

DERLEME REVIEW**Retina Pigment Epiteli ve Fotoresptör Kompleksinde Hasar Yapan İlaçlar-2: Patogenez, Tanı ve Tedavi (Fenotiazinler: Tiyoridazin, Klorpromazin)****Medications Damaging Retinal Pigment Epithelium and Photoreceptor Complex-2: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment; (Phenothiazines: Thioridazine, Chlorpromazine)**

Kıvanç Kasal* / ORCID No: 0000-0002-5206-7894, Eyyüp Karahan** / ORCID No: 0000-0003-2099-1991

*Uzman Dr., Susurluk Devlet Hastanesi

**Doç. Dr., Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Geliş Tarihi/Received: 30.06.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 25.09.2022 DOI: 10.37783/CRJ-0332

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Kıvanç Kasal, Susurluk Devlet Hastanesi 10600, Balıkesir

Tel./Phone: 0555 746 75 36, E-posta/E-mail: kvnckasal90@gmail.com

ÖZ

Fenotiazinler esas olarak beyinde dopaminerjik reseptörler üzerinde etkili olup post sinaptik iletiyi engelleyen tipik antipsikotik ajanlardır. 1950'li yıllardan itibaren şizofreni tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu grupta yer alan tiyoridazin ve klorpromazin, uzun süreli veya yüksek doz kullanıldığında katarakt gelişimine neden olurken, retina pigment epitelinde birikerek pigmenter retinopatiye yol açmaktadır. Hastalarda görme keskinliğinde azalma, karanlık adaptasyonunda bozulma ve görme alanı defektleri gibi klinik sorunlar görülmektedir

Anahtar Kelimeler: Antipsikotik, fenotiazin, fotosensitivite, klorpromazin, pigmenter retinopati, tiyoridazin.

ABSTRACT

Phenothiazines are typical antipsychotic agents that mainly act on dopaminergic receptors in the brain and inhibit post-synaptic transmission. It has been used in the treatment of schizophrenia since the 1950s. Thioridazine and chlorpromazine, which are in this group, cause cataract development in long-term or high-dose use, as well as cause pigmentary retinopathy by accumulating in the retinal pigment epithelium. Clinical problems such as decreased visual acuity, deterioration in dark adaptation, and visual field defects are seen in patients.

Keywords: Antipsychotic, chlorpromazine, phenothiazine, photosensitivity, pigmentary retinopathy, thioridazine

Giriş

Sistemik olarak kullanılan bazı ilaçlar retinada farklı mekanizmalarla hasar oluşturup toksik retinopati gelişmesine neden olabilir. Kullanılan doz ve maruz kalınan süreye bağlı olarak geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz harabiyet görülebilir. Klorokin ve hidroksiklorokin ile fenotiazin grubunda yer alan tiyoridazin ve klorpromazin retina ve retina pigment epitelinde hasara neden olurken, sisplatin ve karmustin vasküler hasara, tamoksifen ise kristalin retinopatiye yol açmaktadır.

Fenotiazinler, dopaminerjik reseptör bölgeleri dahil olmak üzere çeşitli reseptörleri etkileyen tipik antipsikotik ajanlardır. Fenotiazinler esas olarak beyinde dopaminerjik (D1 ve D2), muskarinik, histaminerjik (H1) ve serotonerjik (5-hidroksitriptamin; 5-HT2) reseptörlere bağlanarak postsinaptik nörotransmisyonu bloke eder. Ayrıca periferik adrenerjik reseptörleri bloke ederek kinidin benzeri kardiyak etkilere neden olur. Fenotiazinler ilk olarak 1883 yılında literatüre sunulmuş bir ilaç grubudur.^[1] Sonraki yıllarda fenotiazinler, ilaç pazarında insektisit olarak yer bulmuştur. Daha sonra bu ilaç grubunun güçlü antihistaminik ve sedatif etkisi olduğu ortaya çıkmıştır. Böylece fenotiazinler, 1940'lı yılların başından itibaren allerji tedavisinde ve anestezi

