

27530

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU
SONRASI GÖRÜLEN
RETİNAL HEMORAJİLER VE
HEMATOLOJİK PARAMETRELERLE
İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. NEZİH COŞKUNCAN**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

İSTANBUL-1993

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL VE METOD	11
BULGULAR	13
TARTIŞMA	23
SONUÇLAR	27
ÖZET	28
KAYNAKLAR	29

GİRİŞ VE AMAÇ

Lösemik retinopatinin 1863 yılında ilk olarak Liebreich tarafından tanımlanmasından, Allen ve Straatsma'nın 1961 yılında retinal hemorajilerin lösemik retinopatilerde yaygın bulunabileceğini belirtmesinden sonra, günümüzde löseminin tedavisinde kemik iliği transplantasyonu başlamasıyla oftalmologların karşısına henüz klasik tıp kitaplarına girmemiş değişik bir konu çıkmıştır (1). Bu konu kemik iliği transplantasyonu sonrası görülen göze ait komplikasyonlardır.

Allogeneik ve otolog kemik iliği transplantasyonu ağır aplastik anemiler ve bazı lösemilerde tam kür sağlayan bir tedavi metodu olarak denenmektedir. Bu tedavide kemik iliği transplantasyonu öncesinde yüksek doz kemoterapi veya kemoradyoterapi kombinasyonu ile kemik iliği ve vücutta bulunan lösemili hücreler yok edilmeye çalışılır, bu sırada sağlıklı kemik iliğide hasar görür. Hasar gören kemik iliği başarılı şekilde transplante edilemezse morbidite ve mortalite oranı artar. Otolog transplantasyonda kemik iliği ilk remisyon sonrası hastanın kendisinden, allogeneik transplantasyonda ise doku grubu uygunluk gösteren bir donörden alınır. Allogeneik kemik iliği lösemili hücreler içermediği için transplantasyon için tercih edilebilir, fakat transplante edilen hastada graft versus host hastalığı görülme oranını arttıracaktır (2,3,4).

Kemik iliği Transplantasyonu (KİT) önceleri terminal dönemde lösemili hastalara uygulanan bir tedavi metodu olarak kullanılırken, son zamanlarda lösemi ve aplastik aneminin erken dönemlerinde yapılmaya başlamasıyla göze ait komplikasyonlarda sıkça görülmeye başlamıştır.

Göze ait komplikasyonlar anterior ve posterior segment komplikasyonları olarak ikiye ayrılabilir. Anterior segment komplikasyonlarının bugüne kadar değişik araştırmacılar tarafından incelenmiş olmasına rağmen, posterior segment komplikasyonları sık olarak incelenmemiştir. Lösemi ve aplastik anemili hastalara uygulanan KİT sonrası ortaya çıkan göze ait problemler 6 gruba ayrılabilir:

- 1) Kuru göz sendromu,
- 2) Viral infeksiyonlar,
- 3) Graft versus host hastalığı (GVHH),
- 4) Retinal hemorajiler,

5) Katarakt gelişmesi.

6) Diğerleri (blefarit, poliosis, madarosis, konjonktivit, ektropion vs.)

Bu çalışmanın amacı, prospektif olarak kemik iliği transplantasyonu (KİT) sonrası, kemoterapi veya kemoradyoterapi kombinasyonu ile kemik iliği aplazisi sağlanmaya çalışıldığı devrede fundus değişikliklerini saptamak, ortaya çıkan retinal hemorajileri bu sıradaki hematolojik parametrelerle karşılaştırarak kantitatif olarak aralarındaki ilişkiyi incelemektir.



GENEL BİLGİLER

LÖSEMİLER

Yaklaşık yüzyıl önce infeksiyöz hastalıkların çok yaygın olduğu dönemde lösemi kanın süpüratif bir hastalığı olarak tanımlanmıştır. Modern patolojik metodların gelişmesiyle ilk olarak Virchow lökositlerin neoplastik proliferasyonu olduğunu vurgulamıştır (5).

Lösemiler malign transformasyona giden hücre tipine göre myeloblastik ve lenfoblastik; klinik seyire göre akut ve kronik olarak sınıflandırılırlar. Akut lösemide sirkulasyonda olgunlaşmamış lökositler bulunmasına karşılık, kronik lösemide daha olgun lökositler göze çarpar. Her lösemi tipinin herhangi bir yaşta olabilmesine rağmen akut lenfoblastik lösemi (ALL) ilk dekadda, kronik lenfoblastik lösemi (KLL) beşinci dekad sonrası, akut myeloblastik lösemi (AML) ise 3.cü ve 6.cı dekadlar arası çok görülür. Lösemnin başlangıcı yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık, ateş ve kanamalar ile karakterizedir. Solukluk, lenfadenopatiler, hepatosplenomegali, deri ve mukoza kanamaları majör bulgulardır. Teşhis periferik ve kemik iliği morfolojisi ile konur.

Gözde vaskulerize bir organ olduğu için lösemilerin gözü etkilemesi normaldir. Hastaların % 50-70'nde göz bulgularına rastlanır. Akut lösemilerde göz tutulumu kronik lösemilerden dört kat fazladır. Lösemik tutulum koroidde sık görülür (6).

Posterior siliyer arterin göze girdiği yerde lösemik hücrelerin intra ve ekstravasküler konsantrasyonu artar ve bunlar oldukça dramatik bir tablo olan lösemik retinopatiji başlatabilirler.

Olgunlaşmamış myeloid ve lenfoid blast hücreler kemik iliğindeki normal hücrelerin yerini alırlar, sirkülasyon yoluyla diğer dokularıda invaze ederler. Bunun sonucunda eritrosit, granülosit ve trombosit üretimi azalır ve lösemnin en önemli komplikasyonları olan anemi, infeksiyon ve hemoraji ortaya çıkar. Lösemide görülen hemorajilerin nedeni trombositopenidir. Diş etlerinde hemorajiler, epistaksis, peteşiler, ekimozlar, menoraji ve melena yaygındır. Retinal hemorajiler ve suba-

raknoid hemorajiler nadirdir. Trombositopenik hemorajiler trombosit seviyesi 20.000'nin altına düşünce ortaya çıkar. İntrakraniyal hemorajiler lökosit sayısının 150.000 üzerinde olduğu AML'de lökostazis zeminde gelişebilir (5, 6).

