

Intravitreal Gentamisine Bağlı Olduğu Düşünülen Maküler Toksisite*

Nihal DEMİRCAN¹, Reha ERSÖZ², Meltem YAĞMUR³

ÖZET

Gram (-) mikroorganizmalara etkili olan aminoglikozidlerden gentamisin subkonjonktival ve intravitreal en çok toksik etkiye sahip antibiyotiktir. Retinada opaklaşma ve ödem, hemoraji, maküler infarktüs, arteriollerde daralma ve kılıflanma, retina pigment epitel atrofisi, optik atrofi, neovasküler glokom ve katarakt intraoküler gentamisinin toksik etkileridir. Toksik etkiler gentamisinin yüksek dozlarının yanı sıra tedavi dozunda da görülebilmektedir. Bu makalede delici göz yaralanması sonucu 0,1 mg intravitreal gentamisin profilaksisi uygulanan, makula, optik sinir ve irreversible toksik etkiler gelişen bir olgu sunulmuştur.

Intravitreal aminoglikozid uygulamasında ilacın dikkatle dilüe edilmesi, enjeksiyon sırasında iğnenin ucunun doğru lokalizasyonu ve ilacın kullanımında endikasyon seçiminin doğru yapılması toksisite riskini azaltabilecek faktörlerdir. Ret-vit 1995; 3: 397-400

Anahtar kelimeler : Gentamisin toksisitesi, maküler infarktüs, optik atrofi, katarakt

SUMMARY

PRESUMED MACULAR TOXICITY OF INTRAVITREAL GENTAMYCIN

Gentamycin, which is an effective agent on gram negative bacteria, is the most toxic antibiotic when applied subconjunctivally and intravitreally. Edema and opacification in retina, hemorrhage, macular infarction, arteriolar narrowing and sheathing, retinal pigment epithelial atrophy, neovascular glaucoma and cataract are the intraocular toxic effects of gentamycin. These effects can be seen even in therapeutic doses. We present a case with perforating ocular trauma in which irreversible toxic effects developed in macula, optic nerve and lens following prophylactic injection of 0.1 mg intravitreal gentamycin.

Strict precautions such as careful dilution of drug, accurate direction of tip of the needle and careful selection of the patients are necessary to prevent toxic effects of intravitreal aminoglycoside application.

Key Words : Gentamycin toxicity, macular infarction, optic atrophy, cataract

Oküler enfeksiyonların tedavisinde ve profilaksisinde yaygın olarak kullanılan aminoglikozidlerin göz içi dokulara toksik etkisi vardır. Bu grup antibiyotiklerin retinal toksisiteleri subkonjonktival uygulama sonrasında görülebilmektedir. Bu nedenle aminoglikozidlerin enfeksiyonların ampirik tedavisindeki yeri, profilaktik amaçla subkonjonktival ve intravitreal kullanımı halen tartışılan bir konu olarak güncelliğini korumaktadır.^{1,2} Travma ve ope-

rasyon sonrası gelişen endoftalmilere % 93 oranında Gram (+) bakterilerin neden olması, Gram(-)'lere etkili olan aminoglikozidlerin kullanılması çok dikkatli olunması gerektiğini ortaya koymaktadır.¹

Bu makalede delici göz yaralanmasında profilaksi amacıyla intravitreal gentamisin uygulamasına bağlı maküler toksisite geliştiği düşünülen bir olgu sunulmuştur.

OLGU

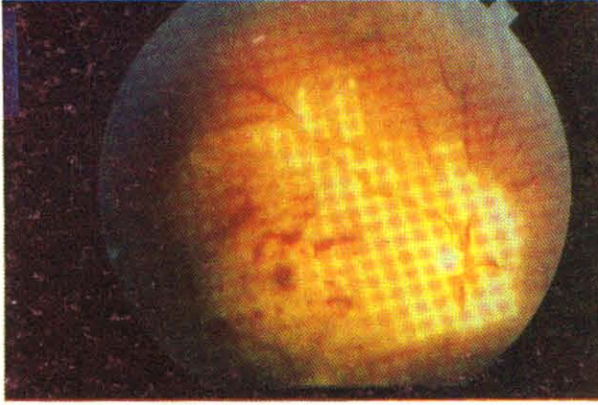
18 yaşındaki kadın hasta sağ gözünde görme azlığı nedeniyle Ç.Ü.T.F. Göz polikliniğine başvurdu. Öyküsünden ve epikrizinden 5 gün önce trafik kazası geçirdiği, sağ gözde camın neden olduğu sklera perforasyonu olduğu,

*TOD 8. Yaz Sempozyumunda poster olarak sunulmuştur.

