyopatik maküler telenjiyektazide görülene benzer Resimde derin kapiller pleksustaki akış boşluklarını veya mikrovasküler anormallikleri gösterir.

Elektroretinogram a ve b dalgalarının azalmış fotopik ve skotopik amplitüdlerini gösterebilir.^[9]

Tedavi

Düşük terapötik dozlarda tamoksifen alan hastaların bile periyodik olarak görsel fonksiyon değerlendirmesi ve retina muayenesi için göz hastalıkları uzmanlarına yönlendirilmeleri gerekmektedir.

Retinal kristaller mevcut olduğunda ilacın kesilmesi düşünülmelidir. Maküla ödemi tabloya eşlik ediyor ise ilaç kesilmesi şiddetle tavsiye edilmelidir.

KMÖ ilacın kesilmesiyle beraber düzelmeyorsa oral asetazolamid, intravitreal vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörleri (anti-VEGF) (Resim 1D) veya triamsinolon enjeksiyonları ile tedavi edilebilir. Dirençli vakalarda tekrarlayan enjeksiyonlar gerekebilir.^[20-22]

Maküla ödemi genellikle ilaç kesildikten sonra veya tedaviyle düzelir, ancak kristaller ve kistik kavitasyonlar devam edebilir.^[8]

Kaiser-Kupfer ve arkadaşları tamoksifenin kesilmesinden sonra klinik lezyonların sayısının ve boyutunun değişmediğini, bu da geri dönüşü olmayan hasarı düşündüğünü bildirmişlerdir.^[15,23]

Ancak daha sonraki raporlarda, Chang ve ark.^[11], patolojik süreçte bir miktar geri dönüşlülük ve görme keskinliğinde iyileşme tanımlamaktadır.

Yakın zamanlı bir raporda Rahimy ve Sarraf^[21], şiddetli KMÖ ve yoğun maküler kristalleri bulunan bir vakada birkaç yıllık anti-VEGF tedavisinden sonra rezolüsyonun tespit edildiğini bildirmişlerdir.

2- Kantaksantin

Kantaksantin, meyvelerde, sebzelerde ve balıkta bulunan, kırmızıdan turuncuya değişen bir renge sahip olan ve gıda renklendirilmesinde, boyalarda ve cilt tabaklama maddelerinde kullanılan doğal bir karotenoid pigmenttir.^[24]

Kantaksantin vitiligo tedavisinde cilt pigmentasyonu için ve eritropoietik protoporfiri, sedef hastalığı ve ışığa duyarlı egzema gibi ışığa duyarlılık bozukluklarının tedavisinde kullanılır. Kantaksantin tüketimine bağlı retinopati ilk olarak 1983 yılında^[25] fovea çevresinde refraktil kristallerin bilateral halkasal birikimi olan iki hastada, ve ardından birkaç vakada daha tanımlanmıştır.^[26]

Retina kristallerinin şiddeti, alınan toplam Kantaksantin dozu ile ilişkilidir. Makülopati en sık 24 aylık bir süre içinde 19 gramdan fazla Kantaksantin alımını takiben ortaya çıkar.^[27] Retinopati, toplam 37 g doz alan hastaların %50'sinde ve 60 g'dan fazla alan hastaların %100'ünde rapor edilmiştir.^[28]

Leyon ve ark. 178 g'a kadar kümülatif Kantaksantin dozlarında çeşitli ışığa duyarlılık bozuklukları için 10 mg beta-karoten ve 15 mg Kantaksantin kombinasyonu ile tedavi edilen 53 hastanın 22'sinde kristalli retinopati tanımladılar.^[29]

Bunun aksine, beta-karoten ile tedavi edilen protoporfirili hastaları inceleyen retrospektif bir çalışmada, 10 yıllık tedavi sürelerine rağmen herhangi bir retinopati vakasının ortaya çıkmadığı bildirilmiştir.^[30]

Bu kristaller, önceden retina hastalığı olan ve aynı anda beta-karoten kullanımı olan gözlerde daha belirgin görünür.^[31]

Patogenez

Histopatolojik analiz, retinanın iç katmanlarında Kantaksantin kompleksi birikimini temsil ettiği düşünülen kırmızı, çift kırılımlı, yağda çözünür kristalleri göstermiştir. Kristaller, Müller hücrelerinin iç komponentlerinin atrofişi ile ilişkili süngerimsi dejenerasyon alanlarında tanımlanmıştır.^[32]

Ayrıca siliyer cisimde ölçülebilir Kantaksantin konsantrasyonları da bulunmuştur.

