

Toksik Retinopatiler

Özcan EVYAPAN¹

Haluk KAZOKOĞLU²

ÖZET

Retinal toksisiteye neden olan iki önemli etken, ilaçlar ve elektromanyetik radyasyondur. İlaçlara bağlı retinotoksiside hem etyopatogenez, hem de klinik özellikler yönünden heterojen bir dağılım görülmektedir. Elektromanyetik radyasyonla, sözkonusu ışınların dalga boyu aralıklarına bağlı olarak farklı klinik özelliklerde retinopati tabloları ortaya çıkmaktadır. Bu derlemede, retinotoksik özellikleri bilinen yaygın veya göreceli olarak yaygın kullanımlı ilaçların ve radyasyon retinopatisi ile solar ve oftalmik aydınlatma cihazlarına bağlı fototoksisitenin etyopatogenezi ve klinik özelliklerine değinilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İlaçlar ve retinotoksisite, Klorokin, Kinin, Etambutol, Tioridazin, Radyasyon ve Retinopati, Solar Retinopati, Operasyon Mikroskopu.

SUMMARY

Drugs and electromagnetic radiation are two major causes of retinotoxicity. The pathogenesis and clinical features of retinopathy caused by a number of drugs are heterogenous. Retinotoxicity with different clinical features related to the wavelength of the emission are seen with exposure to electromagnetic radiation. In this review, retinotoxic pathogenesis and clinical features of drugs used commonly, or relatively commonly, in medical practice with known retinotoxic side-effects; and retinotoxic pathogenesis, clinical features and therapeutic interventions, if any, both in radiation and phototoxic retinopathy related to solar and ophthalmic instrumentation are described.

Key Words : Drugs and retinotoxicity, Chloroquine, Quinine, Ethambutol, Thioridazine, Radiation Retinopathy, Solar retinopathy, Operation Microscope.

GİRİŞ

Retinaya toksik etkisi olan etkenler başlıca iki kategoride incelenebilir; 1- İlaçlar, 2- Elektromanyetik radyasyon.

Retinotoksik etkisi, çoğu terapötik önlemlerinden dolayı iyi araştırılmış - iyi bilinen ilaçlardan bu derlemeye konu olanlardan bazıları "Klorokin-hidroksiklorokin, klofazimin, oral kontraseptifler, tamoksifen, kalp glikozidleri, etambutol, enjeksiyonlar sonrası retinal arter embolisiyle retinopatiye neden olan ilaçlar, kinin ve tioridazinler'dir.

Elektromanyetik (EM) radyasyona bağlı retinal fototoksisite EM ışınların spektrumdaki dalga boyu özelliklerine bağlı olarak iyonizan radyasyonla, fotokimyasal reaksiyonlarla, termal etkisiyle ve mekanik tahribatla ortaya çıkabilmektedir.

İyonizan radyasyonla biyolojik dokularda

iyonizasyon sonucu toksisite gelişmektedir. İyonizan ışınlar, en kısa dalga boyunda-çok yüksek enerjili (>6eV) ışınlardır; gamma, x ışınları ve kısa dalga boyundaki UV ışınlar bu spektrumda yer alırlar.

Fotobiyolojik olarak aktif ışınlarla dokulardaki belirli organik bağlar kırılabilen ve fotokimyasal tipte toksisite gelişmektedir; uzun dalga boyundaki UV ve "görülebilir spektrum"daki ışınlar fotokimyasal retinotoksisiteye (RT) neden olurlar.

İnfraruj, mikrodalgalar ve radyo dalgaları spektrumdaki en uzun dalga boyundaki ışınlardır (en düşük enerji <1eV). Biyolojik dokularda yalnızca termal etkilerinin olduğuna inanılmaktadır.¹

Mekanik hasar, yüksek güçte ve çok kısa süreli (ultra-short) atımlar halinde verilen ışın uygulamalarında (örn. Nd-YAG laser) dokularda mekanik sarsıntı sonucu ortaya çıkabilmektedir.^{2, 3}

"EM radyasyona bağlı fototoksisite" başlı-

1- Asistan Dr. Marmara Ün. Tıp Fak. Göz Has. ABD
2- Prof. Dr. Marmara Ün. Tıp Fak. Göz Has. ABD Bşk

ğı altında iyonizan radyasyon ve fotokimyasal reaksiyonlarla gelişen retinotoksisiteye değini-
lecektir.

İlaçlara Bağlı Retinotoksisite

İlaçlara bağlı retinopati gelişimi ilk kez 1785'de Withering tarafından dijital tedavisi sonucu gelişen ksantopsianın bildirilmesinden bu yana, sözkonusu ilaçların klinik kullanımını kısıtlayabilen veya sonlandırabilen bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.⁴ Kimi hastalıklarda yaşamsal öneme haiz ve terapötik alternatifleri kısıtlı olan bazı ilaçlarda retinotoksisite, hekim ve hasta için handikap yaratmaktadır.

İlaca bağlı toksisite retinaya ait bir veya birkaç hücre tipi ve katmana veya vasküler ağdaki değişikliklere bağlı olarak gelişebilmektedir. İlaca spesifik olarak, yeri geldikçe, bu mekanizmalara değinilecektir.

Klorokin-hidroksiklorokin:

Temel kullanım alanı, kan şizontisidi olarak, falsiporum sıtması olan klorokin, günümüzde bazı romatolojik-dermatolojik hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır; SLE, diskoid lupus, romatoid artrit ve juvenil kronik artritler dışında son yıllarda sarkoidoza bağlı serum kalsiyum düzeyi anomalilerinin tedavisinde de kullanımı gündeme gelmiştir.⁴

Bu hastalıklarda daha yüksek dozlarda kullanımı sözkonusu olduğundan, oftalmoloğa konsülte edilen hastaların büyük kısmını bu romatolojik olgular oluşturmaktadır.

Retinotoksik Mekanizma : İlaç melanin pigmentine spesifik afinite göstermekte, retina pigment epiteli (RPE) ve koroidde buna bağlı depozitler oluşturmaktadır.^{4, 5}

Histopatolojik incelemelerde RPE hasarının yanısıra, hatta ondan da önce, ganglion hücrelerinde "membranöz sitoplazmik cisimler" ve fotoreseptör (FR) hücrelerin dış segmentlerinde dejeneratif değişiklikler gösterilmiştir. Bu tip histolojik değişikliklerin, hücrede fosfolipid yıkımına neden olan "katyonik - aminofilik" ilaçlara tipik olduğu bilinmekte ve retino-

toksik mekanizmanın, muhtemelen, lizozom tahribatına ikincil olabileceği düşünülmektedir.

Melanine spesifik afitine dışında retinopatide önemli diğer faktör ilacın vücuttan atılımının yavaş olmasıdır; ilaç, kesilmesinden beş yıl sonrasına dek kan ve idrarda saptanabilmektedir. Bu nedenle, kesilmesine rağmen retinopatide progresyon görülmesi veya geç ortaya çıkan retinopatiye rastlanması olasıdır.⁴

Dozaj : Retinopati (RP) kümülatif dozla orantılıdır. Romatolojik hastalıklarda erişkin günlük dozu genellikle 250 mg'dır.⁴ Klorokin için toksik dozun 3.5 g/Kg, OH-Klorokin için 6.5 g/Kg olduğu öngörülmektedir.⁶

RP riski total dozun 300 g'ı aştığı hastalarda anlamlı artış göstermektedir; bu doz, üç yıl düzenli tedavi alan hastadaki yaklaşık toplam doza karşılık gelmektedir. Ancak, total 1000 g'ı aşan ilaç alımına rağmen RP gelişimine rastlanmayan olgular da bildirilmiştir.

Kilogram başına alınan günlük miktar total doza göre daha önemli görünmektedir.^{4, 7}

Sekiz g/Kg'ı aşan birikimde RP insidansı %40 civarında bildirilmiştir.⁴

Klinik : Karakteristik retinopati, progresif evreler gösteren "öküz gözü" (Bull's eye) görünümündeki makülopatidir (MP).⁸

Sıklıkla atlanan bir bulgu, periferal görme alanı kaybı ile giden periferal pigmenter retinopatidir; görünüm retinitis pigmentosa veya kon-rod distrofisiyle karışabilmektedir. Bu nedenle klorokin kullanan veya kullanımı planlanan her hastada, premedikasyon dönemi dahil, periferal fundoskopik muayeneyi ihmal etmemek gerekir.