Lösemnin Göze Ait Bulguları

İntraretinal hemorajiler, beyaz odaklı retinal hemorajiler, subkonjonktival hemorajiler, santral retinal ven trombozu, vitreus hemorajisi, lokalize koroid hemorajileri, retinal mikroanevrizmalar, atılmış pamuk manzarası, sekonder sjögren sendromu; optik sinir, koroid ve iris lösemik infiltrasyonları, korneal halka ülserler, anterior segment iskemisi, açık açılı glokom, vitreus lösemik infiltrasyonu, gözyaşı bezi infiltrasyonu, konjonktival ve orbital infiltrasyon, fırsatçı infeksiyonlar sayılabilir.

Patogenezinde sirkülasyondaki lökosit sayısının artmış olması neticesinde oluşan hiperviskozitenin kan akımını yavaşlatıp vasküler stagnasyona neden olması ve mikroanevrizma, kapiller kaçak, proliferatif değişikliklerle ortaya çıkması yatar. (7-15).

Lösemnin Tedavisi

ALL tedavisinde en etkili kombinasyon vincristine ve prednisone kombinasyonudur. Pediatrik hastalarda % 90, erişkin ALL'li hastalarda % 50 remisyon elde edilebilir, 15 yaşın üstünde üçüncü bir kemoterapötik ilavesi (L-asparaginase, methotrexate, doxorubicin veya daunorubicin) remisyon oranını % 80'e yükseltir. Pediatrik ALL'lerde santral sinir sistemi profilaksisi için 1800-2400 rad. kranio-spinal aks radyoterapi ile beş doz intratekal methotrexate ilave edilince relaps riski azalmaktadır. Remisyon sonrası idame tedavisinde genelde 6-mercaptopurine ve methotrexate 2,5-5 yıl süreyle kullanılmaktadır.

AML lerde kemoterapi ALL deki kadar başarılı değildir. Remisyon indüksiyon tedavisinde cytosine arabinoside (ara-C), daunorubicin ve doxorubicin ile % 50-85 oranında başarı elde edilir. Konsolidasyon sırasında bazen bir yıla kadar uzayan değişik kemoterapötik (VAPA gibi) stratejiler kullanılmaktadır. Alternatif tedavi şekli Kemik İliği Transplantasyonu (KİT) olmuştur. Hasta remisyona girer girmez uy-

gun donor bulununca uygulanabilir. AML nin birinci remisyonunda sonuçlar oldukça başarılıdır. KİT sonrası relapstan ziyade graf versus host hastalığı (GVHH) ve interstisyel pnömoni esas morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır (4,5,6).

Aplastik Anemiler

Eksternal kimyasal ve fiziksel ajanlarla oluşan kemik iliği yetersizliğidir, idyopatik olarak gelişebilir. Genelde pansitopeni ile klinikte kendini gösterir. Radyasyon ve antimetabolitlerde doza bağımlı, diğer etyolojik ajanlarla idiosinkratik olarak gelişir. Klinikte anemi, güçsüzlük, solukluk, lökopeni nedeniyle sepsis ve ateş ile, trombositopeni neticesinde kanamalar ile ortaya çıkar. İlk muayenede hastaların çoğunda retina, deri ve mukozalarda hemoraji saptanabilir. Tolbutamide, methimazole, fenilbutazon, altın bileşimleri, lindane, trimethadione, kloramfenikol iatrogenik aplastik anemiye (AA) neden olabilir. Acetazolamid ve methazolamidin nadir olarak AA ye yol açtığı, topikal kloramfenikol uygulamasının kemik iliği supresyonu yapabileceği literatürde bildirilmiştir (5). Yeni immunosupresif ilaçların bulunması ile AA'de allogeneik KİT'nun başarı şansı artmıştır. Fakat GVHH gelişebilir ve verici lenfositler alıcı dokulara karşı antikolar üretip diğer organlarda organ reddine neden olabilirler. GVHH % 50 vakada gelişmekte ve bunların yarısında mortalite ile sonuçlanmaktadır (3,4,6).

Trombositlerin Hemostazisteki Rolü

Trombositler kemik iliğinde megakaryositlerden köken alan nukleusu olmayan sitoplazmik fragmentlerdir. Üretimleri iki değişik trombopoietin tarafından kontrol edilir. Birincisi megakaryosit olacak kök hücreleri regule ederken, ikincisi de olgunlaşmasını modüle eder. Trombositler normalde 2-3 μ çapındadır ve yaklaşık 10 günlük sirkülasyon ömrüne sahiptir. Normalde mm^3 'de 150.000-400.000 kadar bulunur. Periferik kan smear boyanınca her immersion alanında 3-10 tane bulunması gerekir. Yaklaşık % 70'i sirkülasyonda, % 30'u dalakta bulunur.

Yapısının sade olmasına karşılık fonksiyonu oldukça kompleksdir. Uyarılan trombosit hasar görmüş damar yüzeyine ve birbirine yapışır. Trombosit stimülasyonu hemostatik fonksiyonu başlatan ilk basamak olan araşidonik asidin thromboxane

A₂'ye dönüşümü için gereklidir. Akut trombositopenilerde deri ve mukozalarda spontan hemorajiler görülmesine karşılık kronik trombositopenilerde bilinmeyen nedenlerle hemorajiler daha az görülür. Trombositler intrinsik koagülasyon sisteminde fonksiyon görürler. Trombositopeni, trombosit sayısının mm³'de 100.000 nin altına düşmüş olması olarak tanımlanabilir. Kronik trombositopeniler dışında; sayıları 40.000-60.000 arasında olduğunda posttravmatik hemorajiler, 20.000 nin altında olduğunda spontan santral sinir sistemi ve gastrointestinal hemorajiler sıkça görülür. Ateş ve anemi ile birlikte trombositopenide hemoraji eğilimi daha da artar ve trombosit transfüzyonuna dahi cevap vermezler (16).

KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU (KİT)

Allogeneik KİT, doku grubu uygun donörlerden alınan kemik iliğinin bazı işlemlerden geçirilerek uygun şartlara getirilmiş genelde aplastik anemili ve lösemili olan hastalara verilmesi esasına dayanır. KİT, gereksinim gösteren vakaların ancak % 10'una uygulanabilmektedir. Bunun başlıca nedenleri olguların remisyona girmemesi, yaş ve uygun donörün bulunamamasıdır.

AML de KİT genelde ilk remisyon sonrası yapılır. 2. remisyon veya relaps sonrası yapılan KİT'leri sonuçları daha kötüdür. bu nedenle ilk remisyon sonrası uygun donörden KİT'ni yapılırsa hastalısız yaşam süresi çok uzamakta, bazen tam kür bile sağlanabilmektedir.

ALL'de durum biraz farklıdır. İyi prognoz kriterleri taşıyan pediatrik grupta bazen kemoterapi ile iyi sonuçlar elde edilmektedir. Bu nedenle pediatrik ALL olgularında KİT, ancak relaps yapmış ve 2. kez remisyona sokulmuş hastalarda uygulanabilir. Bunun dışında kronik myelositik lösemilerde de uygulanmaktadır.