Kristallerin saf Kantaksantin yerine bir Kantaksantin -lipoprotein kompleksini temsil ettiği, ve Kantaksantin-lipoprotein kompleksi birikimi alanlarının çevresinde damar sisteminin hasar gördüğü düşünülmektedir.^[33]

Bu komplekslerin agregasyonu damar membranını değiştirerek ve hasar vererek vasküler disfonksiyona neden olur.^[34]

Kristallerin geniş halka şeklinde dağılımı, maküler luteal pigmentin koruyucu etkisiyle ilişkili olabilir.^[35]

Kantaksantin toksik etkilerinin, Müller hücrelerinin iç kısmında ikincil atrofiye yol açan Kantaksantin-lipoprotein komplekslerine bağlı olduğu düşünülmektedir.^[34]

Kantaksantin kaynaklı retinopatinin deneysel bir modelinde RPE hücre vakuolizasyonu ve fagolizozomların bozulması gösterilmiştir.^[36]

Tanı

Kantaksantin kristalin retinopati tanısı, klinik bir Kantaksantin preparatı alımı öyküsüne ve oftalmoskopik değerlendirme ile karakteristik intraretinal sarı-turuncu kristallerin izlenmesine dayanır. Retina muayenesinde perifoveal alanda halka şeklinde bir konfigürasyonda dağılmış küçük, oldukça yansıtıcı kristaller görülür ve daha çok diske yakın nazal taraf tercih edilir (Resim 2).



Resim 2: Kantaksantin retinopatisi. Makülayı halka şeklinde çevreleyen, belirgin perifoveal sarı noktalı birikintiler.

SD-OKT ile yapılan bir analizde, Kantaksantin kristal birikiminin dış pleksiform tabakada olduğu gösterilmiştir.^[37]

Kantaksantin retinopatisi olan hastaların çoğu asemptomatikdir, ancak görme keskinliğinde azalma, görme alanı kusurları, hem normal hem anormal olabilen elektroretinografi (ERG), elektrookülografi (EOG), karanlık adaptasyon ve statik eşik perimetrisi testi bildirilmiştir.^[38]

FFA genellikle normaldir, bununla birlikte, kristal birikimine bağlı blokajdan kaynaklanan bir perifoveal hipofloresans halkası izlenebilir.^[39]

Tedavi

Kantaksantin retinopatisi tedavisi, herhangi bir retinal kristal depoziti varlığı ile karotenoidin derhal kesilmesini gerektirir. Tedavinin kesilmesiyle depozitler yıllar içinde yavaş yavaş temizlenebilir ve hastaların büyük çoğunluğu tamamen iyileşir. Retinadaki kristal birikintilerin tam olarak çözülmesi 20 yıla kadar sürebilse de, Kantaksantin retinopatisinin ciddi uzun vadeli fonksiyonel bozukluk oluşturduğu bildirilmemiştir.^[40] Bu yavaş geri dönüş, ilacın kesilmesinden aylar sonra yüksek Kantaksantin plazma seviyelerinin saptanması ile ilişkilidir. Kantaksantin alan hastaların 6 aylık aralıklarla izlenmeleri önerilmektedir.

3- Metoksifluran

İlk olarak 1960'larda tanımlanan uçucu bir inhalasyon anesteziği olan metoksifluran, kalsiyum oksalat birikiminin neden olduğu doza bağlı renal tübüler hasar nedeniyle artık nadiren kullanılmaktadır. Kalsiyum oksalat kristalleri, en yaygın etiyoloji olan

primer hiperoksalürde olduğu gibi nadiren retinada birikir. Kalsiyum oksalat retinopatisi ayrıca uzun süreli metoksifloran anestezisine veya metoksifloran kötüye kullanımına sekonder gelişebilir.^[41]

Mazze ve ark.^[42] maruz kalma süresi ile oksalik asidin renal atılımı arasında doğrusal bir ilişki olduğunu göstermiştir.