Makülopatide Progresif evreler:

1. Premakülopati : Görme keskinliği normaldir. Statik perimetride fiksasyon noktasının ötesinde 4-9 derece arasındaki kırmızı hedefin görülemediği skotom mevcuttur. Amsler kartında bozukluğa rastlanabilir. Bu evrede ilacın kesilmesiyle bulgular tersinirdir.

2. Yerleşmiş MP : Görme keskinliğinde hafif-orta derecede kayıp mevcuttur (20/60 ila 20/40). Oftalmoskopide (erken) öküzü gözünü manzarası izlenebilir. İlacın kesilmesiyle *progresyon durdurulabilir*.
3. Öküz Gözü MP'si : Görme keskinliğinde orta derecede kayıpla birlikte (20/60 ila 20/80) FFA'da öküz gözü paterininde pencere defekti izlenir. Bu evrede ilacın kesilmesine rağmen progresyon görülebilir.
4. Ağır MP : Görme genellikle 20/120-20/200 düzeylerine inmiştir. Oftalmoskopide maküler alanda geniş pigment epitel (PE) atrofisi ve foveada psödohole izlenir.
5. Son Evre MP'si : Ağır görme kaybı ile birlikte yaygın PE değişiklikleri ve atrofisi, periferik retinada PE kümeleri ve retinal arteriollerde inceleme izlenir.^{8,9}

Klinik Değerlendirme ve Yaklaşım : Olgunun ilk değerlendirmesinde görme keskinliği ve (periferik oftalmoskopik incelemeyi içeren) oftalmoskopik muayene bulgularının kaydedilmesi yeterlidir. Hastaya amsler kartı verilerek haftada bir kendisini test etmesini önermek izlem açısından pratik bir yöntemdir; bunun dışındaki (oftalmolog tarafından yapılacak) rutin periodik muayenenin gereksiz olduğu söylenebilir.⁴ Ancak amsler kartıyla izlemede kooperasyon güçlüğü arzeden-arzedeceği düşünülen olguların, yukarıda belirtilen öngörülmüş retinotoksik dozların kümülasyonu için gereken tedavi süreleri gözönüne alınarak, oftalmolog tarafından uygun görülen süreçlerde muayeneye tabi tutulmaları önerilir.

Amsler kartında anormalliğe rastlanırsa of-

talmolojik değerlendirme şarttır; görme keskinliği ve oftalmoskopik incelemeyle progresyon değerlendirilir. Gerekli görülürse daha ileri tetkikler istenebilir. İleri tetkikler kontrast duyarlılık testi, statik perimetri, FFA, ERG ve EOG olabilir.

Kontrast duyarlılık testi retinopatinin saptanmasında en duyarlı tetkiklerdendir; tüm amplitüde azalma gözlendiği bildirilmiştir.⁷

Statik perimetriyle erken dönemlerde santral, perisantral ve periferik görme alanı defektlerine rastlanabilir. Spesifik olmamakla birlikte statik perimetriyle, RPE hasarının klinik ve anjiyografik bulgularının ortaya çıkmasından da önce retinal hasar gösterilebilmektedir.

ERG da b-dalgasında azalmaya rastlanabilir.

Görme alanı dışındaki tetkikler daha geç ve yaygın retinopatiyi gösterirler; erken dönemlerde sonuçları deşışkendir.⁴

Klofazimin :

Klofazimin, dapsona dirençli lepranın tedavisinde kullanılagelen parlak kırmızı renkte bir fenazin boyasıdır. Son yıllarda atipik mikobakter enfeksiyonlarında kullanımı gündeme gelmekte, anti-inflamatuvar etkisinden dolayı psöryazis, diskoid lupus ve piyoderma gangrenosum tedavisinde denenmektedir.⁴

İlaç retikuloendotelial sistemin fagositik hücrelerinde depolanmakta, terapötik etkisinin fagositozu uyarıcı özelliğinden kaynaklandığı sanılmaktadır. Yağ dokusunda depolanma özelliğinden dolayı yarı-ömrü uzundur.^{4,10}

Oküler yan etkileri retinopati ve korneal depozit oluşumudur. Uzun süreli yüksek dozlarda tedavi alan bazı olgularda "öküz gözü" konfigürasyonunda makülopati bildirilmiştir. Bu olgularda görmenin sıklıkla iyi düzeylerde olduğu, ERG'da özgün-olmayan deşışikliklere rastlandığı bildirilmiştir. İlacın kesilmesi sonrası korneal depozitler ortadan kaybolmakta, ancak MP gelişen olgularda düzelme gözlenmemektedir.¹

Oral Kontraseptifler :

Oral kontraseptiflerin retinal komplikasyonları, vasküler tıkanıklıklara eğilim yaratan birincil etkilerinden kaynaklanmaktadır. Günümüzde sık olarak kullanılan ilaçlar östrojen ve progesteron içeren kombine preparatlardır. Östrojene bağlı intravasküler koagülasyon faktör düzeylerinde artış ve progesterona bağlı olarak arterioskleroza artmış eğilim nedeniyle, başka risk faktörlerine de çoğunlukla sahip olgularda santral retinal arter, arter dalı, silioretinal arter, santral retinal ven ve ven dal tıkanıklıklarına rastlanabilmektedir.

Oral kontraseptif kullanan bazı olgularda santral seröz retinopati ve kötü progresyon gösteren retinitis pigmentosa bildirilmiştir.

Tamoksifen :

Tamoksifen, postmenapozal meme Ca'nın palyatif tedavisinde kullanılan non-steroidal östrojen blokeridir.^{4, 11}

Retinopati dışında, bildirilmiş vorteks keratopati ve tersinir bilateral optik nöropati olguları mevcuttur. Retinopatinin alınan toplam dozla orantılı olduğunu bildiren yayınlarda retinopati ve korneal patolojinin görüldüğü bildirilen doz spektrumunun genişliği, toplam dozun izlem kriteri olarak alınmasını güçleştirmektedir. Tamoksifen ile kemoterapi alan 32 hastanın oftalmik komplikasyonlar açısından kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak incelendiği bir çalışmada, hasta grubunda görülen retinopatik ve keratopatik değişikliklerde kontrol grubuna göre farklılık bulunmadığı, tamoksifen grubundaki hiçbir hastada tamoksifene özgü retinopatik değişikliğe rastlanmadığı bildirilmiştir; çalışmada yer alan hasta grubundaki ortalama total doz 14.6 gr. ve ortalama izlem süresi 2 yıldır.¹²

Retinopati gelişen olgularda bilateral olarak foveayı çevreleyen intraretinal yerleşimli sarı-kristalimsi birikimler şeklinde oftalmoskopik görünüm izlenmektedir.^{4, 8} Retinanın diğer alanlarında da benzer görümlü kümeler izlenebilir. Lezyonlar çok ağır olmadıkça görme bozukluğunun nadir olduğu bildirilmiştir.⁴

Kalp Glikozidleri :

Kardiak glikozidlerin terapötik etki mekanizması Na-K ATP'az inhibisyonu üzerindedir. Toksik etkinin de ilacın temel etki mekanizmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.^{4, 113} Na-K ATP az'ın kronik inhibisyonu müller hücreleri, nöronlar ve özellikle fotoreseptörlerde bazal elektriksel membran potansiyelini azaltmaktadır; en fazla bozulma "kon-uyarımlı" (conemediated) sistemde olmakta, sonuçta renkli görme bozukluğu ortaya çıkmaktadır.