Son yıllarda otolog KİT giderek yayılmaktadır. Bu işlemde önce remisyondaki hastanın kendisinden kemik iliği alınmakta ve ablatif kemoradyoterapiye maruz bırakılan ilik daha sonra remisyona sokulan hastaya geri verilmektedir. Bu tedavi ile ablatif tedavinin antitümör etkisinden yararlanılırken, yeniden hematolenfopoez yapacak kök hücreler kurtarılmakta. yaş sınırı daha ilerilere götürülebilmekte, uy-

gun donörü olmayanlara daha iyi tedavi olanağı sağlanmakta, doku uyumsuzluğunun yol açtığı graft yetmezliği ve GVHH görülmemektedir. Böylece artık lenfomalar, pek çok kemosensitif ve radyosensitif tümörlerde otolog KİT uygulanabilmektedir. Otolog KİT nun allogeneik KİT'na dezavantajları graft versus lösemi etkisinin kaybedilmesi ve harmanlanan kemik iliğindeki malign hücrelerin reinfüzyonudur.

KİT'nun amacı;

- 1) Aplastik anemi, talasemi ve primer immun yetmezlik sendromlarında potansiyel kür sağlayan tedavi olanağı sunmak.
- 2) Akut lösemi ve KML li hastalara potansiyel tedavi olanağı sağlamak.
- 3) Yaş ve donör problemleri nedeniyle allogeneik KİT olanağı bulunmayan hastalara; kemoterapi ve radyoterapiye duyarlı solid tümürlü hastalara otolog KİT yoluyla alternatif tedavi şeklini sunmaktır.

Allogeneik KİT için tercihen 35 yaşın altındaki, bazı özel durumlarda (KML gibi) 50 yaşa kadar olan hastalar seçilir. Otolog KİT için 55 yaşın altı hastalar tercih edilir (4,6).

KİT'na Hazırlık Tedavisi (Conditioning)

Hastalar KİT öncesi ablatif bir kemoterapi veya kemoradyoterapi kombinasyonu ile hazırlanmalıdır. Böylece immunosupresyon sağlanmakta, transplante edilen kemik iliğinin yerleşebileceği ortam boşaltılmakta ve malign hastalıklarda antitümör etki elde edilmektedir.

Hazırlık tedavisi, her hastalığa ve hastalığın evresine göre değişmektedir. Bunun yanında HLA (doku) uygunluğu ve KİT merkezlerinin özel tercihleri de bu tedavi şeklini etkilemektedir.

Genelde transplantasyon öncesi cyclophosphamide 50-60 mg/kg 2-4 gün, busulfan 4 mg/kg 4 gün süreyle verilmekte ve bazen tüm vücut ışınlama (TBI) 1200 cGy tek doz yada 3 gün içinde parçalı olarak kombine edilmektedir.

Trombositler $20.000/mm^3$ (ateş ve infeksiyon varsa $40.000/mm^3$) altına inince tek donör veya random trombosit süspansiyonları verilmektedir. Hemoglobini % 9 gr. üzerinde tutacak şekilde eritrosit süspansiyonları ve rezistan gram negatif sepsislerde hücre seperatöründe ayrılmış granülosit süspansiyonları transfüze edilmektedir.

Kemik İliği Harmanlaması

Amaç allogeneik KİT için hastanın kilosu başına $2-3 \times 10^8$ çekirdekli hücre almak ve hastaya transfüze etmektir. Donörden kemik iliği her iki anterior ve posterior kristadan yaklaşık 700-1000 cc toplanır. Alınan kemik iliği heparinlenmiş kan setinden geçirilip in vitro işlendikten sonra (eritrositler yıkanıp, buffy-coat ve plasma ayrılması) kan setinden alıcıya verilir.

Kemik iliğinin tutması (engrafment) ve periferik kan yapımı KİT'dan ortalama 14 gün sonra (7-30 gün) başlar. İlk belirtileri periferik kanda seyrek nötrofillerin, monosit ve trombositlerin görülmesidir.

KİT sonrası cyclosporine-A ve prednisone sistemik olarak verilerek GVHH profilaksisi sağlanır. En korkulan GVHH; deri tutulumu, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve gastrointestinal tutulum ile ortaya çıkabilir. Yaygın akut ve kronik GVHH'da konjonktiva, gözyaşı bezleri ve oral mukozada tutulabilmektedir (4,6,16,21,22).

Kemik iliği transplantasyonu sonrası görülen başlıca göze ait komplikasyonlar şunlardır:

- 1) **Kuru göz sendromu:** Akut ve kronik GVHH sırasında sıklıkla görülebilmektedir, hazırlık sırasında kullanılan kemoterapi ile de gelişebilmektedir (17, 29).

- 2) **İnfeksiyonlar** : Daha ziyade retinit ve korioretinit şeklinde ortaya çıkarlar (18, 19, 20).
 - a) Viral (cytomegalovirus, herpes zoster ve simplex)
 - b) Fungal (Candida, aspergillus ve cryptococcus)
 - c) Protozoal (toxoplasmosis).
- 3) **GVHH** : Verici dokudaki lenfositlerin alıcı doku antijenlerine karşı geliştirdiği reaksiyondur, akut veya kronik olabilir. Konjonktival GVHH gelişebilmektedir. Sınıflama da konjonktival hiperemiden pseudomembran oluşumu ve kornea epitel kaybına kadar gidebilen dört basamaklı sistem kullanılmaktadır. KİT sonrası grade III ve grade IV (pseudomembran oluşumu ve kornea epitel kaybı) konjonktival GVHH mevcutsa mortalite oranı yükselmektedir (21).
- 4) **Katarakt** : Hazırlık ve tedavi sırasındaki radyoterapi ve GVHH profilaksisinde kullanılan steroidlerin yan etkisi olarak gelişebilmektedir (22, 23).
- 5) **Retinal ve preretinal hemorajiler** (19, 21, 22).
- 6) **Diğerleri** (kronik konjonktivit, blefarit, fasiyel paralizi, proptosis, ektropion, poliosis, madarosis) (23).

Kemik iliği transplantasyonu öncesi lösemi tedavisinde, transplantasyona hazırlık sırasında ve sonrasında kullanılan sistemik kanser kemoterapisinin göze ait komplikasyonları (24, 25, 26, 27, 28).