Sistemik oksalozun diğer ikincil nedenleri arasında diyet ile aşırı alımı, etilen glikol toksisitesi, ksilitol (oksalat öncüsü olan bir tatlandırıcı) toksisitesi, kronik böbrek yetmezliğinde askorbik asit uygulaması, piridoksin eksikliği, yağ malabsorbsiyonu ile ilişkili artan bağırsak emilimi ve diyaliz ile tedavi edilen kronik böbrek yetmezliği yer alır.

Patogenez

Nefrotoksisiteden, metoksifloran metabolitleri olan florür ve dikloroasetik asit sorumlu olabilir. Bu metabolitlerin metoksifloran retinopatisinin gelişimiyle ilgili olup olmadığı açık değildir.

Oksalat kristallerinin retinada birikmesi, muhtemelen artan serum oksalat seviyeleri ile ilişkilidir. Etkilenen gözlerin histopatolojik incelemesinde, RPE'de geniş kristal birikintileri gösterilmiştir. Siliyer cismin pigment epitel alanı ve retinanın iç katmanlarında az sayıda kristal saptanabilir. Fundus bulgularına ek olarak, vücudun çeşitli dokularında da kalsiyum oksalat birikintileri bulunmuştur.^[43]

Tanı

Tanı, metoksifloran maruziyeti ve azalan böbrek fonksiyonu geçmişine dayanır. Oftalmoskopide retina boyunca, genellikle arteriyel veya periarteriyel dağılımda ve RPE seviyesinde parlak sarı-beyaz kristaller izlenir.^[44] (Resim 3).

Retinadaki kristal birikintilerin konfigürasyonu, ikincil sistemik oksalozun diğer nedenleriyle benzerlikler gösterebilir. FFA, kristal birikintilere karşılık gelen RPE seviyesinde iletim kusurlarını gösterebilir.^[2]

Tedavi

Ortaya çıkan makülopati geri dönüşümsüzdür. Metoksifloran retinopatisinin birincil tedavisi önleyicidir. İkincil olarak böbrek hastalığının sistemik yönetimi esastır. Bu anestezi altta yatan böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir. Kalsiyum oksalat birikintileri hemodiyaliz veya periton diyalizi ile giderilemez. Özellikle ilişkili böbrek patolojisi olan metoksifloran

na maruz kalma öyküsü olan hastalar olası retinopati açısından değerlendirilmelidir.

4- Nitrofurantoin

Nitrofurantoin makrokristalleri, idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde ve profilaksisinde kullanılan sentetik bir nitrofuran türevidir. Kristalin retinopati çok nadir bir birlikteliktir ancak tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle uzun süredir tedavi gören sadece bir hastada bildirilmiştir.^[45]

19 yıl boyunca 100 mg/gün dozunda nitrofurantoin ile tedavi öyküsü ile görme keskinliğinde kademeli bilateral azalma raporlanmıştır.

Tanı

Tanı, oftalmoskopide kristal birikintilerin bulunmasına ve genellikle tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları için profilaksi ile ilişkili uzun süreli nitrofurantoin kullanım öyküsüne dayanır.^[46]

Oftalmik değerlendirme, retina periferi korunarak arka kutup boyunca sirsinat bir paternde iki taraflı yüzeysel ve derin retina içi parlak kristal birikintileri izlenir. İdrar tahlilinde kristalüri gösterilebilir. FFA, ERG ve EOG de özellik yoktur.

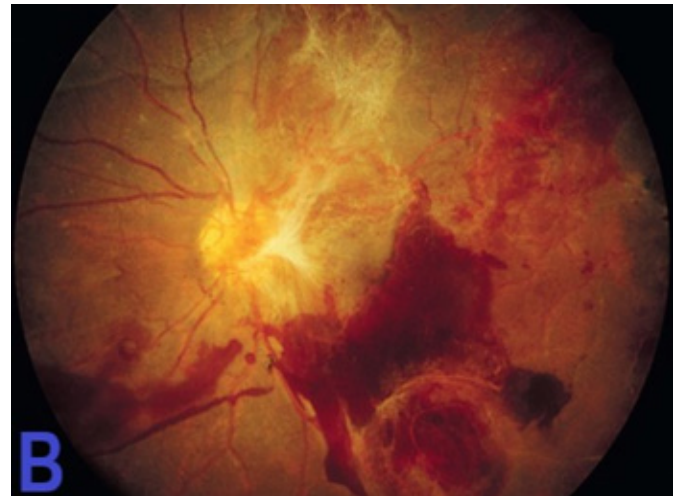
Tedavi

Tedavi önleyicidir ve nitrofurantoin makrokristallerinin uzun süreli uygulanmasından kaçınılmalıdır.

