

İlaç Toksisitesi, Metabolite ve Nütrisyonei Durumlar

Seyhan Sonar ÖZKAN*

İLAÇ TOKSİSİTESİ

1985 yılında Wlthering'In digitale bağlı ksantopsi (sarı görme) tarihinden bu yana ilaca bağlı retina! toksisite bilinmektedir. Farmakolojik ajanlara bağlı komplikasyonlar oldukça çoktur ve bunlara yönelik kitaplar yazılmıştır. Yeni ilaçlar ve bunlara bağlı oküler yan etkiler hızla artmaktadır.

Digitaller

Digital toksisitesinde, sarı görüş, skotom, bulanıklık ve renk görme defekti (sarı, mavi aksında) ve perisantral stokom (normal görünümü retina), ERG anomalileri, kona bağlı amplitüdlere düşme, fotokopik b dalgalarında artış görülür. Toksikite Na-adenozin trifosfataz inhibisyonuna bağlı olabilir ki, bu da Müller hücrelerinde K absorpsiyonu düşüşüne neden olur. Kronik-Na adenozin trifosfataz inhibisyonu fotoreseptör polarizasyonunu engelleyebilir. Vizyon, renk görme ve ERG kardiyak glikozid terapiyi kesince düzelir.

Kinin

Kinin sıtmanın tedavisinde, kas kasılmalarında ve narkotiklerin tedavisinde kullanılır. Yüksek doz retina hücrelerinde toksiktir. (Özellikle fotoreseptörlerde ve ganglion hücrelerinde). ERG'in b dalga amplitüdünde gecikmesi, iç nükleer tabakasında tahribi gösterir. Bu tahrip retinal vasküler daralmaya sekonder iskemik veya hafif toksik tabiattadır. Klinik olarak erken görünümde fundus normal görülebilir veya hafif venöz distansiyon olabilir. Retinal opasifikasyonlar görülebilir. Aylar içinde optik atrofi, vasküler daralma görülebilir. Bazen "bonespicule" pigmentasyonu görülebilir, görme kaybı geçicidir.

Doç.Dr. SSK Ankara Hastanesi 2 Göz Kliniği, ANKARA

Retinal Arteriyel Emboli (Talk ve Steroid Retinopati)

Kronik intravenöz talk kullanımı, illegal ilaçlar ve özellikle streoidlerin arteriyel enjeksiyonu, embolik retinal vasküler hastalıklara neden olabilir. Enjekte edilen materal oküler sirkülasyona konjenital santiardan geçebilir. Küçük intravasküler emboliler genellikle iyi bir görüğe sahiptirler. Yalnız makulanın iskemik hasarı görmeyi düşürebilir.

Disk ve retinal neovaskülarizasyonlar, vitreus hemorajisi ve retina dekolmanı sekonder olarak oluşabilir. Perioküier ve fasial dokulara enjeksiyon ile meydana gelen bu durum nadirdir. Yalnız retinal koroideal sirkülasyondaki embolizasyon oluşumu görmeyi harab eder. Bu steroid embolileri intraarteriyel anastomozlardan retrograt yolla oftalmik artere hızlı perioküier enjeksiyondan sonra geçer. Tedavisi standart retinal arter oklüzyon tedavidir. Fakat görmeye düzelmeye pek olmaz.

İntraoküler Enjeksiyonlar

Tedavi için dikkatsiz, düşüncesizce yapılan intraoküler ilaç enjeksiyonları toksisite açısından izlenmiştir. İntraoküler antibiyotikler endoftalmi tedavisinde güvenilir ve hızlı etkili bir yoldur. Nontoksik gentamisin seviyesinin retinal vasküler non perfüzyon yaptığı pekçok vaka yayınlanmıştır. Çok çeşitli vakalar var, bunlarda gentamisinin non toksik görünen seviyeleri retinal vasküler nonperfüzyona neden olur. Buna rağmen enjeksiyonun, ölçümün tekniğinde hata olabilir. Lidokainin intravitreal enjeksiyonu insanlar ve deney hayvanlarında bildirilmiştir. Midriyazis boyunca tipik olarak görmeye geçici azalma meydana gelir. Göz içi basıncında yükselme de kaydedilebilir. ERG'de kayıp görülmüştür. Ancak bu semptomlar başlangıçtan 16 saat sonra kaybolmuştur. Retinanın histolojik incelenmesi iğne perforasyonu boyunca hasar olmadığını, hatta epinefrin, lidokain kullanılması halinde bile hasar olmadığını bildirmiştir.