Toksistide sarı-mavi aksta renkli görme defektleri, perisantral skotomlar ve bulanık görme ortaya çıkar. Oftalmoskopide fundus görünümü doğaldır. ERG'da "kon-uyarımlı" amplitüdlere azalma izlenir.^{4, 9}

İlacın toksik kan düzeyleri; Digoksin için 2ng/mL üzeri, dijitoksin için 35 ng/mL üzeridir.^{1, 13}

İlacın kesilmesiyle renkli görme ve ERG bozuklukları normale döner.⁴

Etambutol:

Etambutol (Eb), kullanımı yaygın tüberkülostatik ajanlardandır. Kesin antibakteriel etki mekanizması bilinmemektedir.¹⁰ Olası terapötik etki mekanizmasının hücre membran rijiditesini değiştirerek hücreye basil penetrasyonunu azaltmak yoluyla olduğu düşünülmektedir. Okülotoksisite temelde doza bağlıdır. Tedavi altındaki hastaların %1.5-3'ünde görme bozuklukları ortaya çıkmaktadır. İlk retinotoksisite bulgusu kırmızı-yeşil görme bozukluğudur ve kalıcı olabilir. Eb un daha iyi bilinen okülotoksisitesi optik nöropatidir; santral skotom gelişimiyle birlikte ani görme kaybı olabilir.¹⁴

Olası Retinotoksik Mekanizma : Balık retinası üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada, Eb un ganglion hücrelerinin renk kodlayıcı mekanizmalarında değişikliğe neden olduğu bildirilmiştir; bozukluğun, horizontal hücrelerin kon-fotoreseptör hücrelerle sinaps yaptığı dendritlerde, dendritlerin aktin ağında tutulma ve/veya komşu kon pedikül membranındaki rijidite değişikliklerine bağlı olabileceği sonucuna varılmıştır. Eb endojen kaynaklı çinko

(Zn) iyonlarına güçlü bir şekilde bağlanmaktadır; intraselüler Zn, protein kinaz C (PK C)'nin katalitik etkinliği ve hücre içi taşınımında yer alan önemli bir iyon olmakla birlikte, PK C'nin hücre iskeletinde-muhtemelen aktin komponentiyle bağlanmasında rol alır (PK C, horizontal hücre dendritlerinin oluşumunda önemli bir tetikleyici moleküldür). Dendritlerin kon pedikülüne doğru uzanan hareketi de aktine bağlıdır. Endojen Zn iyonlarının Eb tarafından bağlanması sonrasındaki süreçte, horizontal hücre-kon fotoreseptörü sinaptik ilişkisinde horizontal hücre dendritlerini aktif uzanım hareketinin bozulduğu düşünülmektedir. Bu bozukluğa neden olan bir başka olası mekanizmanın da, kon pedikül membranındaki muhtemel rijidite değişikliklerinin olduğu savunılmaktadır.

Sistemik tedavide Eb un lokal kontrasyonu, ilgili bölgenin kanlanma düzeyine bağlıdır.

Kanlanmanın en fazla olduğu optik disk civarında erişilen yüksek konsantrasyonlar sonucu optik nöropati ve santral skotomlar gelişmekte, kanlanmanın yine iyi düzeylerde olduğu ganglion tabakadaki hücreler etkilenerek renk kodlayıcı mekanizmalarda bozukluklar ortaya çıkmaktadır.

Eb un insanlardaki yan etkileri doza bağlıdır. Ancak eşit dozlarda yan etkilerde görülen varyanslar hassasiyette genetik belirleyiciliğin de söz konusu olabileceğini düşündürmektedir.¹⁴

Dozaj : Terapötik doz 15mg/Kg olup, 25 mg/Kg'a dek çıkılabilmektedir. Optik nöropati gelişimi açısından öngörülen doz sınırına bağlı olarak, 15mg/Kg/Gün ve üzeri ilaç alanlarda, ayda bir oftalmolojik muayene ile kontroller önerilmektedir.^{8, 10} Retinotoksiste için öngörülmuş bir doz sınırı olmasa da, ilk toksisite bulgusunun renkli görmede bozukluklar olduğu düşünülürse retinotoksik doz, muhtemelen, bu sınırın (15mg/Kg/G) da altındadır.

Kantaksantin :

Oral bronzlaştırıcı olarak kullanılan ışığa duyarlı özellikte karotenoid bir maddedir. Kanada'da kullanımı onaylanmıştır. A.B.D.'de

beşin katkı maddesi olarak kullanımı yaygındır.⁴

Kantaksantin, tamoksifen retinopatisine benzer şekilde, foveayı çevreleyen parlak-kristalimsi intraretinal depozitlerle belirgin retinopatiye neden olmaktadır.^{4, 8} İki yıldan az sürede 100 kapsül kullanan 51 olgunun yer aldığı bir çalışmada 6 hastada retinopatiye rastlanmış, ancak olguların hiçbirinde görme bozukluğuna rastlanmamıştır.⁴

Enjeksiyonlar sonrası retinal arter embolisiyle retinopatiye neden olan ajanlar:

Bazı ilaçların intravenöz veya intraarteriel enjeksiyonları sonucu retinal arter embolisi ortaya çıkabilmektedir;

- **Talk** : İntravenöz olarak kullanılan eroin ve başka bazı ilaçların piyasadaki preparatlarında içerik olarak bulunmaktadır. Doğuştan veya edinsel intrakardiyak-intrapulmoner şantlı bazı i.v. ilaç kullanıcı veya bağımlılarında bu içerikler venöz sistemden arteriyel sisteme geçerek koriokapiller ve küçük retinal arteriollerde emboliye neden olmaktadır. Bazen bu emboliler oftalmoskopide, retinal arter trasesi üzerinde parlak refle veren odaklar olarak izlenebilmektedir. Makülanın etkilendiği iskemik hasar olmadıkça görme keskinliği iyi düzeydedir.⁴

- Bazı merkezi sinir sistemi tümörlerinde intrakarotid enjeksiyonla verilen **metotreksat** ve **sisplatin**e bağlı geliştiği bildirilmiştir retinopati olguları vardır.

Metotreksat, özellikle mannitol ile birlikte verildiğinde, RPE'de değişikliğe neden olmaktadır; en belirgin tutulumun makülada olmasına karşın olgularda önemli görme bozukluğuna rastlanmamıştır.

Görmede daha ağır bir kayıpla giden daha ağır bir retinopati, sisplatinin oftalmik arterin dallanma sınırının altında yapılan karotid enjeksiyonlarında rapor edilmiştir.⁴

-**Kortikosteroidler** : Perioküler enjeksiyonlarında, çok nadiren, koroidal dolaşımda ilaca bağlı emboliler ortaya çıkabilmektedir. Dikkatsizlik sonucu perioküler arterlerden birine kuvvetlice yapılan enjeksiyon retrograd yolla,

intraarteriyel anastomotik bağlantılarla, oftalmik artere geçebilmektedir; sonuç çoğunlukla ağır bir santral retinal arter embolisi tablosudur.⁴

Kinin :

Kininin, son yıllarda sıtma tedavisi dışında, iskelet kasında nöron-kas kavşağında kürrar benzeri etkisi ve kas membran refrakter periodunu artırıcı etkisi nedeniyle, gün-sonu spesifik olmayan ağrılı adale kramplarının tedavisinde kullanımı gündeme gelmiştir.^{4, 15}

Retinotoksisite toplam doza veya idiosinkratic reaksiyonlara bağlı olabilmektedir. Retinotoksisitenin kesin mekanizması bilinmemekte, yüksek dozlarda retinopatinin fotoreseptörler ve ganglion hücrelerine daha spesifik olduğu sanılmaktadır. Elektoretinografik çalışmalardaki bulgulara dayanılarak retinopatinin, arteriyel vazokonstrüksiyona ikincil olabilecek iç retinal iskemi veya sensori-retinaya yönelik doğrudan-toksisite sonucu olabileceği düşünülmektedir.^{4, 8}

Klinik : Tipik olarak başlangıçta ani ve ağır görme kaybı olmakta, zamanla görme keskinliği dramatik düzelme göstermektedir.^{4, 8} Görme alanında, kalıcı olabilen daralma görülür. Oftalmoskopik görünüm değişkenlik göstermektedir; başlangıçta fikse-dilate pupiller ve retinal ödem belirgin olabileceği gibi, hafif bir venöz distansiyon veya tamamen normal görünümlü bir fundus izlenebilir.⁷ Tipik görünüm erken dönemlerde santral retinal arter tıkanıklığını andıran yaygın retinal ödem, izleyen dönemlerdeyse arterlerde incelmeye birlikte optik disk solukluğunun gelişimidir.⁶

Prognoz : Görme keskinliğinin giderek artmasına rağmen, görme alanındaki daralma kalıcı olabilmektedir.⁸

Kistoid maküla ödemi tarzında retinopatiye neden olan ajanlar:

-Topikal Epinefrin : İntrakapsüler katarakt ekstraksiyonu sonrası %20-30 olguda kistoid maküla ödeme (KMÖ) neden olduğu öngörülmektedir. Bu komplikasyonun sıklığı ekstrakapsüler cerrahi sonrası, veya epinefrin yerine dipivefrin-HCl kullanımıyla çok azalmak-

ta, ancak sıfırlanmamaktadır.