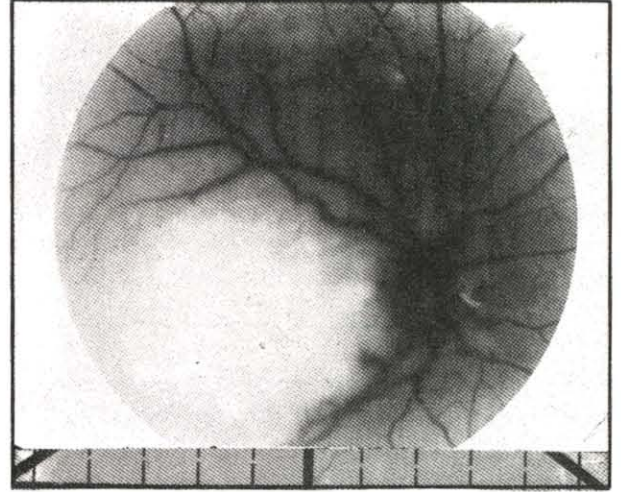
1. Ç.Ü.T.F. Göz Hastalıkları ABD, Yard. Doç.

2. Ç.Ü.T.F. Göz Hastalıkları ABD, Doçent.

3. Ç.Ü.T.F. Göz Hastalıkları ABD, Uzman

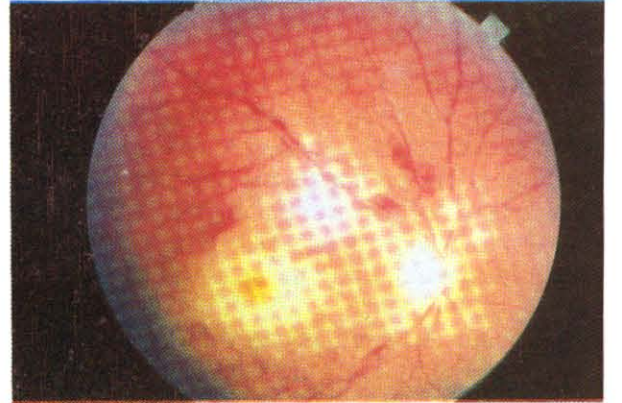


Resim 1. Arka kutupta retinal opaklaşma ve perimaköler yüzeyel retinal hemorajiler.



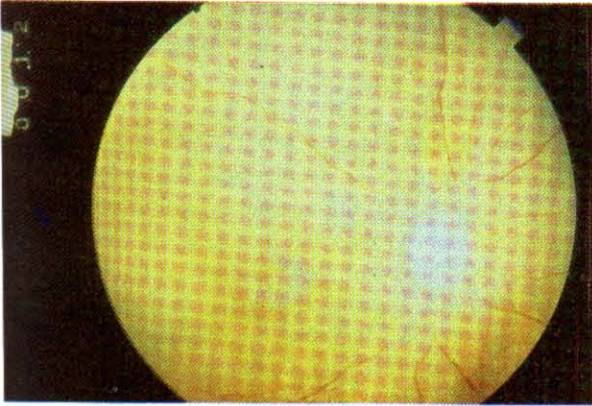
Resim 2. FFA'de retinal opaklaşma nedeniyle koroidal akımda maskelenme, maköler bölgede perfüzyon bozukluğu.

perforasyon tamiri yapılarak, profilaktik amaçla 0,1 mg intravitreal gentamisine uygulandığı öğrenildi. Yapılan oftalmolojik muayenede sağ göz görme keskinliği el hareketleri seviyesinde (EHS), göz içi basıncı normal idi. Üst göz kapağında farklı boyutlarda sütüre edilmiş cilt kesileri mevcuttu. Konjonktiva hiperemik olup 11 hizasında konjonktiva altında limbustan geriye doğru uzanan opere sklera perforasyonuna ait sütürler izlenmekteydi. Kornea, ön kamara, iris, lens doğaldı. Vitreusta alta kondensasyon mevcuttu. Fundus muayenesinde santral retinada peripapiller, temporalde makulayı da içine alan lokalize retinal opaklaşma ve perimaköler yüzeyel retinal hemorajiler vardı (Res 1). Periferik retinada üst temporal kadranda perforasyona uyan saat 11 hizasında retina önünde koagulum şeklinde hemoraji mevcuttu. Sol göz görme keskinliği tam, göz içi basıncı normal, göz hareketleri doğal idi. İki yönlü orbita grafisi normaldi. Fundus floresein anjiografide (FFA) 'de sağ gözde retinal opaklaşma olan alanda koroidal akım gözlenemedi, maköler bölgede vasköler tıkanıklığa bağlı perfüzyon bozukluğu, hemorajiye uyan bölgelerde hipofloresans, geç dönemde papillada ve temporal damarlarda sızıntı izlendi (Res 2). Sol gözde FFA bulguları doğaldı. Hastanın göz yaralanması geçirmesi, oftalmolojik muayene ve orbita grafilerinde künt travmanın neden olabileceği başka bir patolojinin bulunmaması ve epikirizinde gentamisine uygulandığının belirtilmesi sağ göz bulgularının gentamisine toksisitesine bağlı olduğunu düşündürdü.