Rapor edilen görme kayıpları hemorajiye ve retina! İğnenin girdiği sahadaki travmaya sekonder gibi görülmektedir.

Tamoksifen-Kantaksantin ve Metoksifluran

Pek çok ilaç "kristalin retinopati"ye neden olabilir. Yüksek doz tamoksifen sitrat (nonsteroid antiestrogen) göğüs kanseri tedavisi için ortalama 108 gr tamoksifen lezyonlar gözlenmiş, ayrıca 4 hastada kistoid makula ödemi, 2 hastada RPE düzeyinde defektler, 3 hastada korneal opasiteler gelişmiştir. Bu hastalardan birinin retinasının histopatolojik muayenesinde sinir lifleri ve iç pleksiform tabakada 3 ile 30 milimikron çaplı lezyonların aksonal dejenerasyon sonucu olduğu kabul edilmiştir.

Kantaksantin, oral esmerleşme ajanı olarak kullanılan bir karotenoiddir. Bu fotosensitif madde makulanın etrafında kristalin materyalin birikimine neden olur. Bu durum 2 yıl içinde 51 hastadan toplam 100 kapsül-den fazla alan 6 hastada izlenmiştir.

Metoksifluran popüler bir anestezi maddesidir. Bu da RPE'de kristalin oluşumuna ve görme kaybına neden olur.

Contrast Media

Akut maküler nöroretinopati vıral hastalıktan sonra genç kadınlarda görülen bir durumdur ve görme ya normaldir ya da hafifçe azalmıştır. Persistan parasantral stokomlar ve kırmızı foveoler lezyonlar mevcuttur. Bu hastaların erken potansiyel reseptöründeki azalma ven dış segment fotoreseptörlerindeki olaya katılmayı gösterir(59). 2 haftada kompüter tomografik inceleme sırasında yaygın alerjik reaksiyon görülmüş ve her ikisinde de akut maküler nöroretinopati geliştiği gözlenmiştir.

Klofazimin

Dapsona dirençli lepralı hastalarda kullanılan fenotiazindir. Aynı zamanda psoriasis, pyoderma gangrenozum, diskoid lupus eritomatozusda kullanılır. Etkisi fagositozu stimüle etmesiyedir. En çok yan etkisi ciltte kırmızı-kahve lekeler yapar, gözde ise makulada BulPs eye tipi pigmentasyon ve korneada depozitler yayınlanmıştır. ERG'de bozukluk vardır. Vizyon genelde iyidir. Klofazimin çok geç atılır, yarı ömrü 70 gündür.

SSS Kemoterapisi

SSS malign hadiselerde Intraarteriel kemoterapi ile retinal hasarlar bildirilmiştir, intrakarotid Metotraksat enjeksiyonundan sonra makulada RPE değişimleri veya sadece görmede hafif azalma tariflenmiştir . İntrakarotid Sisplatinum infüzyonunda ise daha ciddi görme kaybı ve pigmenter retinopati oluşur.

Nikotik Asit, Epinefrin ve Diüretiklere Bağlı Kistoid Maküler Ödem

Diüretikler, nikotik asit ve epinefrin damlaya bağlı olarak kistoid maküler ödem gelişebilir. Asetazolamid, hidroklortlazid ve klortalidona (Hygroton) bağlı da kistoid maküler ödem (KMÖ) yayınlanmıştır. Bir vakada da metildopaya (Aldomet) bağlı KMÖ yayınlanmıştır. Gass azalmış serum lipit seviyelerinde kullanılan nikotik asidin yüksek dozlarında geçici KMÖ rapor etmiştir. Bu olgularda retinal damarlardan flöreseln sızıntısı yoktur. Bu hastaların % 20-30'unda Intrakapsüler katarakt ekstraksiyonundan sonra topikal epinefrin uygulamasında reversibl KMÖ görülmüştür. Cramer afakik maymun gözleri retinasında radyoaktif olarak işaretli epinefrin bulmuştur. Klinik deneyler göstermiştir ki EKKE ve göz içi lensi uygulanan hastalarda Dipivefrin hidroklorür (propine) kullanılması halinde epinefrin tarafından oluşturulan KMÖ oluşma hızında azalma görülmüştür.