-Antihiperlipidemik bir ilaç olan **nikotinik asit**'in yüksek dozlarda kullanımıyla da geçici KMÖ olguları bildirilmiştir.⁴

- **Asetozolamid, klortalidon, hidroklorotiazid ve alfa-metil Dopa**, KMÖ'ne neden oldukları bildirilmiş diğer ilaçlardır.⁴

Albino sıçanlar üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada asetozolamidin (AZM) kon ve rod kaynaklı dalga amplitüdlerini zayıflattığı, ancak rod ve b-dalga duyarlılığında anlamlı değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir.¹⁶

İntravitreal Gentamisin enjeksiyonu:

Tavşanlarda gentamisinin intravitreal enjeksiyonu sonrası retinal toksisitenin araştırıldığı bir çalışmada, *linik uygulama dozlarında (68 mikrogram/mL) retinotoksisiteye* rastlanmamış, ancak daha yüksek doz uygulamalarında retinal pigmentasyonun daha az olduğu (albino) hayvanlarda daha belirgin olarak, gentamisinin RPE'ne bağlanmasıyla gelişen koruyuculuğun azalması nedeniyle, dış retinal tabakalarda yapısal ve fonksiyonel hasarın izlendiği retinotoksisiteye rastlanmıştır.¹⁷

Gentamisinin 200 mikrograma dek intravitreal enjeksiyonu güvenlidir; daha yüksek dozlarda retinada beyazlaşma ve kanamalı infarkt, arka kutupta büyük retinal arteriollerde perfüzyon kaybı gelişebilmektedir. Bunu retinal pigment değişiklikleri ve optik atrofi izler.⁴

Vitamin A Analogları:

Terapötik amaçla kullanılan vit. A analogları **İzotretinoin** ve **fenretinid**'dir.

İzotretinoin dermatolojide kistik akne tedavisinde kullanılmaktadır. Tedavi altındaki 50 olgunun incelendiği bir çalışmada hastalardan üçünde gece körlüğüne rastlanmış, bunlardan ikisinde anormal karanlık adaptasyon eğrileri ve ERG'ler saptanmıştır.

Bazal hücre karsinomu nedeniyle fenretinid tedavisi alan 5 hastanın incelendiği başka bir çalışmada, iki hastada gece körlüğüne rastlanmış, bunlardan birinde anormal ERG saptanmıştır. Toksik mekanizmaları bilinmemekle birlikte, hücre yüzeyinde veya taşıyıcı mole-

küllerde retinol bağlanma bölgelerine bağlanmak için retinolle yarışma (kompetitif inhibisyon) ile toksisite geliştiğine inanılmaktadır.⁴

Fenotiazinler:

Tüm fenotiazin grubu ilaçlar kornea epiteli, descement membranı ve lens ön yüzünde pigmenter depozitlere neden olurlar. Sıkça görülen bir yan etkileri de antikolinerjik özelliklerine bağlı görme bozukluklarıdır.^{4, 18}

Toksik retinopati esas olarak piperadin türevi olan fenotiazinlere bağlı olarak görülür; tioridazin (Melleril), klorpromazin (Largactil) ve NP-27. NP-27, ağır retinotoksik yan etkisi nedeniyle kullanımdan çekilmiştir.

Piperadin türevi ilaçları kullanan her hasta, oküler toksisite yönünden yakından izlenmelidir.⁴

-Tioridazin : Şizofreni ile ilgili psikozların tedavisinde kullanılan piperadin türevi ilaçtır. Göreceli olarak sık yan etkileri antikolinerjik etkiye bağlı yakınmalar (bulanık görme, görme keskinliğinde azalma) ve retinotoksositeye ikincil bulgulardır (gece körlüğü, renkli görmede bozukluklar).^{4, 8}

Başlangıç yakınmaları ortaya çıktığında fundus görünümü normal olabilir. Sonradan, ekvatorun arkasında ince pigmenter noktalanmalar ortaya çıkar. Makülada ve bazen de mid-periferde, dağınık noktasal pigmentasyonlar görülür; bu evrede, genellikle, ilacın kesilmesiyle fundus değişiklikleri tersinirlik gösterir. Ancak ilacın kesilmesine rağmen progresyon gösteren olgular da bildirilmiştir. İlaç kesilmezse pigmenter noktalanmalar büyük granüler depigmente kümelere, bunlar da daha sonra depigmente alanlara dönüşür. Son evrede, difüz korioretinal atrofiyle birlikte hiperpigmente küme ve plaklar izlenir.⁴ İleri evre tioridazin retinotoksitesinde retinal birikimlerin görünümü retinitis pigmentosaya benzeyebilir.^{4, 8} Tipik olarak arka kutupta görülen bu değişikliklerle birlikte optik disk ve vasküler ağın görünümü normaldir.

Histopatolojik incelemelerde, başlangıçtaki hasarın fotoreseptörlerde olduğu, bunu RPE ve koriokapillarisin dejenerasyonunun izlediği

gösterilmiştir. Retinal dejenerasyonun olası nedeninin retinal enzimlerin inhibisyonu ve fototoksosite olduğu düşünülmektedir.⁴

Dozaj : Normal terapötik dozu 150-600mg/G arası değişmektedir. 700mg/G üzerinde retinotoksosite riski mevcut olup, bu risk nedeniyle maksimum doz 800mg/G ile sınırlanmıştır. 800mg/G ve üzeri dozlarda birkaç haftada bile görme yakınmaları ortaya çıkabilmektedir.^{4, 8}

Klorpromazin :

Antipsikotik ve elektif olgularda sedatif olarak kullanılmaktadır. Klorpromazinde piperidin yan zincir yoktur ve nadiren retinopati görülmektedir.⁴

Normal günlük dozu 75-300mg'dır. 2400mg ve üzeri ilaç alımında (çoğunlukla susisid amaçlı) retinotoksosite görülebilmektedir. Diğer bir oküler yan etki de kornea ve lens ön yüzünde-pupiller alanda görülebilen sarıkahverengi depozitlerdir.^{4, 8}

Elektromanyetik Radyasyon ve Fototoksosite

Fizik Olarak "Optik" :

Işık ile ilgili fenomenlerin tanımlanmasında temel olarak iki kuram mevcuttur; 1- İlk kez Huygens tarafından ortaya atılıp Young ve Maxwell tarafından geliştirilen "Dalga teorisi" ve 2- Newton tarafından tanımlanıp Planck'ın çalışmalarıyla desteklenen "Tanecik (foton) teorisi".

Planck'ın "Kuantum teorisi"nin geliştirilmesiyle erişilen modern kuantum mekaniği bilimi, ışığın dalga ve tanecik özellikleri gösteren "dual" niteliğine başarılı biçimde uygulanabilmektedir.