Resim 3. Onbeşinci günde perimaköler retinal opaklaşma, hemorajilerde artış ve optik başlangıcı.

Onbeş gün sonra yapılan kontrolünde sağ göz görmesi 2mps idi. Retinal opaklaşmanın perimaköler alanda sınırladığı, hemorajilerin arttığı ve optik atrofinin başladığı göröldü (Res 3). İlk muayenesinden 1 ay sonra kontrolünde sağ göz görmesi yine 2mps idi. Hemorajide azalma olurken optik sinir atrofinin arttığı, temporal arteriollerde incelmeye ve kılıflanmaya ve pigment epitel değişikliğinin başladığı gözlendi. Hasta 2. ayda görmesinin tümüyle azaldığını ifade ederek geldiğinde sağ gözde görmenin EHS olduğu ve total katarakt geliştiiği gözlendi. Fundus aydınlanmıyordu. Yapılan oküler B-scan ultrasonografi doğaldı. Hastanın sağ gözüne ekstrakapsöler katarakt



Kesim 4. Katarakt ameliyatı sonrası optik atrofi ve maküler toksisitenin görünümü

ekstraksiyonu ve arka kamara göz içi lens implantasyonu uygulandı. Postoperatif dönemde görme keskinliği 4 mps, göz içi basıncı normal idi. Fundus muayenesinde optik atrofi ve makulada pigment epitel atrofi mevcuttu (Res 4). Hasta halen kontrolde olup katarakt ameliyatı sonrası 2. ayda bulgular stabil idi.

TARTIŞMA

Intravitreal uygulamada toksik etkinin en fazla görüldüğü aminoglikozid gentamisinidir³. Gentamisin göz içi kullanımında toksisitesi band keratopati, katarakt ve retinal değişiklikler şeklinde görülür. Subkonjonktival ve intravitreal gentamisin yüksek dozlarının yanı sıra, emin olduğu bildirilen ve rutin tedavide kullanılan miktarlarda da retinal toksisitesinin olabileceği klinik ve deneysel çalışmalarla gösterilmiştir.^{2,4-7} Retinada intravitreal uygulamada 0,1- 0,2 mg dozlarda maküler iskemi ve histopatolojik düzeyde toksik etkiler görülebilir. Elektoretinografi patolojileri, kornea ve lens toksisiteleri ise 2-8 mg arasında değişen yüksek dozlarda olmaktadır.^{4,7}

Intravitreal gentamisin retinal toksik etkileri erken dönemde retinada opaklaşma ve ödem, yüzeysel ve intraretinal hemorajiler, geç dönemde optik atrofi, retina pigment epitel değişikliği, yumuşak eksudalar, arteriollerde daralma ve kılıflanma, venüllerde tespihlenme ve neovasküler glokomdur.^{5,7,8} FFA'da ise retinal vasküler tıkanıklık görülür.⁸ w 0,1 mg intravitreal gentamisin enjekte edildiği belirtilen ol-

guda toksisiteye ait bulgulardan retinal opaklaşma, hemorajiler, retina pigment epitel atrofi, arterioller daralma ve kılıflanma, optik atrofi ve vasküler tıkanıklık mevcuttu. Bunların yanı sıra yüksek doz uygulama sonucu görüldüğü belirtilen katarakt da tedavi sonrası 2. ayda olgumuzda gelişti.⁴

80'li yıllarda intravitreal tedavide kullanılan 0,4 mg lık gentamisin yanı sıra, günümüzde uygulanan 0,1 mg dozlarda da maküler toksisite görülen olgular mevcuttur.^{2,5,8} Toksikite nedeni ilacın hazırlanma aşamasındaki dilüsyon hatası, vitreus içinde enjeksiyon yapılırken iğne ucunun direkt retinaya doğru yönlendirilmesi, ilacın ph'ı ve preservatifler olabilir.^{5,8} D'Amico ve arkadaşları⁹ elektronmikroskopik düzeyde yaptıkları çalışmada intravitreal gentamisin uygulanmasında ilacın toksisitesinin preservatiflere bağlı olmadığını göstermişlerdir. Conway ve arkadaşları⁵ da vitrektomi sonrası 0,4 mg intravitreal gentamisin uygulanan endoftalmili iki olgularında maküler infarktüs nedeninin etken mikroorganizmanın toksisitesi veya enflamatuvar reaksiyon sonucu da gelişebileceğini vurgulanmıştır. Olgumuzda intravitreal gentamisin profilaksi amacıyla uygulanması, gözde herhangi bir enfeksiyonun bulunmayışı toksisitenin ilaç uygulanmasına bağlı olduğunu destekler nitelikteydi.