Vitamin A Analogları

Vitamin A analogları İzotretinoin (Accttane) ve fenretinid alanlarda fotoreseptörlerde problemler izlenmiştir, izotretinoin kistik akne kullanılarak bir ilaçtır. Vveleber ve arkadaşları 50 hastada izotretinoin kullanım sonucu gece görmede azalma tanımlamışlardır. 2 olguda ERG'de anormal karanlık adaptasyon kövrleri izlenmişlerdir. Vitamin A aynı zamanda epitelyal büyümede ve cilt k₁ işerlerinde kullanılmıştır. Kupfer ve arkadaşları da 5 hastanın 3'ünde karanlık adaptasyon azalması ve ERG bozulması tesbit etmişlerdir. Mekanizması bilinmemektedir.

Oral kontraseptif sonrası retinal komplikasyonlar:

Bu konuda pek çok yayın vardır. Oral kontraseptif kullanılan kadınlarda tromboembolik riskin fazla olduğu bilinmektedir. Retinada arter branş oklüzyonları, slioretinal arter oklüzyonları yayınlanmıştır. Vasküler oklüzyonlar kan damarlarında intimal kalınlaşmayla oluşabilir. Aynı zamanda SSR (santral senöz retinopati) olan olgular ve Retinitis pigmentozası olan olguların oral kontraseptif kullanımı ile daha kötüleştiğini gösteren yayınlar mevcuttur.

Klorokin ve Hidroksiklorokin

Bu iki ajan sıtma ve yüksek dozlarda kollajen vasküler hastalıklarda kullanılır ve kümülatif pigmenter retinopatiye neden olur. Bu iki ilacın melanin pigmentine affiniteleri vardır. Retina pigment epitelinden bile önceki değişim, fotoreseptörlerin dış segmentlerindeki değişim ve dejeneratif ganglion hücrelerindeki membranöz sitoplazmik cisimlerde görülür. Bu ilaçların vücuttan atılımı oldukça geçtir, ilaç kullanımından 5 yıl sonra bile idrarda tespit edilmiştir.

İLAÇ TOKSİSİTESİ, METABOLİK VE NÜTRİSYONEL DURUMLAR

Klorokine bağlı korneal depozitler, poliozis, BulPs eye makulopati tespit edilmiştir. Periferik pigmentasyon nedeniyle retinit pigmenter ve rod-kon distrofisi ile karıştırılır. Erken dönemde görmede hafif kayıp mevcuttur. Standart renk görme testinde, ERG ve EOG'de değişim saptanmıştır.

Hidroksiklorokin, klorokinden daha az toksik olarak bulunmuştur. 40 yaşın altındakilerde düşük dozlarda toksik olabilir. Günde 2 mgr/ lb/gün klorokin ve günde 3 mgr/lb/gün hidroksiklorokin toksiktir. Bir tek hastada 100 mg altında retinal toksisite gelişmiştir. Klorokin 8 gr/kg alan % 40 hastada retinal toksisite izlenmiştir. İlaçların kesilmesiyle klinik iyileşme tesbit edilmiştir. Yalnız ilaçların vücuttan atılım süresi oldukça uzundur. Retinal toksisite için doyurucu bir tedavi şekli yoktur. Sonuçta hidroksiklorokin daha güvenli bir ilaç olarak görülmektedir ve medikasyon şekli tedavi için düşünülebilir.

Fenotiazinler

Tüm fenotiazinler kornea epitelinde, deşme membranında, lensin ön yüzünde pigment birikimine yol açabilir. Bu ilaçlar antikolinerjik özelliklerinden dolayı vizyonu azaltabilir. Bununla birlikte primer olarak piperazin deriveleri (tioridazin hidroklorür-Melleril) ve NP-207 toksik retinopatiye sebep olur. Gerçekte NP-207'nin yol açtığı retinopati çok şiddetli olduğundan hiçbir zaman piyasaya çıkmamıştır. Günde 700 mgr'dan fazla tioridazin alan hastalar toksisite açısından risk altındadır. Hastalar bulanık vizyondan, niktalopiden, dlskromatopsiden yakınırılar. Başlangıçta fundus görünümü normal olabilir ama sonuçta ince bir pigmenter stipling ekvator arkasında gelişebilir. Hastalık ilerledikçe büyük granüler pigment kümeleri arkasında multipl konfluen nümümler alanlar oluşur. Disk ve damarlar normal kalır.

ERG de karanlık adaptasyonda, görme alanında, renkli görmede anormallikler vardır. Tedavinin erken dönemde ani olarak kesilmesi vizyonun geri dönmesine, iyileşmesine ve fundus anormalitelerinin düzelmesine neden olur. Tedavinin kesilmesine karşın şiddetli progresyon gösteren olgular da yayınlanmıştır.