1. **Busulfan** : Katarakt, keratokonjonktivitis sikka, bulanık vizyon.
2. **Kortikosteroidler** : Katarakt, glokom, infeksiyon, görme alanı defektleri, bulanık vizyon, diplopi, ekzoftalmus, skleral diskolorasyon.
3. **Cyclophosphamide** : Keratokonjonktivitis sikka, bulanık vizyon, miosis, blefarokonjonktivit, göz içi tansiyonu artması.

4. **Cytosine arabinoside** : Keratit, konjonktivit.
5. **Doxorubicin** : Konjonktivit.
6. **Methotrexate** : Blefarokonjonktivit, periorbital ödem, fotofobi, optik nöropati, gözde ağrı.
7. **Vincristine** : Kraniyal sinir paralizisi, optik nöropati ve atrofi, kortikal körlük.
8. **Cyclosporine-A** : Optik disk ödemi, kortikal körlük, intrakraniyal basınçta artma.

Bunların dışında radyoterapininde retinopatiye neden olabildiği ve radyasyona maruz kalanlarda katarakt görülme sıklığının arttığı bilinmektedir (23, 29).

MATERYAL VE METOD

Ocak 1991-Haziran 1992 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nde tedavi edilen 10 hasta ile; Temmuz 1992-Aralık 1992 tarihleri arasında Johns Hopkins Hastanesi Onkoloji Servisi'nde tedavi edilen 20 hasta çalışma kapsamına alınmıştır.

Toplam 30 olgunun 21'i erkek, 9'u kadın olup ortalama yaş 26 (13-45 arası) olarak saptandı. KİT öncesi olguların 18'inde tanı AML, 6'sında ALL ve 6'sında AA idi. Hazırlık aşaması sonrası hastaların tümüne allogeneik KİT uygulandı. (Klinik özellikleri ve hazırlık rejimleri EK-1'de ayrıntılı olarak belirtilmiştir).

Hastalar kemik iliği transplantasyonundan yaklaşık bir hafta önce bir kez ve transplantasyondan yaklaşık bir hafta sonra bir kez olmak üzere şayet patolojik bulgu saptanmadıysa toplam iki kez oftalmik muayeneye tabi tutuldular. Patolojik bulgu saptananlar ise daha sık yapılan muayenelerle kontrol altında tutuldular. Çalışma öncesi hastalara çalışma ile bilgi verilerek onayları alındı. KİT'dan bir hafta önce yapılan muayeneler Oftalmoloji Kliniğinde gerçekleştirildi. Hastalardan hastalıkları ve aldıkları tedavilerle ilgili olarak tam bir tıbbi hikayeleri elde edildi. Gerektiğinde Onkoloji Servisindeki takip dosyalarına baş vuruldu.

Muayene sırasında görme keskinlikleri, biomikroskopik konjonktiva ve ön segment muayenesi, pupilla muayenesi, ekstraoküler motilite muayenesi, applanasyon ile göz tansiyonları ölçülmesi, Schirmer testi ile bazal sekresyon saptanması, konfrantasyon ile görme alanı muayenesi, pupilla dilate edilerek lens, vitreus ve fundus muayeneleri gerçekleştirildi.

KİT sonrası hastaların muayenesi yaklaşık 1. haftada (4.-10. gün) izole edildikleri transplantasyon ünitesinde yapıldı. Hasta yatağında yapılan oftalmik muayenede yakın eşeli ile görme keskinlikleri alındı. Bazı hastalarda portable biomikroskop kullanılarak ayrıntılı ön segment muayenesi yapıldı. Pupilla dilate edilerek indirek oftalmoskop ile ayrıntılı fundus muayenesi yapıldı.

Muayene sırasında belirtildiği gibi fundus muayenesine aşırı bir önem verildi. Retinada görülen hemorajiler fundus üç bölgeye ayrılarak sınıflanmaya çalışıldı. Buna göre;

Zone 1: Optik diskin etrafındaki 1 PD (papilla diameter) ve makulanın etrafındaki 2 PD lik bölge.

Zone 2: Zone 1'den ekvatora kadar olan bölge.

Zone 3: Ekvatordan periferik kadar olan bölge.

olmak üzere fundus 3 bölgeye ayrıldı. Görülen retinal değişikliklerde kendi aralarında mum alevi şeklinde hemorajiler, mürekkep lekesi hemorajiler, mikroanevrizmalar ve subhyaloid hemorajiler olmak üzere 4 değişik kategoriye ayrıldı.

Hastaların KİT sonrasında muayene edildikleri güne kadar olan hematolojik sonuçlarının (hematokrit, lökosit ve trombosit seviyesi) ortalamaları alınarak kaydedildi.

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi, Wilmer Göz Enstitüsü İstatistik Analiz Merkezi'nde yapıldı. Retinal hemorajilerin değişik tanı gruplarında hematolojik parametrelerle olan karşılaştırması ve analizi iki örnekli Student t testi kullanılarak yapıldı. Trombosit seviyeleriyle retinal hemorajilerin oranı arasındaki karşılaştırma ve farkın anlamlılığı vertikal olarak Fisher Exact Test ile, horizontal olarak değişik tanı grupları arasındaki analizi ise chi-square testi kullanılarak yapıldı. Analizler SAS sistemi kullanılarak bilgisayarda yapıp box plots grafikler çizildi (30).

BULGULAR

Bu çalışmaya giren olguların yaş ortalaması 26, en genç hasta 13 ve en yaşlı hasta 45 yaşında idi. Olguların KİT öncesinde 18'inde AML, 6'sında ALL ve 6'sında AA mevcuttu.

Transplantasyon sonrası görülen retinal hemorajilerin hemen hemen tümü bilateral olma eğilimliydi. Görülen retinal hemorajilerin tümü Zone 1, Zone 2 veya Zone 1-2'de bulundu. Z3'den orijin almış hemoraji tespit edilmedi. Hemoraji tiplerine göre herhangi bir bölgeye eğilimli hemoraji tipi görülmedi (Ek-1). Tablo-I'de görüldüğü gibi retinal hemorajiler alt gruplara ayrıldılar. Bu hemorajiler tanı gruplarına göre spesifik dağılım göstermediler.

Tablo-I. Retinal hemoraji tipleri ve radyoterapi ile olan ilişkileri

Hemoraji tipi	AML n=5	ALL n=3	AA n=2	TBI n=6	TBI+KI n=3
Mum alevi	3 (% 60)	0 (% 0)	0 (% 0)	2 (% 33)	0 (% 0)
Mürekkep lekesi	2 (% 40)	1 (% 33)	1 (% 50)	1 (% 16)	1 (% 33)
Mikroanevrizmalar	4 (% 80)	0 (% 0)	0 (% 0)	1 (% 16)	0 (% 0)
Subhyaloid	0 (% 0)	2 (% 66)	1 (% 50)	3 (% 50)	2 (% 66)

AML = Akut myeloblastik lösemi ALL = Akut Lenfoblastik Lösemi

AA = Aplastik anemi TBI = Tüm vücut ışınlama KI = Kraniyal ışınlama.

