

# Thioridazin Toksisitesine Bağlı Psödoretinitis Pigmentoza

Ahmet AKSÜNGER<sup>1</sup>, Dilek GÜVEN<sup>1</sup>, H.Haluk AKBATUR<sup>2</sup>,  
Meral OR<sup>2</sup>, Berati HASANREİSOĞLU<sup>3</sup>

## ÖZET:

Değişik kimyasal maddeler, ilaçlar ve metabolitleri retina, retina pigment epiteli ve koroid üzerine toksik etkilidir. Kliniğimizde Thioridazine (Melleril<sup>TM</sup>) toksisitesine bağlı pigmenter retinopati tanısı konulan 42 yaşındaki kadın hastanın klinik ve laboratuvar bulguları sunulmuş ve Türk Oftalmoloji Literatüründe daha önce Thioridazine'e bağlı toksik retinopatiye ratlanmamış olması nedeniyle retinopatinin özellikleri ve ayırıcı tanısının irdelenmesi uygun görülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** İlaç toksisitesi, melleril, pigmenter retinopati, thioridaziine, toksik retinopati

## SUMMARY

### PSEUDORETINITIS PIGMENTOSA DUE TO THIORIDAZINE TOXICITY

Toxic effects of several chemical agents, drugs and drug metabolites on retina, retina pigment epithel and choroid is well known. A case of pigmentary retinopathy due to thioridazine toxicity in 42 year old woman is presanted. As far to our knowledge this is the first case in Turkish Ophthalmology literature. *Ret-vit 1994; 2:196-8*

**Key Words:** Drug toxicity, Melleril, pigmenter retinopathy, Thioridazine, toxic retinopathy

İlk defa 1956'da Fenotiazinler henüz yeni bulunmuşken bu grubun ilk ilacı olan NP-207'nin retina üzerine toksik olduğu tesbit edilmiş ve ilaç kullanımdan kaldırılmıştır.<sup>1</sup> Daha sonra 1958'de Thioridazine geliştirilmiş ve 1960'ta thioridazine'in yüksek dozda kullanılmasına bağlı olarak gece görme bozukluğu ve pigmenter retinopatiye benzer klinik

görünüm bildirilmiştir.<sup>2</sup> Başlangıçta fundus normal görünümde olabilir. İlerleyen olgularda mid periferde ve geç dönemde arka kutupta granüler tarzda pigment birikimleri ve pigmentsiz alanlar görülür.<sup>3-5</sup> Geç dönemde çok sayıda yuvarlak veya nummular retina pigment epitel (RPE) ve koriyokapiller atrofi alanları, ve retinal damarlarda belirgin daralma görülür. Lezyonların sınırları keskindir ve arka kutuptan midperifere doğru uzanırlar. Zamanla birleşerek koroideremiye benzer görünüm alabilirler.<sup>5</sup>

Hastalardaki en erken semptom santral görmeye bulanıklık, gece görme zayıflığı ve diskromatopsidir.<sup>6</sup>

Geliş:24.4.1994

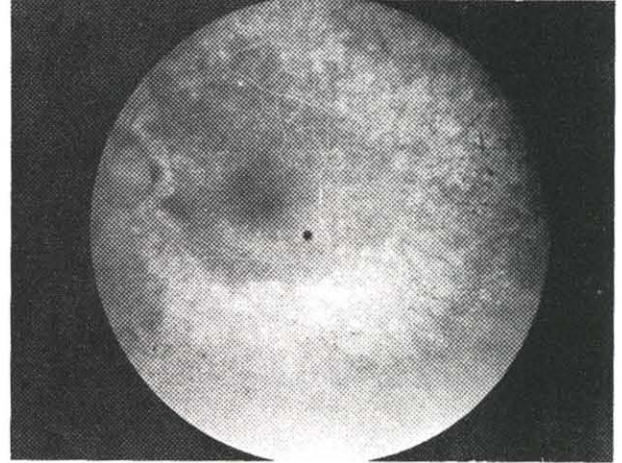
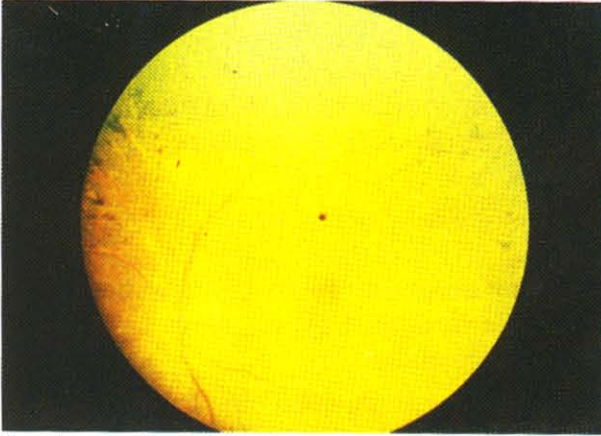
Kabul: 26.5.1994