uygulamalarında kullanılmıştır. Bu endikasyonlarla kullanım sırasında 2012 yılına kadar devam etmiştir. 1940'lı yılların sonunda bir fenotiazin türevi olan klorpromazinin çok ciddi yatıştırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir. 1950'li yıllardan itibaren klorpromazin psikiyatrik hastalıklarda kullanılmaya başlanmıştır. Birçok fenotiazin türevinin antimikrobiyal etkileri olduğu bilinmektedir. Özellikle tiyoridazinin dirençli tüberkülozda ve metisilin dirençli stafilokokkus aureus tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.^[2,3] Fenotiazinlerin santral sinir sistemi üzerinde ciddi yan etkileri olması nedeniyle, bu ilaçlar antimikrobiyal olarak geniş kullanım alanı bulamamıştır. Fenotiazin grubu ilaçların kullanımı sonucunda, akinezi ve tardif diskinezi gibi ekstrapiramidal yan etkilerin yanı sıra; hiperprolaktinemi, yoğun kilo kaybı ve nadiren nöroleptik malign sendrom görülebilir. Ayrıca hastalarda lökositoz, lökopeni, eozinofili, cilt reaksiyonları, ortostatik hipotansiyon gibi yan etkiler de bildirilmiştir.^[1]

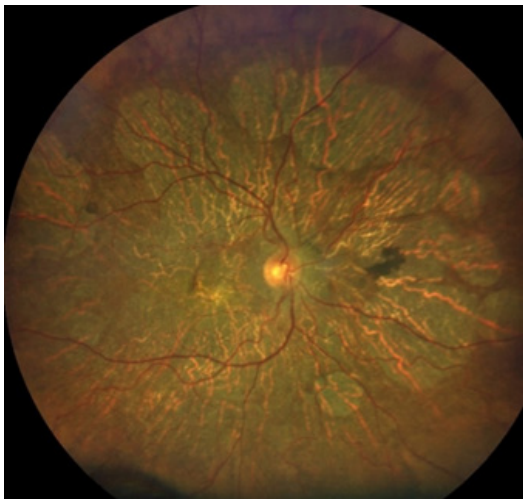
Fenotiazinler, fotosensitiviteye neden olarak hücre ve dokulara ışık kaynaklı hasar verebilirler. Birçok klinik rapor, güneş ışığına maruz kaldığında yüksek doz fenotiazin alan hastalarda oküler lezyonlar geliştiğini göstermiştir.^[4-6] İlaçların uzun süreli kullanımında kornea endotelinde biriktiği ve anterior kapsüler katarakt gelişimi sonucu görme keskinliğinde azalmaya neden oldu-

ğu saptanmıştır.^[7] Bu ilaçlara bağlı retina toksisitesi ise ilk olarak 1956 yılında bildirilmiştir.^[8] Tavşan çalışmalarında fenotiyazinlerin üveal dokudaki birikim miktarının herhangi bir başka organa göre en az 50 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir.^[9] Fenotiyazinlerin üveadaki pigment granüllerinin içinde biriktiği tespit edilmiştir.^[10] Hafif toksisitede retinada tuz biber görünümü oluşur. Uzun süreli veya yüksek doz kullanımda yaygın pigment değişiklikleri görülür. Hastaların tümünde hafif veya ağır derecede karanlık adaptasyonu bozulmaya başlar. Görme alanı defektleri ortaya çıkar. Renkli görmeye de bozulma olabilir. İlaç kesildiğinde fundus görünümünde değişiklik olmasa bile görme alanında ve karanlık adaptasyonda düzelmeye başlar. Erken evrelerde optik diskte hiperemi görülürken, arter ve venlerde dolgunluk meydana gelir. 2 haftadan itibaren pigment değişiklikleri ortaya çıkmaya başlar. ERG'de rod ve konlarda şiddetli hasar bulguları görülmektedir. Bu derlemede fenotiyazin grubu ilaçlar arasında en çok kullanılan tiyoridazin ve klorpromazinin, retina üzerine toksik etkilerinin ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Tiyoridazin

Tiyoridazin (Melleril®, Novartis), ilk olarak 1959'da klinik olarak kullanımına başlanılan fenotiyazin türevi antipsikotik bir ajandır. Kısa bir süre sonra, dejeneratif pigmenter retinopati olarak tarif edilen ilk oküler toksisite vakası tanımlanmıştır.^[11]