Yukarıda görüldüğü gibi tanı gruplarının tümünde değişik tip retinal hemorajiler bulunmaktaydı.

Genelde birden fazla hemoraji tipinin aynı anda seyrettiği görüldü. Çalışmaya giren toplam 30 hastadan sadece 10 tanesinde retinal hemorajilerin geliştiği ve bunlardan 6'nın hazırlık döneminde radyoterapi (TBI) aldıkları tespit edildi. Subhyaloid hemoraji gelişen iki ALL hastasının daha önce kraniyal ışınlamaya (KI) maruz kaldıkları görüldü. (Tablo-I).

Tablı II. Kemik iliği transplantasyonu sonrası görülen retinal hemorajilerin hematolojik parametrelerle karşılaştırılması.

n	Hematokrit ort \mp SD	Lökosit ort \mp SD	Trombosit ort \mp SD
AML (18)			
Retinal hemorajili (5)	20.1 \mp 2.46	323 \mp 87	17.557 \mp 3155
Retinal hemorajisiz (13)	22.7 \mp 2.50*	493 \mp 344 +	25.942 \mp 4853 x
ALL (6)			
Retinal hemorajili (3)	22.1 \mp 0.70	342 \mp 106	14.874 \mp 2701
Retinal hemorajisiz (3)	26.6 \mp 1.10*	248 \mp 118 +	25.723 \mp 2453 x
AA (6)			
Retinal hemorajili (2)	19.3 \mp 2.84	510 \mp 155	15.831 \mp 4286
Retinal hemorajisiz (4)	22.3 \mp 1.89 *	547 \mp 176 +	18.235 \mp 2845 xx

AML (Akut myeloblastik lösemi), ALL (Akut lenfoblastik lösemi)

AA (Aplastik anemi)

* İstatiksel olarak anlamlı bir şekilde (yukarıdan aşağıya $p = 0.04$, $p = 0.007$ ve $p = 0.05$) retinal hemorajisi olan grupların ortalamalarından büyüktür

+ İstatiksel olarak anlamsız (yukarıdan aşağıya $p = 0.12$, $p = 0.30$, $p = 0.81$) fark mevcuttur.

x İstatiksel anlamlı fark ($p = 0.001$ ve $p = 0.007$) mevcuttur.

xx İstatiksel anlamsız fark ($p = 0.44$) mevcuttur.

Tablo II de görüldüğü gibi AML tanısıyla KİT uygulanan 5 olguda, ALL'li 3 olguda, AA'li 2 olguda retinal hemorajiler saptandı. AML'li 18 olgunun 5'ine KİT öncesi tüm vücut ışınlaması (TBI) uygulanmıştı, fakat bunlardan sadece birinde KİT sonrası retinal hemoraji saptandı. ALL'li 6 hastanın tümü transplantasyon öncesi tüm vücut ışınlaması almıştı. Bunlardan 3'ünde daha önce hikayelerinde kraniyal radyoterapi vardı. Bunların 2'sinde KİT sonrası subhyaloid hemoraji görüldü. AA'li hastaların 6'sıda transplantasyon öncesi tüm vücut ışınlama (TBI) almışlardı. Bunlardan sadece 2'sinde retinal hemorajiler görüldü. Bunun dışında AA'li hastaların birinde ağır bir anemi varlığında atılmış pamuk manzarası (cotton-wool spots) görüldü, bu bulgu diğer hastalarda gözlenmedi. Retinal hemorajiler dışında bazı hastalarda hemoraji ortasında veya yakınında beyaz merkezler göze çarptı. Beyaz merkezli hemorajiler dört olgu dışında görülmeydi.

Resim I, II, III ve IV'de retinal hemorajili bazı olguların fundusları görülmektedir.

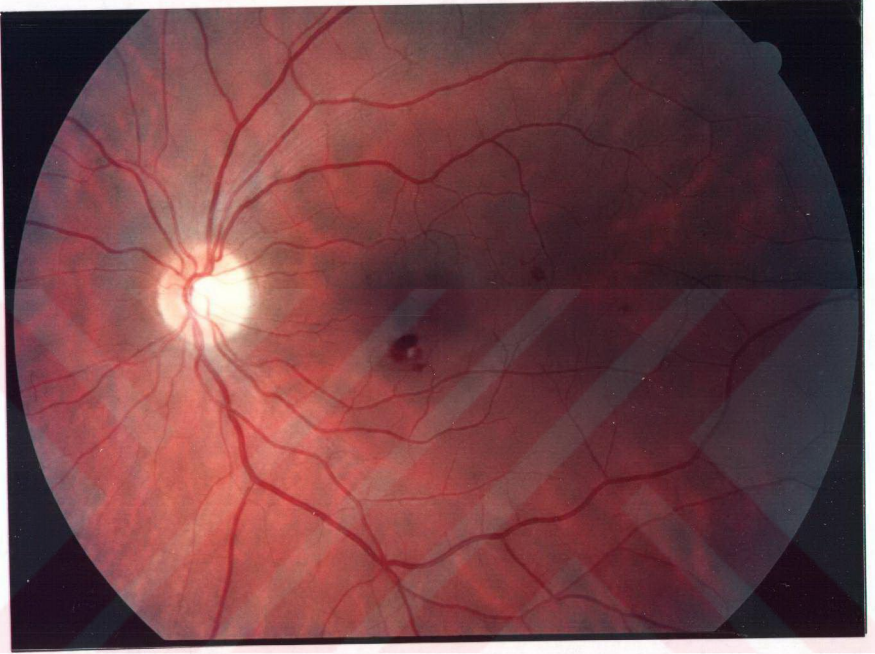
Tablo II'de olduğu gibi görülen retinal hemorajilerle hematolojik parametrelerin ilişkisine bakıldı.

AML, ALL ve AA'li olgularda retinal hemorajileri olanların ortalama hematokrit seviyeleri hemorajileri olmayan gruba oranla düşük bulundu (AML; 20,1'e karşı 22,7 - $p = 0.04$, ALL; 22,1'e karşı 26,6 - $p = 0.007$ ve AA; 19,3'e karşı 22,3 - $p = 0.05$) Bu farkın istatistiksel analizi anlamlı bulundu. Grafik II'de görülebileceği şekilde aradaki fark box plots çizimiyle daha iyi sergilenmektedir.