5- Talk

Talk retinopatisi ilk olarak 1972'de, tipik olarak metilfenidat HCl (Ritalin®) veya metadon HCl bağımlılarında tanımlanmıştır.^[47,48]

Bu bağımlılar, ağızdan alınan ilaçları ezer ve ardından su ekleyerek ve karışımı ısıtarak sulu bir süspansiyon oluşturur. Çözeltili daha sonra bir şırıngaya çekilir ve arada sırada karışım pamuk lifleri, gazlı bez veya sigara filtreleriyle süzülme çalışılır. Bu oral ilaçlar, inert dolgu malzemesi olarak talk (sulu magnezyum silikat) içerir; intravenöz uygulamadan sonra talk partikülleri, daha büyük partiküllerin tutulduğu pulmoner vasküler yatağa embolize olur. Aylar ve yıllar boyunca tekrarlanan enjeksiyonlardan sonra, partiküllerin sistemik dolaşıma girmesine ve göz dahil diğer organlara embolize olmasına izin veren kollateral damarlar gelişir. Şant gelişiminden önce bile 7 µm'den küçük partiküller pulmoner



Resim 3: A: Talk retinopatisi. Karakteristik perifoveal sarı-beyaz parlak kristaller, B: İskemik talk retinopatisine bağlı neovaskülarizasyon ve preretinal kanama. (Ryan's Retina)

kapiller yatağı geçebilir ve retina dolaşımına girebilir.^[49]

Retina damar sisteminin küçük arteriyollerine çok sayıda talk partikülü yerleştiğinde, tipik iskemik retinopati tablosu gelişmeye başlar.^[50]

Patogenez

Talk retinopatisinde, retinal ve koroid damar sisteminin tıkanmasının talk embolisine ikincil hücrel reaksiyondan kaynaklandığını gösterilmiştir.^[51,52]

Talk partikülleri prekapiller arteriyollerde ve kılcal damarlar da birikir, lümeni daraltır ancak mutlaka tıkanması gerekmez ve çok sayıda küçük odak alanında iskemik anormalliklere neden olur. Bu nedenle büyük retina enfarktları oluşturmaz. Retina kapillerleri, çeşitli ekstrasvasküler sızıntı paternleri gösterebilir. Koryokapillarisin fokal oklüzyonuna rağmen, RPE bariyeri, muhtemelen bu vasküler tabakada mevcut olan geniş kollateralizasyona bağlı olarak subretinal boşluğa sızıntı olmadan bozulmadan kalır. Talk nispeten inert olduğundan, granülomatöz bir reaksiyon meydana gelmez.

Tanı

Teşhis, intra-arteriyel retina kristallerinin varlığı ve intravenöz ilaç kötüye kullanımı öyküsü ile konulur. Fundus muayenesinde arka kutup boyunca dağılmış çok sayıda küçük sarı refraktif intravasküler kristaller görünür. Kristaller, fovea çevresindeki küçük retinal arteriollerin içinde ve daha nadiren daha büyük damarlarda görülebilir.^[53] (Resim 3a). Mikroanevrizmalar, retinal kanamalar, atılmış pamuk lekeleri, genişlemiş arterioller segmentler, venöz halkalar, genişlemiş foveal avasküler bölge, retinal ve koroidal iske mi ve nadiren maküler fibrozis gibi proliferatif olmayan mikrovasküler anormallikler nadiren ortaya çıkabilir.^[54]

Ağır vakalarda arteriyovenöz anastomozlar, retina periferinde ve daha az sıklıkla diskte neovaskülarizasyon, vitreus kanaması, traksiyonel retina dekolmanı ve rubeosis iridis gibi proliferatif anormallikler görülebilir.^[55] (Resim 3b)