Özetle belirtmek gerekirse ışık, herhangi bir saydam ortamdan geçişinde "dalga", bir yüzeyden absorpsiyonu söz konusu olduğunda "tanecik" gibi davranmaktadır. Bu nedenle, örneğin refraktif çalışmalarda ışığın dalga boyu özellikleri, dokuya enerji aktarımından sözedildiği durumlarda tanecik özelliği ön planda olmaktadır.¹⁹

"Enerji" olarak Işık : Işık-madde ilişkisinde bir kaynaktan yayılım veya bir yüzeyden

absorbsiyona konu olan, enerji tanecikleridir (fotonlar). Foton başına enerji miktarı ışığın dalga boyunun (ters orantılı) fonksiyonudur :

$E = h \cdot \lambda$ (h: Planck sabiti, λ : Dalga boyu)

Elektromanyetik (EM) radyasyona ait spektrumda mavi ışık kesiminin dalga boyu kırmızıdan daha küçük olduğundan, mavi ışık fotonlarının enerjisi daha fazladır.

"Işık" terimi genellikle EM dalga spektrumunun doğal koşullar altında "görünebilir" kesimini ifade etmektedir. Tanımlanan görünebilir ışık kesimi 400-700nm arası olsa da, sınırlar kesin değildir ve belirli koşullar altında gözün hassasiyeti hem infraruj hem de UV kesimlere doğru genişleyebilmektedir.¹⁹ Örneğin, doğal lense ait UV absorpsiyonunun sözkonusu olmadığı afakide retinaya 400nm'nin altında UV dalgaları ulaşabilmektedir.

Radyasyon Retinopatisi :

Radyasyon retinopatisinin retinotoksik doz kümülatifdir; bu nedenle retinotoksiste esas olarak, orbita alanının ışına maruz kaldığı radyoterapötik girişimler sonrası ortaya çıkmaktadır.¹

Orbita alanına radyoterapi indikasyonu olabilen en sık tümörler retinoblastom, koroid ve silier cisimden kaynaklanan malign melanom, rabdomiyosarkom ve metastatik olarak bulbusu infiltre edebilen nöroblastom ve lösemilerdir.

Genel sıklık yönünden nadir bir tümör olan rabdomiyosarkom, çocukluk çağı intraorbital tümörleri arasında sıklık bakımından birinci sıradadır.

Sık görülen bir çocukluk çağı tümörü olan nöroblastom, orbitaya sık metastaz yapmaktadır.

Lösemilerde hem intraorbital hem de retinal infiltrasyonlar görülebilmektedir. Özellikle optik sinirin lösemik infiltrasyonu, ani-geçici görme kaybına neden olduğundan, acil tedavi gerektirir; glob ve orbitanın arka kesimlerine radyoterapi indikasyonu vardır. Akut miyelositik lösemide nadiren, "kloroma" olarak bilinen büyük-lokalize intraorbital infiltratlar ortaya

çıkabilmektedir; tedavisi, dramatik yanıt alınan lokal radyoterapidir. Ön segmente olan lösemik infiltrasyonlarda topikal kortikosteroidlere yanıt alınmadığında, lokal radyoterapi indikasyonu doğmaktadır; ancak burada verilen doz oldukça düşük düzeydedir.²⁰

a. Akut Toksikite : 10.000 rad ve üzeri total dozlarda ortaya çıkmaktadır. Retinopatinin retinal nöral hücrelere direkt toksisite sonucu ortaya çıktığı, fotoreseptörlerin de etkilenildiği düşünülmektedir.²¹ Ancak koroidal melanomun tedavisinde denenen bazı radyoterapötik rejimler dışında,²² orbitaya yönelik radyoterapötik girişimlerde sözkonusu doz sınırına erişilmektedir.

b. Geç Dönem Retinopatisi : 3.000-3.500 rad ve üzeri dozlarda, radyoterapiden sonraki 6 ay ila 3 yıl içinde ortaya çıkmaktadır.²¹

Geç dönem radyasyon retinopatisi, retinal damar ağının etkilendiği bir "**vazo-oklüzif mikroanjyopati**"dir.^{21, 23}

En erken ve en sık görülen patoloji maküler ödemdir; makülanın maruz kaldığı ışınlamadan sonraki 1 yılda görülme sıklığı %61 iken, 3. yılın sonunda olguların %87'sinde bildirilmiştir. Makülaya 2 optik disk çapı yakınlığında tüm tümörlerde ortaya çıkmakta, daha uzağa gidildikçe sıklığı azalmaktadır. Maküler ödemde spontan düzelme oranı çok düşüktür; koroidal melanomun proton ışınlamasıyla tedavisi sonrasında gelişen radyasyon retinopatisinin araştırıldığı bir çalışmada bu oran %5 olarak bildirilmiştir.

Makülayı etkileyen ikinci erken patoloji mikroanevrizma ve/veya telenjiektaziler şeklinde ortaya çıkan mikrovasküler değişikliklerdir. Birinci yılda %40 olarak bildirilen sıklık, 3. yıl sonunda %76'ya çıkmaktadır.

Diğer sık bulgular, sıklıkları %50'den 65'e dek değişen oranlarda görüldüğü bildirilen interaretinal hemorajiler, kapiller perfüzyon bozuklukları, intraretinal lipid birikimi ve nörofibriller katman enfarktlarıdır. Perivasküler kıllanma, maküladan uzaktaki ışınlamalarda nadir görülmektedir. Neovaskülerizasyon sıklığı ise diğer lezyonlara göre oldukça düşük oranda (%5) bildirilmiştir.²³

FFA'da hemen her olguda kapiller perfüzyon defekti izlenir. İntraoküler tümör olgularında, intrinsik tümör faktörleri ve tümöral damarların hasarı ile FFA'daki görünüme ait tablo daha da karmaşık hale gelir; normal retinal damarlarda radyasyon hasarına ikincil görünümü tümöral kitleden ayırdetmek zor olabilmektedir.²¹

Nihai prognozu belirleyen olgu, maküler tutulumun mevcudiyeti-derecesidir. Tedavi girişimi *maküler ödemde ve neovaskülerizasyon varlığında* önem kazanmaktadır. Spontan düzelme oranının çok düşük olması nedeniyle, maküla ödemi gelişen olgularda laser fotokoagülasyon önerilmektedir.²³

Solar Retinopati

Işığın görme işlevi üzerindeki tahripkar özelliği, uzun süre güneşe doğrudan bakmanın kalıcı görme kaybına neden olduğunu gözlemleyen antik çağ insanlarından bu yana bilinmektedir.

Günümüzde doğal ışığın yanısıra, oftalmik ışık kaynaklarının da dahil olduğu pek çok yapay ışık kaynağına maruz kalmaktayız. Bu tip yoğun ışık kaynaklarının göz üzerindeki etkisini klinik olarak inceleyen ilk çalışma 1916'da Verhoeff ve ark.'ca yapılmış ve hasarın, ışığın göz sıcaklığını artıran termal etkisi nedeniyle retinotoksositeye yol açtığına inanıldığı bildirilmiştir. 1966'da Noell'in, düşük intensitedeki ışığın retinada termal olmayan hasar yapabildiğini gösteren deneysel çalışmasına dek, bu konuda uzun süre yayına rastlanmamaktadır. 1976'da yayınlanan bir çalışmasında Ham Noell'in bulgusunu doğrulamakta, infraruj spektruma yakın dalga boylarının termal, mavi ışık ve ötesindeki dalga boylarının fotokimyasal kaynaklı retinopatiye neden olduğu sonucuna varmaktadır.^{3, 24}

Fotokimyasal Toksisite : 285-400 nm arası dalga boyundaki UV ışınlar stratosferik ozonu geçerek yeryüzüne ulaşırlar.²⁵

EM radyasyona ait spektrumda UV ve mavi ışığa karşılık gelen dalga boyundaki ışınlar esas olarak fotokimyasal toksisiteden sorumludurlar.