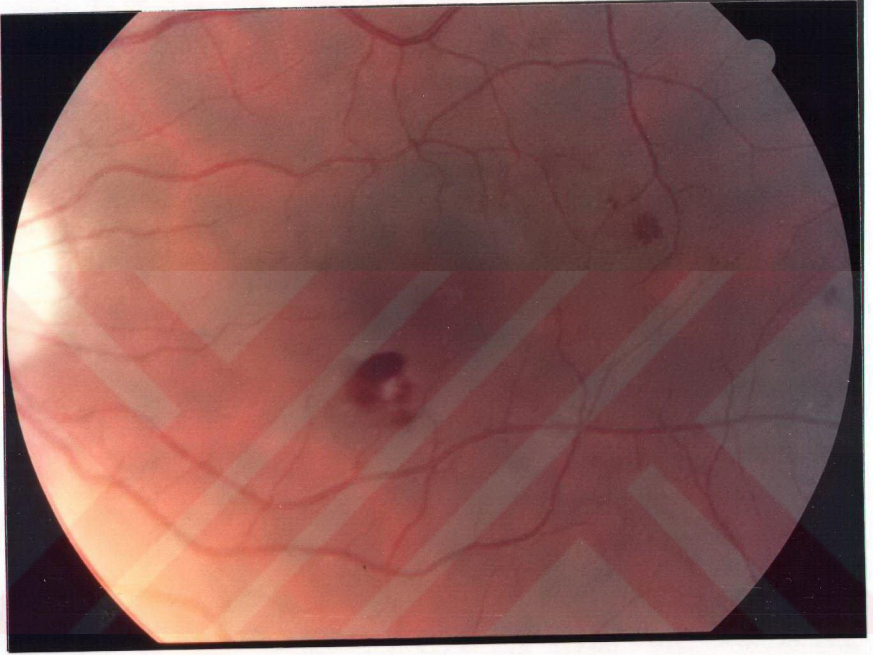
Bu gruplar arasındaki trombosit seviyelerine bakarak AML ve ALL'li olgularda retinal hemoraji gelişen grupta ortalama sayının, hemoraji gelişmeyen grubun ortalama trombosit sayısına göre daha düşük olduğunu söyleyebiliriz (Grafik I).

(AML; 17.557 ye karşı 25.942 - $p = 0.001$ ve ALL; 14.874'e karşı 25.723 - $p = 0.007$). Fakat AA'li grupta anlamlı fark bulunamamıştır. (AA; 15.831'e karşı 18.235 - $p = 0.44$).

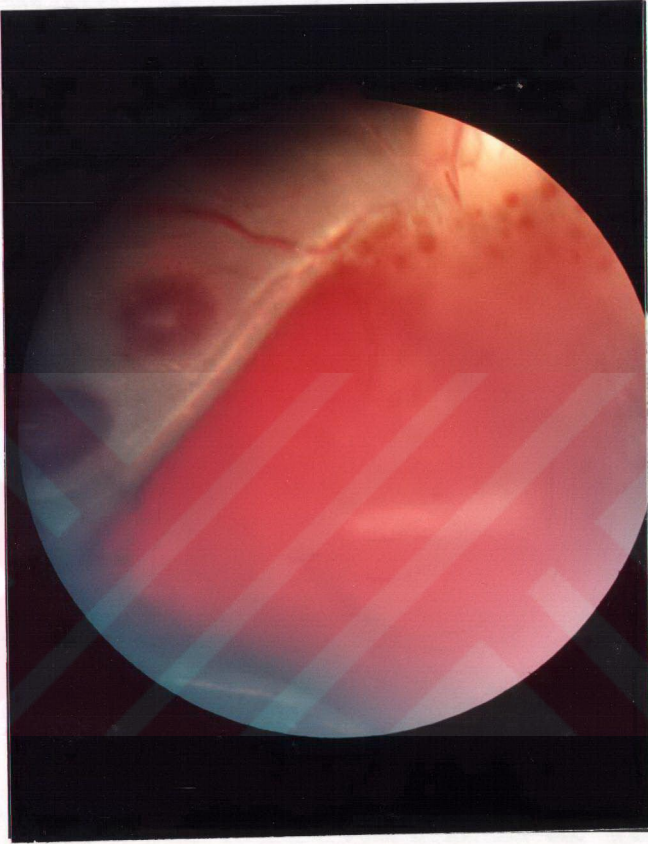
Bu gruplardaki ortalama lökosit sayısı ile retinal hemorajilerin gelişimi arasında bir ilişki yoktur. İstatistiksel olarak anlamsız bir fark elde edilmiştir (Tablo II, Grafik III).



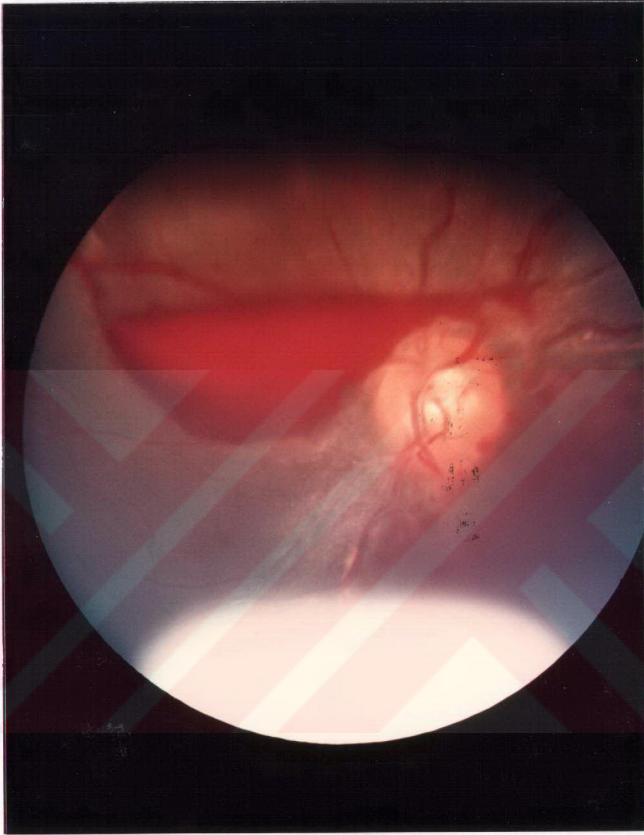
Resim I. 14 numaralı AML'li olguda KİT sonrası beşinci günde gelişen mürekkep lekesi hemorajisi ve makula temporosuperior bölgede mikroanevrizmalar görülmektedir.