Yazışma adresi: Ahmet Aksünger  
11. sok. 15/5 Bahçelievler /Ankara

1. Ar Gör Dr. Gazi ÜTF Göz Hast. ABD

2. Doç Dr. Gazi ÜTF Göz Hast. ABD

3. Prof. Dr. Gazi ÜTF Göz Hast. ABD



Res-1a ve 1b: Midperiferal bölgede pigment epitel kümelenmeleri ve korioretinal atrofi alanları ile retinal damarlarda incelme izlenmekte. FFA da pigment kümeleri ve atrofi ile uyumlu hipove hiperflöresans bölgeler

Histopatolojik olarak başlangıçta hasar fotoreseptörlerin dış segmentindedir. Daha sonra RPE'i ve koriokapillarisde dejenerasyon oluşur. Görme alanı değişiklikleri, renk görmede bozukluklar, karanlık adaptasyonunda bozulma ve ERG de değişiklikler saptanır. Anjiyografide pigment birikimleri ve atrofi alanları ile uyumlu hipoflöresans ve hiperflöresans alanları gözlenir. FFA erken dönemdeki hafif RPE değişikliklerini belirlemede yardımcıdır.<sup>5</sup> Thioridazine ayrıca kornea epiteli, desme membranı ve lens ön yüzünde pigment toplanmalarına neden olabilir.<sup>6</sup>

### OLGU SUNUMU

42 yaşında kadın hasta gece görmede belirgin bozulmayla birlikte, çevredeki cisimleri görememe ve görme azalması nedeniyle polikliniğimize müracaat etmiştir. Hastanın hikayesinden şikayetlerinin iki yıl önce karanlık ortamlarda ve gece görmede azalma şeklinde başladığı ve 3-4 yıldır psikotik rahatsızlığı nedeniyle 300-900 mg/gün dozunda ve ilacının dozunu yakınmalarına göre rastgele azaltıp arttırarak düzensiz olarak Melleril<sup>▲</sup> (Thioridazine) kullandığı öğrenildi. Hastanın 1. dereceden akrabalarında ve çocuklarında herhangi bir göz yakınması yoktu. Hastanın kliniğimizde yapılan muayenesinde görmeler her iki gözde 0.4 düzeyindeydi ve tashihle artmıyordu. Ön segmentler doğal, göz içi basıncı her iki gözde aplanasyon ile 14 mmHg idi. Fundus muayenesinde her iki gözde midperiferal bölgede yaygın pigment kümelenmeleri ve korioretinal atrofi alanları izlenmekteydi. Optik disk normal görünümdeydi. Retinal damarlar daralmış olarak izleniyordu (Res-1a).

Goldman perimetrisi ile yapılan görme alanı tetki-

kinde belirgin konstantrik daralma izlenmekteydi. FFA da pigment kümelenmelerinin olduğu bölgelerde hipo, atrofi bölgelerinde ise hiperflöresans izlenmekteydi.ü (Res-1b). Fotopik ve skotopik ERG cevapları belirgin derecede azalmıştı. Rütin sistemik laboratuvar tetkikleri normal değerlerdeydi.

Hastada mevcut klinik, anjiyografik ve elektrofizyolojik bulgular ve genetik geçişin gösterilemeyişiyle Thioridazine (Melleril<sup>▲</sup>) bağlı toksik retinopati tanısı kondu.

### TARTIŞMA:

Fenotiazinler melanin pigmenti tarafından yüksek oranda tutulup taşındıkları için RPE ile üveal dokularda konsantr olurlar. Thioridazinin retinal toksisitesinin molekülün 10 pozisyonundaki piperidil grubundan kaynaklandığına inanılmaktadır. Thioridazinin retinolin oksidasyonunu inhibe ettiği ve bunun patolojik etkiyi başlattığı belirtilmektedir.<sup>5,7</sup>

800 mg/gün ve üzerindeki dozlarda ve uzun süre kullanımda thioridazine bağlı akut retinal toksisite gelişmektedir. 700 mg/gün dozunda da pigmenter değişiklikler bildirilmiştir.<sup>5</sup>

Toksisitenin toplam doz ile ilişkili olduğunu belirten araştırmacılar olduğu gibi, toplam alınan dozla ilişkili olmadığını, günlük yüksek doz alımı sonucu geliştiğini belirten yayınlarda mevcuttur.<sup>5</sup> Yine günlük 1800 mg/gün gibi oldukça yüksek dozda toplam 27 g alımı sonucu pigmenter değişikliklerin gelişmiş olması, yüksek dozda alınmasının toksisite riskini arttırdığını göstermektedir.