Bütün düşük potensli fenotiyazinler, retinada pigmenter değişikliklere yol açmakla birlikte, retinopatinin en çok görüldüğü ilaç tiyoridazindir.^[12] Retina periferinde görülen pigment kümeleri kaba görünümde olup, zamanla merkeze doğru ilerler ve büyük korpüsküler plaklar meydana gelir.^[13] Altta yatan patogeneze belirsizliğini korumaktadır. Histopatolojik çalışmalar, tiyoridazinin üvea ve retina pigment epitelindeki (RPE) melanin granüllerine bağlandığını ve ilaç bırakılsa bile aylarca bu granüllere bağlı kalabildiğini göstermiştir. Üvea ve RPE'nin birincil toksisitesi koryokapillarisin ikincil kaybına yol açabilir. Nitekim normal koryokapillaris perfüzyonu alanlarında RPE atrofi olması koryokapillaris kaybının sekonder bir kayıp olduğunu göstermektedir.^[14] Diğer bazı çalışmalarda, tiyoridazinin retinada anahtar rol oynayan bazı enzimlerin tahribatına neden olduğu, ayrıca dopamin reseptörlerine bağlandığı ve rodopsinin oksidatif hasarına yol açtığı ortaya çıkarılmıştır (Resim 1).^[15]



Resim 1 Tiyoridazin kullanımı sonucu gelişmiş madeni para şeklinde orta perifere uzanan koryoretinal atrofi alanları. (Piri N, Anderson WJ, Grodsky JD. *Retina Image Bank*. 2022; 93531)

Genellikle günlük 800 mg'ın üstünde uzun süreli kullanım durumunda toksisite olduğu bildirilmişse de günlük 100 mg'ın altında ilaç kullanımında ortaya çıkan toksisite vakaları da bulunmaktadır.^[16] Genel kabul olarak günlük 600 mg ve üstünde tiyoridazin kullanımı olan hastalarda rutin oftalmolojik muayene yapılması tavsiye edilmektedir. Ancak ülkemizde tiyoridazin piyasadan çekilmiştir.

Klorpromazin

Klorpromazin (Largactil®, Eczacıbaşı), ilk kez 1951 yılında kullanıma girmiş olup, yüksek sedatif etkisi nedeniyle ajite hastalarda uyarılmayı azaltan bir fenotiyazin türevidir. Kısa bir süre sonra, psikotik süreçleri iyileştiren ek etkisi fark edilmiştir.^[17] Klorpromazin kullanımına bağlı retina bulguları nadir olmakla birlikte, yüksek dozlarda retinada pigmenter dejenerasyona yol açmaktadır.^[18] Ayrıca optik diskte solukluk ve retina damarlarında atenüasyon görülebilmektedir.^[19] Retinopatinin karakteristik özelliği koyu renkli ve granüler bir görünümde olmasıdır. Genellikle kornea ve lenste pigment birikimi fazla olan olgularda retinada oluşan pigment kümeleri daha belirgindir. Pigmentler başlangıçta retina periferinde oluşmaya başlar, kademeli bir şekilde santrale doğru ilerleyerek birikim gösterir.^[18] Retinitis pigmentosada ise başlangıçta ekvator da depigmentasyon ve granüler görünüm mevcut olup, hastalık ilerledikçe orta periferde kemik spikül pigmentasyonunu meydana gelir, retina periferinde ise retinal pigment kümeleri ve şeritleri oluşur. Melanotik ve amelanotik retina pigment epitel (RPE) hücreleri üzerinde yapılan bir çalışmada, düşük dozlarda klorpromazinin melanine bağlanarak UV ışık varlığında fototoksik etki gösterdiği, yüksek dozlarda ise hücre içi yapılara hasar verip sitotoksik etki gösterdiği saptanmıştır.^[20]

Klorpromazin 300-500 mg/gün üstünde uzun süre kullanıldığında oküler yan etkilerin görüldüğü belirtilmekle birlikte, iki yıl boyunca 800 ile 2400 mg arasında değişen günlük doz alan hastalarda retinada pigment değişiklikleri ile karakterize retinopati tablosu ortaya çıkabilmektedir.^[13,21]

Klorpromazine bağlı gelişen retinopati sonucunda hastalarda periferik görme kaybı, gece görüşünde azalma, santral skotom ve nihayetinde tam körlük görülebilmektedir. Pigmenter retinopati gelişmeden önce bulanık görme ve gece görüşünde azalma gibi semptomların görülebileceğinin bilinmesi toksisitenin daha erken fark edilmesini sağlayabilir. Retinada oluşan pigmentlerin irreversible olduğu gösterilmiş olmakla birlikte,^[19] soruna neden olan ilaç ne kadar erken kesilirse, hastalık sürecini durdurma ve görüşü iyileştirme olasılığı o kadar yüksek olur.^[22]