SD-OKT’de sinir lifi tabakasında, ganglion hücre tabakasında, iç pleksiformda ve iç nükleer tabakalarda değişen boyutlarda hiper-yansıtıcı noktalar izlenebilir.^[48,53]

FFA’da, talk embolizasyonu, arteriyovenöz anastomozlar ve retinal neovaskülarizasyon nedeniyle retinal vasküler non-perfüzyon alanlar gözlenebilir. Orak hücreli hemoglobinopatiler, diyabet, edinilmiş immün yetmezlik sendromu, sarkoidoz, sistemik lupus eritematozus, lösemik retinopati ve hiperviskozite retinopatisi dahil olmak üzere periferik neovaskülarizasyonun diğer nedenlerini dışlamak için laboratuvar testleri gerekebilir.

Tedavi

Talk retinopatisi teşhis edildiğinde, hastayı bozukluğun nedeni konusunda eğitmeye yönelik bir program planlanmalıdır.

Neovaskülarizasyon ve vitreus kanamasının tedavisi, orak hücre veya proliferatif diyabetik retinopati için yapılabilecek bir Resimde lazer fotokoagülasyon ve gerekirse pars plana vitrektomidir.

Diğer Çeşitli Ajanlar

Sistemik lupus veya metastatik melanom tedavisi sırasında bir nükleozid analogu olan fludarabin fosfat ile üç hızlı görme kaybı vakası rapor edilmiş olup, iki vakada koyu sarı retina benekleri görülmüştür.^[56]

Oldukça aktif bir antiretroviral tedavi rejiminin parçası olarak uzun süreli ritonavir tedavisi alan üç hastada retina pigment epi-

teliyopatisi, parafoveal telenjektazi ve intraretinal kristal birikintileri olduğu bildirildi.^[57]

Lutein ve zeaksantin takviyesi, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (AMD) olan hastalarda potansiyel koruyucu etkilerini destekleyen klinik çalışmalar ışığında görme kaybını önleyebilmek amacıyla diyet takviyesi olarak tavsiye edilmekte ve kullanılmaktadır.^[58,59]

Bununla birlikte, literatürde lutein ve zeaksantin alımına bağlı kristalin makülopatisi oluşumu iki vaka raporunda bildirilmiştir.^[60,61]

Hastalarda ilişkili görme kaybı bulunmamakla beraber fundus muayenesinde her iki hastanın makülalarında sarı kristaller görüldüğü bildirilmiştir. Retina kristallerinin saptanmasından sonra lutein ve/veya zeaksantin takviyelerinin kesilmesi önerilir.

Triamsinolon’a sekonder kristalin retinopati ilk olarak kronik kistoid maküla ödemi için intravitreal triamsinolon asetat veya prezervansız triamsinolon ile tedavisi öyküsü olan 13 hastanın 21 gözünde tanımlandı.^[62] Bu kristaller merkezi foveal kümelenme veya perifoveal halkasal tarzda birikirler. Kristaller genellikle beyaz veya sarı-yeşil renktedir ve tipik olarak diğer kristalin retinopatilerde belirtilenlerden biraz daha büyüktür. Klinik olarak herhangi bir fonksiyonel veya yapısal anormallik belirtilmemiş^[63] olsa da, in vitro çalışmalar triamsinolon asetonid kristalleri ile doğrudan hücre teması olduğunda sitotoksisite olduğunu düşündürmektedir.^[64]

Uzun süreli sürekli salimli steroid preparatları, farklı steroid moleküllerinden oluşmanın yanı sıra doğal filtrasyon mekanizmalarına sahip olduğundan kristal oluşturma riski bulunmadığı düşünülmektedir.

Sonuç

Kristalin retinopatiye çok çeşitli ilaçlar neden olmaktadır. Detaylı anamnez, ilaç öyküsü sorgulanması, karakteristik retina birikintileri ve multimodal görüntüleme yöntemleri ile ayırıcı tanıdaki diğer hastalıklardan ayrımı yapılabilmektedir.