**Tablo 1**  
**Psödoretinitis pigmentoza ayırıcı tanısı**

**a. Enflamasyonlar**

- \*Sifiliz
- \*Rubella

**b. İlaçlar**

- \*Fenotiazinler: Tioridazin, Klorpromazin
- \*4-aminokinolonlar: Klorokin, Hidroksiklorokin
- \*Desferroksamin (Desferal♣)
- \*Klofazamin

**c. Retina dekolmanı sonrası**

- \*Regmatojen
- \*Nonregmatojen: Üveal efüzyon, Vogt-Koyanagi-Harada send., Gebelik Toksemisi

**d. Hereditör retinal distrofiler**

- \*Fundus flavimakulatus
- \*pigmented paravenöz korioretinal distrofi
- \*jeografik pigmenter distrofi
- \*Kadın taşıyıcılar: Retinitis pigmentoza, Koroideremi

**e. Akkiz retinal dejenerasyonlar**

- \*Periferik retiküler pigment dejenerasyonu
- \*Paving stone dejenerasyon

**f. Tek taraflı**

- \*Travma: Kontüzyon, göz içi yabancı cisim retansiyonu
- \*Enflamasyonlar: Korioretinit, Diffüz ünilateral subakut nöoretinit, Posterior sklerit, Sempatik üveit

Ancak 100-400 mg/gün gibi düşük dozda ve uzun süre kullanımda da retinopati geliştiği bildirilmiştir. Thioridazine retinopatisinin %30'u 800 mg/gün'ün altındaki dozlarda gelişmektedir<sup>5</sup>

Forrest ve ark. uzun süre 600 mg/gün'ü aşmayan dozlarda toksik retinopati görülmediğini bildirmişlerdir.<sup>8</sup>

Olgumuzda 300-900 mg/gün dozunda ve uzun süre kullanım olması literatürle uyumludur. Ancak hastanın ilacın dozunu düzensiz olarak azaltıp arttırması nedeniyle toplam doz hesaplanamamıştır.

Thioridazine bağlı retinal toksisite semptomatik ve klinik olarak retinitis pigmentozaya

benzer ve ayırıcı tanı da ilaç alımı anamnezinin olması önemlidir. Bunun yanında genetik geçişin gösterilemeyişi de ayırıcı tanıda yardımcıdır. Ancak sporadik pigmenter retinopati olguları olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Thioridazine dışında toksik pigmenter retinopatiye neden olabilen diğer ilaçlar ile benzer klinik durumlar Tablo-1 de görülmektedir. Tablodaki patolojiler ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak olgumuz fundustaki pigmenter değişiklikleri, elektrofizyolojik bulguları, görme alanı, FFA bulguları ve ilaç alım öyküsü nedeniyle Thioridazine'e bağlı toksik psödoretinitis pigmentoza olarak düşünülmüştür.

**KAYNAKLAR:**

1. Goar EL, Fletcher MC: Toxic chorioretinopathy following the use of NP-207. Trans Am Ophthalmol Soc 1959; 54:129-139
2. Weekley RD, Potts AM, Reboton J, May RH: Pigmentary retinopathy in patients receiving high doses of a new phenothiazine. Arch Ophthalmol 1960; 64:65-76
3. Swartz M: Other diseases: drug toxicity and metabolic and nutritional conditions. In: Retina. Vol 2. Ryan SJ ed. The C.V. Mosby Company, St. Louis, 1989, pp:737-748
4. Weleber RG: Retinitis pigmentosa and allied disorder: Differential diagnosis of retinitis pigmentosa. In Retina Vol 1. Ryan S.J. ed. The C.V Mosby Company, St. Louis, 1989, pp:399-410
5. Schatz H, Carr RE, Conway BP, Meredith TA, McDonald HR, Johnson RN: Retinal-Choroidal toxicity: In Retinal and chroidal manifestation of systemic disease. pp:210-225
6. Atmaca., L., Özmert, E.: Toksik retinopati. Türk Oft Gaz 1991, 21:53-7
7. Miller FS, Bunt-Millam AH, Kalina RE: Clinical-ultrastructural study of thioridazine retinopathy. Ophthalmology 1982; 89:1478-88
8. Forrest FM, Snow HL: Prognosis of eye complications caused by phenothiazine. Dis Nerv Syst. 1968;29(suppl):26-8