Sonuç

Tiyoridazin ve klorpromazin şizofreni tedavisinde uzun süreli veya artan dozlarda kullanım gerektirebilen fenotiyazin türevi tipik antipsikotik ajanlardır. Hastalarda ekstrapiramidal yan etkiler ve cilt reaksiyonlarının yanı sıra korneada birikim, anterior subkapsüler katarakt ve pigmenter retinopati gibi oküler yan etkilerin geliştiği bilinmektedir. Retinada görülen pigmentler periferde birikmeye başlar ve zamanla merkeze doğru yayılım göstermektedir. Pigmenter dejenerasyona bağlı olarak görme keskinliğinde azalma, gece görüşünde kayıp ve santral skotom gibi semptomlar ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle fenotiyazin başlanan hastalar, oküler yan etkiler açısından sorgulanmalı ve rutin oftalmolojik muayeneleri yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Ohlow MJ, Moosmann B. Phenothiazine: the seven lives of pharmacology's first lead structure. *Drug Discov Today*.2011;16:119-131.
2. Amaral L, Viveiros M. Why thioridazine in combination with antibiotics cures extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39:376-380.
3. Thanacoody HKR. Thioridazine: resurrection as an antimicrobial agent? *Br J Clin Pharmacol*. 2017; 64:566-574.
4. Prien RF, DeLong SL, Cole JO, Levine J. Ocular changes occurring with prolonged high dose chlorpromazine therapy: Results from a collaborative study. *Arch Gen Psychiatry*.1970;23(5):464-468.
5. Silverman HI. The adverse effects of commonly used systemic drugs on the human eye. *Am J Optom Arch Am Acad Optom*.1972; 49:335-362.
6. Bond WS, Yee GC. Ocular and cutaneous effects of chronic phenothiazine therapy. *Am J Hosp Pharm*. 1980; 37:74-78.
7. Gowda GS, Hegde A, Shanbhag V, Narayanaswamy JC, Jaisooriya TS. Kerato-lenticular ocular deposits and visual impairment with prolonged chlorpromazine use: A case series. *Asian J Psychiatr*. 2017;25:188-190.
8. Verrey F. Pigmentary degeneration of the retina of medicinal origin. *Ophthalmologica*. 1956;131:296-303.
9. Potts AM. The concentration of phenothiazines in the eye of experimental animals. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.1962;1:522-530.
10. Potts AM. Uveal pigment and phenothiazine compounds. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1962;60:517-552.
11. 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 (
12. Yüksel, N. Psikofarmakoloji. Ada Basın Yayın, 2016.
13. Siddall JR. Ocular toxic changes associated with chlorpromazine and thioridazine. *Can J Ophthalmol*. 1966;1:190-198.
14. Miller III FS, Bunt-Milam AH, Kalina RE. Clinical-ultrastructural study of thioridazine retinopathy. *Ophthalmology*. 1982;89(12):478-1488.
15. Connell MM, Poley BJ, McFarlane JOER. Chorioretinopathy associated with thioridazine therapy. *Arch Ophthalmol*. 1964; 71:816-821.
16. Borodoker N, Del Priore LV, Carvalho CA, Yannuzzi LA. Retinopathy as a result of long-term use of thioridazine. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:994-995.
17. McCulley TJ, Kersten RC. Periocular inflammation after retrobulbar chlorpromazine (thorazine) injection. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*.2006; 22:283-285.
18. Grenier E, Kirby J. Chlorpromazine: Case report and review of its ocular side-effects. *Clin Eye Vis Care*.1998;10:73-79.
19. Legros J, Rosner I, Berger C. Ocular effects of chlorpromazine and oxyperline on beagle dogs. *Br J Ophthalmol*. 1971; 55(6): 407-415.
20. Persad S, Menon IA, Basu PK, Carre F. Phototoxicity of chlorpromazine on retinal pigment epithelial cells. *Curr Eye Res*. 1988; 7:1-9.
21. Mathalone MB. Eye and skin changes in psychiatric patients treated with chlorpromazine. *Br J Ophthalmol*. 1967; 51(2):86-93.
22. Richa S, Yazbek JC. Ocular adverse effects of common psychotropic agents. *CNS Drugs*.2010; 24:501-526.



Op. Dr. Kıvanç KASAL

2014 yılında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 2020'de Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde göz hastalıkları ihtisasını tamamladı. Susurluk Devlet Hastanesi'nde uzman doktor olarak çalışmaktadır.