Kaynaklar

1. Nadim F, Walid H, Adib J. The differential diagnosis of crystals in the retina. *Int Ophthalmol* 2002; 24: 113–121.
2. Drenser K, Sarraf D, Jain A et al. Crystalline retinopathies. *Surv Ophthalmol* 2006; 51: 535–549.
3. Ruys J, de Smet MD, Van de Sompel W. Bilateral talc maculopathy and fibrovascular proliferation in a drug abuser. *Retin Cases Brief Rep*. 2010;4(2):123-124.
4. Yuzawa M, Mae Y, Matsui M. Bietti’s crystalline retinopathy. *Ophthalmic Paediatr Genet*. 1986;7(1):9-20.
5. Pereira K.M, Mega J, Cesaro T, Hunter A., An algorithm to identify the aetiology of crystalline retinopathy, *Clin Exp Optom*. 2019 Nov;102(6):551-555.
6. Kaiser-Kupfer MI, Lippman ME. Tamoxifen retinopathy. *Cancer Treat Rep*. 1978;62(3):315-320.
7. Bourla DH, Sarraf D, Schwartz SD. Peripheral retinopathy and maculopathy in high-dose tamoxifen therapy. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(1):126-128.
8. Doshi RR, Fortun JA, Kim BT, Dubovy SR, Rosenfeld PJ. Pseudocystic foveal cavitation in tamoxifen retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(6):1291-1298.
9. Salomão SR, Watanabe SES, Berezovsky A, Motono M. Multifocal electroretinography, color discrimination and ocular toxicity in tamoxifen use. *Curr Eye Res*. 2007;32(4):345-352.
10. Sallo FB, Leung I, Chung M, et al. Retinal crystals in type 2 idiopathic