Histopatolojik muayenede başlangıçta hasar alanı fotoreseptörlerin dış segmentidir. Miller ve ark., Wee-kley ve ark. retinal toksisitenin konsantrasyon ve fenotiazin ve piperidyf yan zincirlerinin uveada bağlanması ile ilişkili olabileceğini ileri sürdüler.

Klorpromazin bir diketilamindir ve piperidy yan zinciri yoktur. Nadiren retinopatiye neden olur ama 1200-2400 mgr/gün 1-2 yıl alanlarda toksisite bildirilmiştir. Retinal enzimlerin inhibisyonu ve fofDtoksiste retinal dejenerasyonun nedeni olarak ileri sürülmüştür.

Bu bileşikler alan hastalar oküler toksisite açısından yakından izlenmelidir.

Geçici Miyopi ve Retinal Foldlar

Birçok ilacın toksik etkileri önemsiz iken akut geçici miyopi ve radian retinal foldlar oluşturabilirler. FFA bulguları bu gibi hastalarda makula ödeminin olmadığını ortaya koymuştur. Bildirilen ilaçların çoğu yapısal olarak sulfonamidlere (sulfon, antibiotikler, asetazolamid hidrokloriazid) benzer. Miyopiye neden olan mekanizma ya lensin şişmesi yada iris-lens diaframının öne doğru yer değiştirmesinden kaynaklanır. Retinal foldlar iris-lens diaframının öne doğru yer değiştirmesinden kaynaklanabilir (vitreus üzerinde öne doğru fraksiyonla beraber.)

METABOLİK HASTALIKLAR

Oftalmolog metabolik hastalıkların retinayı etkileyebileceğinin farkında olmalı, aynı zamanda doğru tanı ve tedavinin yararlı etkilerini de bilmelidir.

Okzalozis:

Primer hiperokzaloziste renal hastalıkla birlikte başlangıçta kristalin retinopati görülebilir. Genetik gelişir, bir karbonhidrat metabolizması hastalığı olan bu hastalıkta iki farklı enzim defekti vardır. Tip 1'de solübl alfa ketoglutarat (glyoxylate carboligase) ve tip 2 de D-gliserik dehidrogenaz eksiktir. Her iki defekte yaygın olarak perivasküler kalsiyum okzalat presipitatlarının birikimine yol açar. Gözde, tam vaskularize dokularda bu presipitatlar birikebilir, fakat RPE'de belirgin şekilde sıklıkla hiperplastik lezyonlar şeklinde olmaktadır. Tanı üriner okzalat seviyesi ile (pridoksin yetmezliği, yokluğunda) okzalat yada prekürserlerinin alımı ile metoksifluran anestezi öyküsü ile aşırı absorpsiyonla beraber ortaya çıkan ince bağırsak hastalığı ile konabilir. Doku tanısı ise kalsiyum okzalat için spesifik olan Pizzolato boyası ile konulabilir.

Tay-sachs ve Depo Hastalıkları

Cherry-red spot anormal metabolik ürünlerin ganglion hücrelerinde birikmesinin klinik bulgusudur. Klasik olarak Tay-Sachs yada Infantil amarotik idioside görülen bu spota yol açan hastalıkların listesi Tablo 1'dedir. Bu çocuklar tipik olarak Yahudi ve Fransız-Kanada kökenlidir ve hekzozaminidaz A enzimi eksiktir. Yeni olarak zamanla bu spotun kaybolabileceği ve aynı zamanda da görme keskinliğinin azalıp optik atrofi geliştiği bildirilmiştir. Bunların ganglion hücrelerinin destrüksiyonuna bağlı olabileceği sanılmaktadır.

Tablo 1. Cherry-red spot görülen depo hastalıkları.