Fotokimyasal fototoksistide en önemli faktörler *ışığın gücü, dalga boyu* ve maruz kalınan *süre*'dir.^{3, 24}

Fotokimyasal toksisite fotoreseptörler ve/veya RPE'de dejeneratif değişikliklere neden olan biyokimyasal reaksiyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır.^{2, 3, 24, 26, 27} Işığın kromofoblarca absorpsiyonunun serbest oksijen radikallerinin oluşumuna neden olduğu, oluşan serbest radikallerin biyolojik membranları tahrip ederek geçirgenlikte artış yoluyla RPE'nin oluşturduğu dış kan-retina bariyerinin fonksiyonunu bozduğu sanılmaktadır.^{3, 24, 26} Aynı zamanda, oksidan aktiviteyle fotoreseptör dış segmentlerindeki atılımın hızlandığı, sonuçta RPE'de ortaya çıkan aşırı hücre-içi fagozom yükünün hücre dejenerasyonuna yol açtığı saptanmıştır; bir çalışmada, bu tarzdaki en belirgin etkilenenin kısa dalga boyuna hassas kon fotoreseptörlerde olduğu gösterilmiştir.²⁵ Artmış fotokimyasal yıkım fotoreseptörlerde hücre-içi metabolik yükte artışla hücre düzeyinde yaşlanmayı artırmakta, dejenerasyon sonrası *dış kan retina bariyer bütünlüğü bozulmaktadır*.²⁷

Hayvan deneylerinde, ışığa maruz kalma sonucu fotoreseptörlerde siklik GMP diesteraz (c-GMP diesteraz) aktivitesinin çok azalabildiği gösterilmiştir; c-GMP diesteraz'ın hücre içi onarım fazında etkili bir enzim olduğu düşünülmektedir.

Fototoksik hasarla fotoreseptör disklerinde vezikülasyonlar şeklinde değişikliklere rastlanmıştır. müller hücrelerinde de hücre şişmesi ve sitoplazmik organellerde bozunmayla belirgin değişiklikler saptanmıştır.²⁸

Fotokimyasal reaksiyonları etkileyen-etkilemesi muhtemel diğer faktörler:

1. Göze Ait : Gözün kaynaktan uzağa olan hareketi, kornea (300 nm altındaki ışınlar karşı opaktır, epitel yüzeyine dik gelen ışınlar dışındakiler yüzeyden geri yansır), doğal lens (450 nm altındaki ışınları soğurarak UV ışınları büyük ölçüde elimine eder), pupiller ışık refleksi, fotoreseptör dış segmentlerinin doğal periodik rejenerasyonu (rod ve kon fotoreseptörlerin dış segmentleri sürekli siklik tarzda sentezlenmekte ve yaşlanan dış seg-

mentler atılmaktadır), retinal pigmentler (melanin ve ksantofil), intraselüler detoksifiye edici enzimler (katalaz, süperoksit dismutaz), koroidal dolaşım (insan vücudunda birim kütle başına kanlanma düzeyi en yüksek doku olarak, ortam ısısını hızlı bir şekilde soğurur),^{3, 24} iris pigmentasyonunun derecesi (artmış pigmentasyon koruyucu), ilgili retinal bölgenin lokalizasyonu (peripapiller bölge ve ora serrata civarındaki fotoreseptörlerin fototoksositeye daha dirençli oldukları gösterilmiştir).²⁸

2. Fiziksel Faktörler : Işığa maruz kalma öncesi ışık veya karanlık adaptasyonu (uzun süreli ışık adaptasyonu ile fototoksosite daha hafif seyretmektedir), maruz kalmanın sürekli veya aralıklı oluşu (sürekli maruz kalmayla, hayvan deneylerinde, kon reseptörlerde daha az dejenerasyon saptanmıştır).^{27, 29}

3. Diğer : Tür, yaş (katarakt ekstraksiyonu sonrasında ve hayvan deneylerinde, ileri yaşlarda fototoksitede artış gösterilmiştir^{28, 30}), beslenme (Vit. A ve C'nin hasarı azaltıcı etkisi gösterilmiş, Vit E'nin ise anlamlı koruyucu etkisi saptanamamıştır), vücut sıcaklığı ve artmış oksijenlenme (her iki değişkende de artışla fotokimyasal fototoksositeye neden olan reaksiyonların potansiyalize olduğu gösterilmiştir^{3, 24, 28, 31}).

Fotokimyasal Toksikite ve Absorbsiyon : Retinada UV ve mavi ışığın absorpsiyonu kromofoblarca yapılır. Fotosensitizasyondaki rolleri açısından bu pigmentlere kısaca değinecek olursak:

Melanin : Fotosensitizasyondaki rolü tam olarak açığa kavuşmuş değildir; bazı araştırmacılar tarafından RPE serbest radikalleri ve ısı absorpsiyonu kaynağı olarak görülmekte, başkalarınınca akut anti-oksidan rolü vurgulanmaktadır.^{3, 24, 26}

Maküler Ksantofil : Detoksifiye edici etkisinin baskın olduğu düşünülmektedir.^{3, 24, 26}

Flavinler : Retinal katmanlarda difüz dağılım gösterdiklerinden, maküler fototoksitedeki rollerinin ihmal edilebilir olduğu düşünülmektedir.²⁶

Lipofuskin : Enerjiyi detoksifiye edici-dönüştürücü mekanizmalara sahip değildir; fo-

tosensitizan rolünün baskın olduğu düşünülmektedir.²⁶ Yaşla birlikte miktarı artış gösterdiğinden, ileri yaşla fototoksitede artışta rolü olabilir.

Solar Retinopati Sendromları:

Solar retinopati kategorisi içine elektrik kaynağı makülopatisi (MP), ışık tutulması (eclipse) körlüğü ve foveomaküler retinit dahil edilebilir.

Elektrik kaynağı MP'si deneyimsiz kişilerde UV filtresi kullanılmaması nedeniyle ortaya çıkmaktadır (ancak, maruziyetin çoğunlukla kısa süreli olması nedeniyle, bu bireyler, genellikle oftalmoloğa kornea yanığı tablosuyla gelmektedirler).²⁴

Denizciler, güneş banyosu yapanlar, fotoğrafçılar, bazı dinsel fanatikler, şizofrenler ve LSD gibi halusinojen madde kullananlarda uzun süre güneşe veya başka bir ışık kaynağına bakma sonucu, diğer retinopati sendromları görülebilmektedir.^{1, 24}

Klinik : Yakınma ve bulgular tüm hastalarda benzerdir; bulanık görme, santral skotom, kromatopsi (çoğunlukla eritropsi), metamorfopsi, kontrast görüntü, bulutsu uçuşmalar ve başağrısı (çoğunlukla temporal-frontal) sık görülür.^{3, 24}

Güneş ışığına bağlı solar retinopatide klinik, güneşin kontrast görüntüsünün uzun süre sebat etmesi veya santral skotom gelişiminden, retinal yanığa ait objektif bulguların mevcut olduğu kalıcı santral görme kayıplarına kadar değişiklikler gösterir. İlk yakınma, görmede parlak ışığa bağlı kamaşma hissidir; bunu kısa süre sonra fotofobi ve rahatsız edici bir kontrast görüntü ile birlikte olan bulutsu uçuşmalar izler. Santral görme alanındaki metamorfopsi erken dönemde retinal ödeme bağlıyken, geç dönemlerde dejeneratif değişiklikler sonucunda görülür.^{1, 24}

Oftalmoskopide erken dönemde normal veya beyaz-sarımsak foveolar görünüm izlenir. Foveoladaki çukurlaşma subakut dönem ve sonrasında kırmızımtrak bir depresyon veya küçük bir lamellar hole'e dönüşür.^{1, 24} Lamellar hole FFA'da pencere defekti olarak izle-

nir.^{8, 24}

Korunma : Güneş ve diğer ışık kaynaklarına doğrudan ve uzun süreli bakmanın sakıncaları konusunda bireylerin eğitimi önemlidir. Risk altındaki fakik bireyler UV filtran gözlüklerle korunmalı, yanlış bir güvenlik duygusuna neden olarak ışığa maruz kalma süresini uzatan polarizan gözlüklerin koruyucu olmadığı bilinmelidir. Afakik ve psödo-fakik (öz. GİM'leri UV filtreli olmayan) bireyler UV filtreli gözlük, kontakt lens veya GİM'lerin kullanımıyla korunmalıdır.¹

Tedavi : En önemli girişimsel yaklaşım, episod sonrası ilk 72 sa içinde başlanması gereken sistemik kortikoterapidir. 60mg/G prednizolon p.o., 6 hafta içinde azaltılarak kesilmek üzere, uygulanabilir. Akut dönemde 20 mg metil-prednizolon veya 3 mg betametazon, retrobulber enjeksiyon ile uygulanabilir.