- hic macular telangiectasia. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2461-2467.
11. Chang T, Gonder JR, Ventresca MR. Low-dose tamoxifen retinopathy. *Can J Ophthalmol* 1992;27(3):148-9.
 12. Heier JS, Dragoo RA, Enzenauer RW, et al. Screening for ocular toxicity in asymptomatic patients treated with tamoxifen. *Am J Ophthalmol* 1994;117(6):772-5.
 13. Cho KS, Yoon YH, Choi JA, Lee S-J, Koh J-Y. Induction of autophagy and cell death by tamoxifen in cultured retinal pigment epithelial and photoreceptor cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(9):5344-5353.
 14. Kim LA, Amarnani D, Gnanaguru G, Tseng WA, Vavvas DG, D'Amore PA. Tamoxifen toxicity in cultured retinal pigment epithelial cells is mediated by concurrent regulated cell death mechanisms. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(8):4747-4758.
 15. Kaiser-Kupfer MI, Kupfer C, Rodrigues MM. Tamoxifen retinopathy. A clinicopathologic report. *Ophthalmology*. 1981;88(1):89-93.
 16. Dyer MA, Cepko CL. Control of Müller glial cell proliferation and activation following retinal injury. *Nat Neurosci*. 2000;3(9):873-880.
 17. Todorich B, Yonekawa Y, Thanos A, Randhawa S. Oct angiography findings in tamoxifen maculopathy. *Ophthalmol Retina*. 2017;1(5):450-452.
 18. Kovach JL, Isildak H, Sarraf D. Crystalline retinopathy: Unifying pathogenic pathways of disease. *Surv Ophthalmol*. Jan-Feb 2019;64(1):1-29
 19. Neuville J, Yevseyenkov V. Spectral domain oct imaging techniques in tamoxifen retinopathy. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom*. 2015;92(2).
 20. Jeng KW, Wheatley HM. Intravitreal triamcinolone acetate treatment of tamoxifen maculopathy with associated cystoid macular edema. *Retin Cases Brief Rep*. 2015;9(1):64-66.
 21. Rahimy E, Sarraf D. Bevacizumab therapy for tamoxifen-induced crystalline retinopathy and severe cystoid macular edema. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2012;130(7):931-932.
 22. Zafeiropoulos P, Nanos P, Tsigkoulis E, Stefaniotou M. Bilateral macular edema in a patient treated with tamoxifen: a case report and review of the literature. *Case Rep Ophthalmol*. 2014;5(3):451-454.
 23. McKeown CA, Swartz M, Blom J, Maggiano JM. Tamoxifen retinopathy. *British Journal Ophth* 1981; 65: 177-9.
 24. Harnois C, Cortin P, Samson J, Boudreault G, Malenfant M, Rousseau A. Static perimetry in canthaxanthin maculopathy. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1988;106(1):58-60.
 25. Cortin P, Corriveau LA, Rousseau AP, Tardif Y, Malenfant M, Boudreault G. Maculopathy with golden particles. *Can J Ophthalmol J Can Ophthalmol*. 1982;17(3):103-106.
 26. Kung JS, Leng T. West african crystalline maculopathy in sickle cell retinopathy. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2015;2015:910713.
 27. Boudreault G, Cortin P, Corriveau LA, Rousseau AP, Tardif Y, Malenfant M. Canthaxanthine retinopathy: 1. Clinical study in 51 consumers. *Can J Ophthalmol J Can Ophthalmol*. 1983;18(7):325-328.
 28. Harnois C, Samson J, Malenfant M, Rousseau A. Canthaxanthin retinopathy. Anatomic and functional reversibility. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1989;107(4):538-540.
 29. Leyon H, Ros AM, Nyberg S, Alverre P. Reversibility of canthaxanthin deposits within the retina. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1990;68(5):607-611.
 30. Poh-Fitzpatrick MB, Barbera LG. Absence of crystalline retinopathy after long-term therapy with beta-carotene. *J Am Acad Dermatol* 11:111--3, 1984.
 31. Chang TS, Aylward W, Clarkson JG, et al. Asymmetric canthaxanthin retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1995;119(6):801-2
 32. Daicker B, Schiedt K, Adnet JJ, Bermond P. Canthaxanthin retinopathy. An investigation by light and electron microscopy and physicochemical analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1987;225(3):189-197.
 33. Daicker B, Schiedt K, Adnet JJ, Bermond P. Canthaxanthin retinopathy. An investigation by light and electron microscopy and physicochemical analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1987;225(3):189-197.
 34. Sujak A. Interactions between canthaxanthin and lipid membranes--possible mechanisms of canthaxanthin toxicity. *Cell Mol Biol Lett*. 2009;14(3):395-410.
 35. Weiter JJ, Delori F, Dorey CK. Central sparing in annular macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 1988;106(3):286-292.
 36. Scallan LJ, Burke JM, Mieler WF, et al. Canthaxanthine-induced retinal pigment epithelial changes in the cat. *Curr Eye Res* 1988;7(7):687-93.
 37. Chan A, Ko TH, Duker JS. Ultrahigh-resolution optical coherence tomography of canthaxanthine retinal crystals. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Off J Int Soc Imaging Eye*. 2006;37(2):138-139.
 38. Fraunfelder FW. Ocular side effects from herbal medicines and nutritional supplements. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(4):639-647.
 39. Espaillat A, Aiello LP, Arrigg PG, Villalobos R, Silver PM, Cavichi RW. Canthaxanthine retinopathy. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1999;117(3):412-413.
 40. Hueber A, Rosentreter A, Severin M. Canthaxanthin retinopathy: long-term observations. *Ophthalmic Res*. 2011;46(2):103-106.
 41. Wells CG, Johnson RJ, Qingli L, Bunt-Milam AH, Kalina RE. Retinal oxalosis. A clinicopathologic report. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1989;107(11):1638-1643.
 42. Mazze RI. Fluorinated anaesthetic nephrotoxicity: an update. *Can Anaesth Soc J* 1984; 31:16--22.
 43. Bullock JD, Albert DM, Skinner HC, et al: Calcium oxalate retinopathy associated with generalized oxalosis: x-ray diffraction and electron microscopic studies of crystal deposits. *Invest Ophthalmol* 1974;13:256--65.
 44. Novak MA, Roth AS, Levine MR. Calcium oxalate retinopathy associated with methoxyflurane abuse. *Retina Phila Pa*. 1988;8(4):230-236.
 45. Ibanez HE, Williams DF, Boniuk I. Crystalline retinopathy associated with long-term nitrofurantoin therapy. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1994;112(3):304-305.
 46. Kalowski S, Radford N, Kincaid-Smith P: Crystalline and macrocrystalline nitrofurantoin in the treatment of urinary-tract infection. *N Engl J Med* 1974; 290:385--7.
 47. AtLee WE. Talc and cornstarch emboli in eyes of drug abusers. *JAMA*. 1972;219(1):49-51.
 48. Tse DT, Ober RR. Talc retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1980; 90(5):624-40.
 49. Schatz H, Drake M. Self-injected retinal emboli. *Ophthalmology* 1979;86(3):468-83.
 50. Friberg TR, Gragoudas ES, Regan CD. Talc emboli and macular ischemia in intravenous drug abuse. *Arch Ophthalmol* 1979;