Resim II. Resim I'deki olgunun fundus resminin daha büyütülmüş şekli. Görüldüğü gibi hemorajiler zone 1 içinde yer almaktadır. Ayrıca temporalde Zone 2 içinde mikroanevrizma görülmektedir. Makula inferior-daki hemorajide parasentral inferior beyaz merkez göze çarpmaktadır.



Resim III. 21 numaralı ALL'li hastada KİT sonrası 7. günde görülen subhyaloid hemoraji ve beyaz merkezli hemorajiler. Hemorajiler Zone 1 ve Zone 2'de görülmekte, makulayı sol gözde olduğu gibi kaplamaktadır. Optik disk temporalinde mürekkep lekesi hemorajiler dikkati çekmektedir.



Resim IV. 21 numaralı aynı olgunun sağ gözünde subhyaloid hemoraji ve mükrekkep lekesi hemorajiler görülmektedir. Hemorajiler Zone 1 ve Zone 2 içinde yer almaktadır.

Tablo III'de ise gelişen retinal hemorajilerle trombosit sayısının 20.000 altında olup olmamasının ilişkisine baktık.

Tablo III. Retinal hemorajilerin trombosit seviyelerine göre dağılımı.

Trombosit seviyesi	AML * n = 18	ALL * n = 6	AA * n = 6
< 20.000 +	4/9 (% 44)	3/3 (% 100)	2/5 (% 40)
> 20.000	1/9 (% 11)	0/3 (% 0)	0/1 (% 0)

AML = Akut myeloblastik lösemi, ALL = Akut lenfoblastik lösemi
AA = Aplastik anemi.

- * Yatay olarak sırası ile $p = 0.29$, $p = 0.10$, $p = 0.99$ (Fisher exact test) Vertikal olarak her grup retinal hemoraji gelişiminin trombosit sayısının 20.000 üstünde veya altında olması ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.
- + $p = 0.2$ (chi-square test). İstatistiksel olarak trombosit seviyesi 20.000 altında iken retinal hemoraji oranının değişik tanı gruplarında değişip değişmediğine bakılmış, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

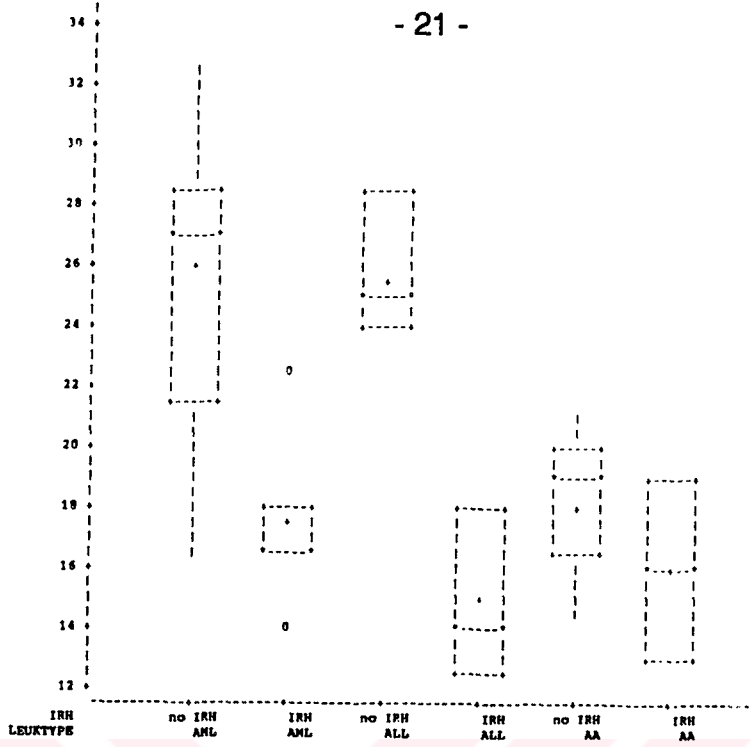
Tablo III'de görüldüğü gibi istatistiksel olarak retinal hemoraji gelişen gruplardaki trombosit seviyesinin 20.000'nin altında olması anlamlı bir fark oluşturmamıştır. Bu da istatistik analiz merkezi tarafından grup sayısındaki küçüklüğe bağlanmıştır. (AML, $p = 0.29$; ALL, $p = 0,10$; AA, $p = 0.99$)

Retinal hemoraji gelişiminin tanı grupları ile olan ilgisine chi-square testi ile horizontal olarak bakılmış, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. ($p = 0.2$)

Grafik I-II ve III'de box plots metodu ile retinal hemorajisi olan ve olmayan gruplar hematolojik parametrelerle (hematokrit, trombosit ve lökosit) ile karşılaştırılmıştır.