Kortikoterapi ile retinal inflamasyon azaltılarak nihai görme düzeyi geliştirilebilmektedir

Prognoz : Santral skotom ilk hafta içinde kaybolur veya belirgin gerileme gösterirse, prognoz iyidir. Başlangıçta 0.2-0.5 arası düzeylere inmiş olan görme olguların çoğunda (%75) 0.5 ila tam arası düzeylere çıkar. Kontrast görüntü uzun süre sebat edebilir. Metamorfopsi, santral ve parasantral skotomlar kalıcı olabilmektedir.¹

Oftalmik Aydınlatma Aygıtlarına Bağlı Fototoksisite :

1. Operasyon Mikroskopu : Operasyon mikroskopu (OM) çok az oranda UV, önemli oranda infraruj ışın yaymaktadır. OM'a bağlı fototoksisite ilk kez 1979'da, maymunlar üzerinde yapılan bir çalışmayla, Hocheimer tarafından bildirilmiştir. Mc Donald ve Irvine'in 1983'de, komplike olmayan EKKE sonrası saptanan ilk iyatrojenik fototoksisite olgularını yayınladıkları çalışmanın ardından, rutin katarakt ekstraksiyonu, epikeratofaki, glokom cerrahisi, kombine ön segment cerrahileri ve vitreus cerrahisi sonrası fototoksisite gelişen pek çok olgu bildirilmiştir. Ancak maruziyet-lezyon arasındaki neden-sonuç ilişkisi ilk kez Robertson ve Feldmann tarafından ortaya konmuş, kata-

rakt cerrahisi sonrası sıklığı %7-28 arasında öngörülmüştür.^{3, 24}

Fakik olgularda UV'ye hassasiyet az olmakta, (UV ve bağlı) retinotoksisite katarakt ekstraksiyonuna giden hastalarda önem kazanmaktadır. Katarakt ekstraksiyonu ameliyatlarında UV'ye bağlı fototoksisitede implantasyon öncesi operasyon süresi kontrol edilebilen önemli faktör olarak ön plana çıkmaktadır.^{3, 24, 32} Bir çalışmada fotik hasarda ortalama süre 124 dk., bir başka çalışmada ise 87 dk. olarak bulunmuştur. Ancak psödo-fakik maymun deneylerindeki sonuçlar daha dramatiktir; iki ayrı çalışmadan birinde 7.5 dk., diğerinde ise sadece 2.5 dk.'lık ışık maruziyeti sonrası retinal lezyon oluşumu izlendiği bildirilmiştir.^{3, 24}

RPE'nin bariyer fonksiyonunda bozulmayla belirgin hasara neden olan birim alandaki (retinaya aktarılan) ışınlama (irradiation) değeri, bir çalışmada, mavi ışık için 50 J/cm², sarı ışık için 1600 J/cm² olarak bildirilmektedir. OM'da 1 saatlik operasyon süresince aktarılan mavi ışık irradiansı 80-700 J/cm² olarak hesaplanmıştır. Bu değerler, OM'da mavi ışık filtrelerinin kullanılmasının koruyuculuğundaki önemini ortaya koymaktadır.³²

OM'a bağlı fototoksisitede klinik : OM'larının çoğunda ışık yöneliminin tam olarak ko-aksiyel olmamasına bağlı olarak lezyonların tipik yerleşimi supra veya infrafovealdir. Örn. Zeiss OM'da, aydınlatmanın suprafoveal yönelimli olmasına rağmen, operasyonun başlamasıyla mikroskopun cerrahın başına doğru eğilmesi, üst rektus dizgin sutürle gözün aşağı rotasyona getirilmesi ve mikroskopun görüş alanının saat 12 meridyenine kaydırılması nedeniyle lezyonlar sıklıkla infrafoveal yerleşimli olmaktadır.

Retinal lezyonun şekil ve büyüklüğü aydınlatma kaynağına özgüdür; Zeiss OM'daki tungsten filamentinde oval şekilli, Weck OM'nunu halojen fiberoptik düzeneğinde yuvarlaktır. Lezyon çapı genellikle 1-2 disk çapı büyüklüğündedir.^{3, 24} Operasyondan hemen sonra lezyon klinik olarak belirsiz olabilir. 24 ila 48 sa içinde retinal ödem veya hafif pigmenter değişiklikler ortaya çıkabilir. Oftalmoskopik ola-

rak zor seçilen düzgün kenarlı bir gri-beyaz lezyon izlenebilir; lezyon FFA'da erken hiperloresans verip geç boyanan görünümüyle daha kolay saptanabilir. İzleyen birkaç gün içinde difüz noktalanmalar şeklinde pigmenter değişiklikler veya açık bir halo ile çevrili pigmenter kümelenme görülebilir. Birinci aydan sonra lezyon küçülebilir, hafifçe eleve olabilir. Bazı lezyonlar 3 ila 5. aylarda beyaz-gri bir plak olarak görünürler.^{3, 24, 32, 33}

Hafif pigmenter değişiklikler yaşlı hastada özgün olmayan atrofik maküler değişikliklerle karıştırılarak atlanabilir. Dahası, oftalmoskopik ve anjiyografik görünüm "subretinal neovasküler membran" olarak yorumlanabilir. Bu nedenle lezyonun dönemlere uyan klinik karakteristikleri bilinmeli ve geçirilmiş oküler cerrahi öyküsü dikkate alınmalıdır.^{3, 24}

Nihai prognoz fototoksik lezyonun yerleşimi ve hasar sonrası yaşayan veya rejenere olabilen fotoreseptörlerin oranına bağlıdır. Olgu, görme alanında parasantral skotomla birlikte asemptomatik olabilir. Lezyon foveada ise başlangıçtaki görme kaybı ağır olabilir; bu durumda prognoz değişkindir.²⁴

OM'nun KMÖ'ne neden olabileceğini bildiren yayınlara karşın, daha yeni çalışmalarda sonuçlar OM'na bağlı fototoksitenin KMÖ oluşumunda baskın faktör olmadığı yönünde genel bir kanı içermektedir.^{3, 24} KMÖ'nde temel patogenezin intraretinal arteriollerde geçirgenlikte bozulmayla ilgili oluşu, bu kaniya dayanarak oluşturmaktadır.²⁶

2. Endoilüminatör : Endoilüminatör (Eİ), vitreus cerrahisinde kullanılan yoğun bir aydınlatma kaynağıdır. Deneysel olarak hayvanlarda ve epimaküler membran ekstraksiyonu ve maküler hole cerrahisinde insanlarda fototoksik lezyonlara neden olduğu gösterilmiştir. Bu lezyonlarda saha OM'ndakinden daha geniştir (2-5 optik disk çapı). Lezyon sınırları, kaynağın ameliyat esnasında sürekli yer değiştirmesine bağlı olarak, keskin ve belirgin değildir.

Krausher'e ait bir çalışmada, Eİ'de düşük dalga boylarını elimine eden bir monokromatik ışık kaynağı denenmiş, ancak monokro-

matik kaynak aydınlatma düzeyinde de belirgin azalmaya neden olduğundan yararsız bulunmuştur.²⁴

3. Diğer : İndirekt oftalmoskop ile hayvanlar üzerindeki deneysel çalışmalarda fototoksik lezyonlar oluşturulmuştur.²⁵ Ancak klinik kullanımında fototoksositeye yol açtığına ilişkin kanıt yoktur.²¹

Fundus kameranın da klinik kullanımında bildirilmiş fototoksik komplikasyon mevcut değildir.