Hastalık	Önceki ismi	Enzim defekti	Tanısal Test
Sialidoz			
Nefrosialidoz	—	Nöraminidaz,	Lökosit enzimi
Mukolipidoz I	—	Nöraminidaz,	Lökosit enzimi
Goldberg sendromu	—	Nöraminidaz,	Lökosit enzimi
		sekonder p- alaktosidaz	
Cherry-red spot myoklonus sendromu	—	Nöraminidaz	Lökosit enzimi
Farber lipogranulomatozu	Dissémine lipogranulomatoz	Seramidaz	Lökosit enzimi
Metakromatik lökodistrofi		Aril sulfataz A	Lökosit enzimi
Generalize GM1 gangliosidoz tip 1	Viserai tutulum gösteren Tay-Sachs hastalığı	p-Galaktosidaz (A,B,C izoenzimleri)	Lökosit enzimi
GM2, gangliosidaz			
Tip 1, klasik Tay-Sachs hastalığı	infantil amarotik idiosi	Hekzozaminidaz A	Lökosit, serum veya, gözyaı enzimi
Tip 2, Sandhoff hastalığı AB varyantı	— —	Hekzozaminidaz A,B Hktzozaminidaz A, B varyantı	Lökosit enzimi, Lökosit enzimi, konjonktiva veya beyin biyopsisi
Geç başlangıcı	—	Kısmi hekzozaminidaz A	Lökosit enzimi,
Genetik öge	—	Kısmi hekzozaminidaz A	Lökosit enzimi,
Serebellar ataksi	—	Eksik hekzozaminidaz B, anormal, eksik hekzozaminidaz A	Lökosit enzimi,
Niemann-Pick hastalığı			
Tip A, infantil	—	Sfingomyelinaz	Lökosit enzimi,
Tip C, viserai	—	Sfingomyelinaz	Lökosit enzimi,
Tip E, erişkin	Deniz-mavisi histiositoz	Bilinmiyor	Kemik iliği veya Karaciğer biyopsisi

Mukopolisakkaridozlar

Lizozomal enzim defektine bağıli glikozaminoglikanların tam olarak yıkılmasına bağıli dokularda yaygın olarak bu maddelerin biriktiği bir hastalık grubudur. Tip 1,2,3'te pigmenter retinopati olabilir ve ERG'de rod-kon distrofisi gibi görülmürler.

Fabry Hastalığı

X'e bağıli detektif alfa galaktosidaz A enzimine bağıli si-fingolipid depo hastalığıdır. Klasik göz bulguları, verticillate korneal epitelyal opasitelerdir (bazal epitelyal hü-

relerin apikal kısmında seramid trlhekzozid birikmesine bağıli). Bununla birlikte konjonktivadaki gibi retinada so-sis benzeri kıvrımlı vasküler lezyonlar da vardır.

Refsum Hastalığı

Otozomal resesif bir hastalıktır. Atipik retinitis pig-mentozaanın ayırıcı tanısında önemlidir. Periferik nöropa-ti, ataksi, BOS'ta artmış protein düzeyi (Pleositoz yok) ve artmış serum fitinik asit düzeyleri ile karakterli bir hastalıktır. Diyetdeki fitinik asit seviyesinin düzenlenmesi nörolojik düzelme sağlar.

BESLENME

A Vitamini Yetmezliği

3. dünya ülkelerinde Intestinal bypass sonrası görülebilmektedir. Hastalığın temel özellikleri: keratopati, kseroftalmi ve Bitot lekeleridir. Bunlara eşlik eden retinopati olabilir. Niktalopiası olan hastalarda periferik derin beyaz lezyonlar oluşabilir. Fotoreseptörlerin dış segmentinde histopatolojik çalışmalarda dejenerasyon gösterilmiştir. Karanlık adaptasyon ve ERG anormaldir.

C Vitamini Yetmezliği

Subkonjonktival ve retinal hemorajiler olabilir.

Çinko ve Bakır Yetmezliği

Her ikisi de önemli koenzimlerdir ve retinada yüksek düzeyde bulunurlar. Yeni bir yayında Chron hastalığı

olan ve total parenteral nütrisyonla beslenen bir hastada çinko ve bakır düzeyleri azalmış ve bilateral cherry-red spotlarını andıran retinal tabakalarda beyazlaşma bildirilmiştir. Bu hastanın vizyonu 20/30 idi. Eksik Zn seviyesi yerine konduğu zaman görme 20/20'ye dönmüştür. Makulanın klinik görünümü normale dönmüş ve Zn eksikliği ile birlikte doğan durumlar kronik alkolik siroz, kronik pankreatit ve hemodilüzyon, niktalopi ile birlikte . Bu hadiseler Zn eksikliği tedavisi ile düzelebilir. Karanlık adaptasyonundaki anomalilerin geriye dönüşü çinkoya bağlı alkol dehidrogenaz enzim fonksiyonunun artımına bağlı olur.

Şiddetli bir çinko eksikliği yaratıldığında (sıçanlarda) RPE'nde elektron yoğunluklu inklüzyon cisimcikleri toplanması görülmüştür. 7 hafta sonra RPE yapısal olarak anormal hale gelmiş ve fotoreseptörler dış segmentlerinde dejenerasyon ve vezikülasyon görülmüştür.