Intravitreal gentamisin toksik etkisinin tavşan ve maymunlarda farklı retinal hücrelerde olduğu bildirilmiştir.^{4,10,11} Tavşanlarda intravitreal gentamisin enjeksiyonundan sonra toksik değişiklikler öncelikle fotoreseptör ve retina pigment epitel hücrelerinde görülmüştür.^{4,9,10} Retina yapısı daha komplet olan maymunlarda ise intravitreal gentamisin uygulamasından sonra primer toksik etkinin nöral retinaya olduğu, vasküler bozuklukların bunun sonucunda geliştiği gösterilmiştir.^{4,11} Brown ve ark.¹¹ klinik olarak bizim olgumuzda da gördüğümüz perfüzyon bozukluğunu büyük damarlardaki trombüs veya retinal kapiller yatağa direkt toksik etkiye de bağlı olabileceğini belirtmişlerdir.

Gentamisin toksisitesinin ayırıcı tanısında santral retinal arter ve ven tıkanıklığı önemlidir. Toksikite de seröz retina dekolmanı ve katarakt gelişmesi toksisite lehine bir bulgu idi. Ancak katarakt gelişmesinde travma da rol oynayabileceğinden etyolojisi hakkında kesin bir yorum yapılamadı.

Compachiro ve ark.² subkonjonktival ve intravitreal gentamisini uygulamasına bağı maköler toksisite tesbit edilen 93 olguyu içeren çalışmalarında toksisite riskini azaltabilecek önerilerde bulunmuşlardır. İntraököler cerrahiden sonra subkonjonktival sefalosporin kullanımı, subkonjonktival enjeksiyonun konjonktivanın forsepsle kaldırılarak yapılması, perfore göz yaralanmalarından sonra amino glikozit profilaksisi yerine vankomisin, klindamisin sefalosporin veya imipenem kullanılması araştırmacıların önemle belirttikleri konulardır.

Klinik bulgularla gentamisin toksisitesi düşünölen bu olgu nedeni ile yukarıdaki önerilerin yanı sıra özellikle ilacın dilüe edilme aşamasında ve intravitreal enjeksiyon sırasında enjektörün ucunun lokalizasyonunun retinaya yönelik olmamasına çok dikkat edilmesi gerektiğini bir kez daha belirtmenin yararlı olacağına inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Donahue SP, Kowalski RP, Eler AW, et al.: Empiric treatment of endophthalmitis (Are aminoglycosides necessary?) Arch Ophthalmol 1994;112:45-7.
2. Campochiaro PA, Conway BP: Aminoglycoside toxicity - A survey of retinal specialists (Implications for ocular use). Arch Ophthalmol 1991;109:946-50
3. Talamo JH, D'Amico DJ, Kenyon KR: Intravitreal amikacin in the treatment of bacterial endophthalmitis. Arch Ophthalmol 1986;104: 1483-5

4. Conway BP, Campochiaro PA, Tabatabay CA, et al: Gentamycin toxicity in the primate retina. Arch Ophthalmol 1989;107:107-112
5. Conway BP, Campochiaro PA: Macular Infarction after endophthalmitis treated with vitrectomy and intravitreal gentamycin. Arch Ophthalmol 1986;104:367-71
6. Oum BS, D'Amico DJ, Kwak HW, et al: Intravitreal antibiotic therapy with vancomycin and Aminoglycoside : Examination of the retinal toxicity of repetitive injections after vitreous and lenc surgery. Graeffes Arch Clin Exp-Ophthalmol 1992;230:56-61
7. Hughes MS, Baker AS: Toxicity of ocular antiinfectives. Albert DM, Jacobiec FA, Robinson NL, editors. Principles and Practice of Ophthalmology (Basic Sciences). Philadelphia: W.B Saunders Company, 1994; Chapter 99
8. Mc Donald HR, Schatz H, Allen AW, et al: Retinal toxicity secondary to intraocular gentamycin injection. Ophthalmology 1986;93: 871-7
9. D'Amico DJ, Libert J, Kenyon KR, et al: Retinal toxicity of intravitreal gentamycin (An Electron Microscopic Study). Invest Ophthalmol Vis Sci 1984;25:564-72
10. Tabatabay CA , Young LHY, D'Amico DJ, et al: Immunocytochemical location of gentamycin in the rabbit retina following intravitreal Injection. Arch Ophthalmol 1990;108:723-6.
11. Brown GC, Eagle RC, Shakin EP, et al: Retinal toxicity of intravitreal Gentamycin. Arch Ophthalmol 1990;108:1740-4.