Önlemeye Yönelik Tedbirler:

Belirli ölçüde intraoperatif ışığa maruz kalmak kaçınılmaz olsa da, önlemeye yönelik en önemli iki tedbir ışığın intansitesi ve operasyon süresini azaltmaktır.^{3, 21, 29} Cerrahin operasyon esnasında foveaya yönelik ışığı kontrol edebileceği bazı noktalar vardır:

1. *Ön Segment Cerrahisinde :* (İ) En basit tedbir olarak, mikroskop ışığının intansitesi mümkün olan en düşük düzeye indirilmelidir, (ii) mavi ışık filtreleri ve (iii) korneal örtücüler kullanılabilir, (iv) ışığı foveanın altına düşürücü manipülasyonlar (üst rektus dizgin sütürün traksiyonu, ışık kaynağının cerrahin başına doğru yaklaştırılması),^{3, 21} (v) ko-aksiyel aydınlatmanın gerekli olmadığı durumlarda oblik veya cepheden aydınlatmanın tercih edilmesi,^{3, 21, 30} (vi) GİM implantasyonlarında lensin yerleştirilmesi pupil konstriksiyonunun sağlanması ve ön kameraya hava bülü enjeksiyonu (hava bülü ışığın makülaya odaklanmış doğrultusunu bozar; ancak GİM implantasyonunun yapılmadığı olgularda da maküler fototoksositeye rastlanması, foveaya odaklanmanın fototoksosite gelişimi için şart olmadığını düşündürmektedir).^{3, 21}

2. *Vitreus Cerrahisinde :* Vitreus cerrahisinde kornea ve doğal lensin UV absorpsiyon mekanizmaları atlanmaktadır. *Retinal irradians ışık kaynağına uzaklığın karesi ile (ters) orantılıdır.* Korumada en önemli nokta, fiberoptik ilüminatörün doğrultusunun mümkün olduğunca foveadan uzak tutulmasıdır.²¹

3. *Genel :* Retinal ortamda sıcaklık artışı ve yüksek oksijenizasyonun fototoksik tahriha-

tı potansiyalize ettiği yönündeki kanıtlar doğrultusunda, vücut sıcaklığı ve kan oksijenizasyonu faktörlerini mümkün olduğunca kontrol altında tutmak yararlı olabilir, göze sık aralıklarla serin irrigasyon sıvıları uygulanabilir, gereksiz vücut sıcaklığı artışları önlenebilir. Lokal veya genel anestezi altında olsun, solutulan oksijen miktarı minimal düzeylerde tutulmaya çalışılabilir.^{3, 21}

KAYNAKLAR

1. Appleton B: Radiation, In Freunfelder FT and Roy FH: Current Ocular Therapy-4 W.B Saunders Co, 1995, p:368.
2. Mainster MA: Photic Retinal injury. In Ryan SJ: Retina The C.V Mosby Co St Louis, 1989; Vol 2 p:749-57.
3. Sternberg P and Michels M: Operating Microscope induced Retinal Phototoxicity: Pathophysiology, Clinical Manifestations and prevention. Surv Ophthalmol 1990; 34: 237-52.
4. Swartz M: Other Diseases: Drug toxicity and Metabolic and Nutritional Conditions. In Ryan SJ: Retina The C.V Mosby Co St Louis, 1989; Vol 2 p:737-45.
5. Wang CC: Basic Principles of Antiparasitic Chemotherapy. In Katzung BG: Basic and Clinical Pharmacology Appleton and Lange Co; 1992: Fifth Edition p: 725.
6. Spalton DJ and Shilling JS: The Retina: Macular Diseases and Retinal Dystrophies. In Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA: Atlas of Clinical Ophthalmology The mosby Year Book Europe Ltd. Co, 1994; p: 16-72.
7. Ergülbüz NT, Sanaç AŞ, Eldem B: Klorokin ve Hidroksiklorokin Kullanan Hastalarda Oküler Yan Etkilerin Değerlendirilmesi. 25 Ulusal Türk Oftalmoloji Kongresi Bülteni. Cilt 3, S:111-4
8. Kansky: Degenerations and Dystrophies of Fundus: Basic and Clinical Ophthalmology Butterworth-Heinemann Ltd. Co Oxford, 1994; Third Edition, p:407-9.
9. Atmaca L, Özmert E: Toksik Retinopati. Türk Oft. Gaz 1991; 21:1
10. Jawetz E: Antimycobacterial Drugs. In Katzung BG Appleton and Lange Co, 1992: Fifth Edition, p:659-55.
11. Goldfien A: The Gonadal Hormones and Inhibitors. In Katzung BG Appleton and Lange Co, 1992; Fifth Edition, p:574.
12. Güngel H, Gözümlü N ve ark.: tamoksifen Kullananlarda Göz Bulguları. 23. Ulusal Türk Oftalmoloji Kongresi Bülteni. Cilt 2, s:608-10.
13. Katzung GB and Parmley WW: Cardiac Glycosides and Other Drugs Used in Heart Failure. In Katzung BG Appleton and Lange Co, 1992: Fifth Edition, p:181-83.
14. Kohler et al: Ethambutol alters spinule type synaptic connections and induces morphologic alterations in the cone pedicles of the fish retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995; 36:6.
15. Goldsmith RS: Antiprotozoal Drugs. In Katzung BG Appleton and Lange Co, 1992; Fifth Edition
16. Findl et al: Effects of acetazolamide on the electroretinographic responses in rats. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995; 36:6
17. Zemel et al: Ocular pigmentation protects the rabbit retina from gentamycin-induced toxicity. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995; 36:9
18. Hollister LE: Antipsychotic Agents and Lithium. In Katzung BG Appleton and Lange Co, 1992: Fifth Edition, p:403.
19. Miller D, Gurland JE, Isbey EK, Kocster CJ, Meltzer DW, Puliafito CA: Physical Optics. In Optics, Refraction and Contact Lenses: section 2 Basic and Clin Sci Course of Am Academy of Ophthalmol, 1990-91; p:18-21.
20. Boger III WP, Petersen RA: Pediatric Ophthalmology. In Pavan-Langstone: Manual of Ocular Diagnosis and Therapy Little brown Co, 191; p:281-84.
21. Benson WE, Grand MG, Green WR, Heckenlively JR, Joeffe L, Murphy RP: Adverse effects of electromagnetic energy on the retina. In Retina and Vitreus: Section 4 Basic and Clin Sci Course of Am Academy of Ophthalmol, 1990-1; p: 82.
22. Albert MD, Earle JD, Sahel JA: Intraocular Melanomas. In De Vita VT Jr, Hellmann S, Rosenberg SA Cancer, Principles and Practice of Oncology, JB Lippincott Co, 1989; Third Edition p: 1550-51.
23. Guyer et al: Radiation maculopathy after proton beam irradiation for choroidal melanoma. Ophthalmology 1992; 99:8
24. Lee BL and Sternberg P: Phototoxicity of the macula. In Ophthalmol Clin of North Am June 1993; WB Saunders Co, 6:2, p: 231-37.
25. Werner et al: Loss of human photoreceptor sensitivity associated with chronic exposure to UV radiation Ophthalmology 1989; 96:10.
26. Putting et al: Blood-retinal barrier dysfunction at the pigment epithelium induced by blue light. Invest Ophthalmol Vis Sci 1992; 33:12.
27. Blanks et al: Ascorbate treatment prevents accumulation of phagosomes in RPE in light damage. Invest Ophthalmol Vis Sci 1992; 33:10.
28. Tso MOM and Woodford BJ: Effect of photic injury on the retinal tissues. Ophthalmology 1983; 90:8.
29. Organisciak et al: The protective effect of ascorbic acid in retinal light damage of rats exposed to intermittent light. Invest Ophthalmol Vis Sci 1990; 31:7.
30. Berler DK and Peyser R: Light intensity and visual acuity following cataract surgery. Ophthalmology 1983; 90:8.
31. Lint et al: Effect of body temperature on threshold for retinal light damage. Invest Ophthalmol Vis Sci 1992; 33:8.
32. Byrnes et al: Photic maculopathy. Ophthalmology 1992; 99:5.
33. Mc Donald HR and Irvine AR: Light-induced maculopathy from the operating microscope in extracapsular cataract extraction and IOL implantation. Ophthalmology 1983; 90:8.