- 97(6):1089-91.
51. Kaga N, Tso MO, Jampol LM. Talc retinopathy in primates: a model of ischemic retinopathy. III. An electron microscopic study. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. 1982;100(10):1649-1657.
 52. Jampol LM, Setogawa T, Rednam KR, et al: Talc retinopathy in primates. A model of ischemic retinopathy: I. Clinical studies. Arch Ophthalmol 1981; 99:1273-80.
 53. Soliman MK, Sarwar S, Hanout M, et al. High-resolution adaptive optics findings in talc retinopathy. Int J Retina Vit. 2015;1:10.
 54. Sharma MC, Ho AC. Macular fibrosis associated with talc retinopathy. Am J Ophthalmol. 1999;128(4):517-519.
 55. Brucker AJ. Disk and peripheral retinal neovascularization secondary to talc and cornstarch emboli. Am J Ophthalmol. 1979;88(5):864-867.
 56. Bishop RJ, Ding X, Heller CK, et al. Rapid vision loss associated with fludarabine administration. Retina 2010;30(8):1272-7.
 57. Roe RH, Jumper JM, Gualino V, et al. Retinal pigment epitheliopathy, macular telangiectasis, and intraretinal crystal deposits in HIV-positive patients receiving ritonavir. Retina 2011;31(3):559-65.
 58. Bernstein PS, Li B, Vachali PP, et al. Lutein, zeaxanthin, and meso-zeaxanthin: The basic and clinical science underlying carotenoid-based nutritional interventions against ocular disease. Prog Retin Eye Res. 2016;50:34-66.
 59. Trieschmann M, Beatty S, Nolan JM, et al. Changes in macular pigment optical density and serum concentrations of its constituent carotenoids following supplemental lutein and zeaxanthin: the LUNA study. Exp Eye Res. 2007;84(4):718-728.
 60. Choi RY, Chortkoff SC, Gorusupudi A, Bernstein PS. Crystalline maculopathy associated with high-dose lutein supplementation. JAMA Ophthalmol. 2016;134(12):1445-1448.
 61. Choi RY, Gorusupudi A, Wegner K, Sharifzadeh M, Gellermann W, Bernstein PS. Macular pigment distribution responses to high-dose zeaxanthin supplementation in patients with macular telangiectasia type 2. Retina Phila Pa. 2017;37(12):2238-2247.
 62. Sarraf D, Vyas N, Jain A, et al. Triamcinolone-associated crystalline maculopathy. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. 2010;128(6):685-690.
 63. Zarifa R, Shaikh S, Kester E. Persistence of triamcinolone crystals after intra-vitreous injection: benign crystalline hyaloidopathy. Indian J Ophthalmol. 2013;61(4):182-183.
 64. Spitzer MS, Mlynarczyk T, Schultheiss M, et al. Preservative-free triamcinolone acetonide injectable suspension versus "traditional" triamcinolone preparations: impact of aggregate size on retinal biocompatibility. Retina Phila Pa. 2011;31(10):2050-2057



Op. Dr. İrfan AKALIN

1983 Artvin doğumlu olan Op. Dr. İrfan Akalın ilk ve orta okulu Artvin de okudu. Liseyi Ordu Fen lisesinde tamamladı. 2007 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu. 2008 yılında TUS 9. su olarak Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi kazandı ve 2013 yılında ihtisasını tamamlayarak mezun oldu. Devlet Hizmet yükümlüsü olarak Artvin Devlet hastanesine atandı. 2014 yılında Artvin ilinde sırasıyla Başhekimlik, Tıbbi Hizmetler Başkanlığı, Genel Sekreterlik ve son olarak da İl Sağlık Müdürlüğü görevlerini ifa etti. 2020 yılında Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesine atandı ve halen çalışmaya devam etmektedir. Tıbbi ve Cerrahi Retina ile ilgilenmektedir. Evli ve 2 kız babasıdır.