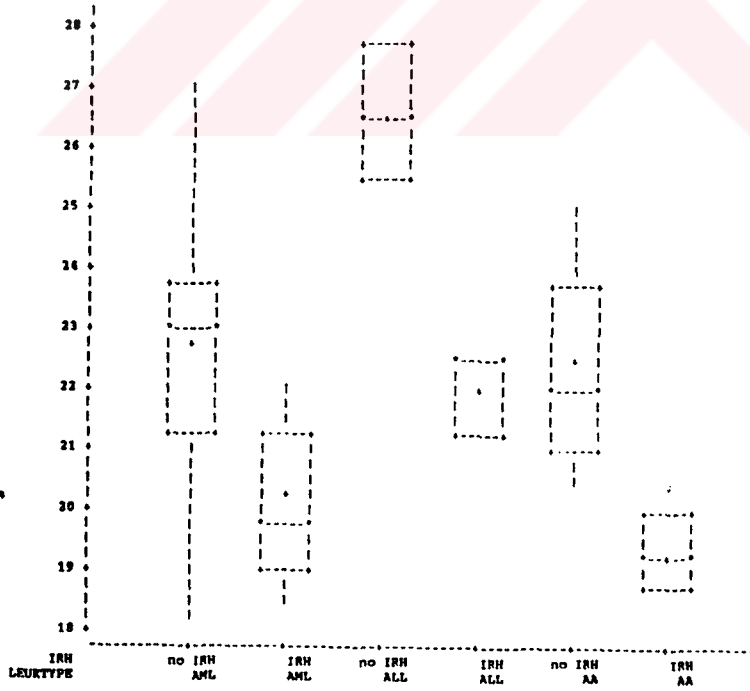
Variable-PLATELET

- 21 -

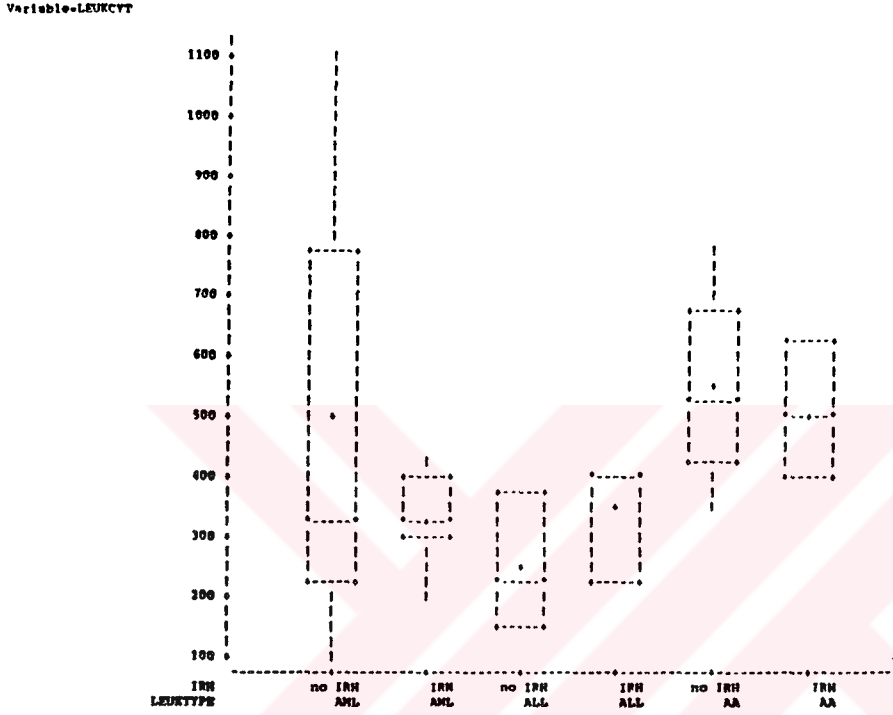


Grafik I. Trombosit seviyeleriyle tanı gruplarının box plots grafik ile karşılaştırılması.

Variable-HTC



Grafik II. Hematokrit seviyeleriyle tanı gruplarının box plots grafik ile karşılaştırılması.



Grafik III. Lökosit seviyelerinin tanı grupları ile box plots grafik ile karşılaştırılması.

Bu grafiklerde görüldüğü gibi retinal hemorajisi olan ve olmayan grupların trombosit ve hematokrit seviyelerinde fark olmasına karşılık, lökosit seviyelerinde anlamlı bir fark görülmemiştir.

TARTIŞMA

Lösemik retinopati bulguları ile hematolojik parametreler arasındaki ilişkinin halen tartışmalı olmasına rağmen, kemik iliği transplantasyonu öncesi ağır bir kemoradyoterapi alan hastalarda gelişen retinal hemorajileri hematolojik parametrelerle karşılaştırarak olaya değişik bir açıdan yaklaşmak istedik.

Radyasyon retinopatisi ilk defa 1933 yılında Stallard tarafından tanımlanmıştır. Atılmış pamuk (cotton-wool) manzarası, retinal hemorajiler, mikroanevrizmalar, lipid eksudaları, kapiller perfüze olmayan alanlar, makula ödemi, retina neovaskulizasyonu, vitre içi hemoraji, traksiyonel retina dekolmanı, optik atrofi, rubeosis iridis ve neovasküler glomom ile kendini gösterir. Bu değişikliklerin nedeni olarak radyasyonun retina vasküler endoteline ve perisitlere olan hasarı düşünülmektedir (31,32,33,34). Gragoudas ve arkadaşları 3000 cGy lık tek doz teleterapi almış maymun gözlerini incelemiş ve fokal endotel ile perisit kaybını göstermişlerdir (33).

Lopez ve arkadaşları 8 vakalık serilerinde, kemik iliği transplantasyonu sonrası göz bulgularını incelemişlerdir. Bu çalışmalarında hastalarının beşi hazırlık döneminde cytarabine hydrochloride ve 1200 cGy tüm vücut ışınlaması (TBI) almıştır ve en az transplantasyon sonrası 6 ay yaşayan hastaları incelemişlerdir. Sonuçta yüksek oranda okluzif mikrovasküler retinopati saptamışlar ve bunu da kemik iliği transplantasyon retinopatisi olarak isimlendirmişlerdir. Aslında tanımladıkları retinopati radyasyon retinopatisidir. Çünkü retinopati ortalama 11 ay sonra (7 ay - 25 ay) ortaya çıkmıştır ve retinopati görülen hastaların çoğu akut lenfoblastik lösemi tanısıyla daha önce yüksek doz kraniyal radyasyon (ortalama 1800-2400 cGy) almışlardır (35). Bizim tanımladığımız vakalar kemik iliği transplantasyonu sonrası çok erken dönemde gelişen retinal hemorajilerdir.

Nöral retina santral sinir sistemi gibi radyasyon hasarına karşı oldukça dirençlidir, fakat retinal vasküler yapı bu kadar dirençli değildir. Radyasyon sonrası genelde iç retinal tabakadaki kan damarları hasar görürken retinal fotoreseptörlere, nöral hücreler ve glial yapıya bir hasar söz konusu değildir. Hayvanlarda yapılan çalış-

malarda fotoreseptörlerin 10.000 cGy dozuna kadar radyorezistan oldukları gösterilmiştir (36).

Radyasyon retinopatisi intraoküler tümör, orbital tümör, sinüs ve hipofiz tümörlerinde radyasyon tedavisi sonrası gelişebilmektedir. Brown tarafından mikroanjyopatının genelde 6 ay sonrasında, bazen 3 yıl sonrasında bile görülebileceği bildirilmiştir (37, 43, 44).

Bizim çalışmamızda ise posterior retinanın maruz kaldığı en yüksek doz 1200 cGy idi. Sadece üç ALL'li hastada remisyon öncesi ortalama 12 ay öncesine dayanan kraniyal radyoterapi hikayesi vardı (ortalama doz 1800 - 2400 cGy). Retinal hemoraji gelişen 10 hastanın 7'si hazırlık döneminde 1200 cGy tüm vücut ışınlama almışlardı. Subhyaloid hemoraji gelişen 2 olgu tüm vücut ışınlamasına ilaveten kraniyal radyasyon hikayesi vermekteydi. Bu da radyasyonun erken dönemde de olsa diğer faktörler ile birlikte vasküler endotel ve perisitlere toksik etki gösterebileceğini desteklemektedir, doz arttıkça görülen retinopatinin ağırlık derecesinde artmaktadır.

Diğer bir çalışmada ise GVHH profilaksisi için kullanılan cyclosporin tedavisi altında multipl atılmış pamuk (cotton-wool) odakları ve retinal hemorajilerle karakterize okluzif mikrovasküler retinopati 3 hastalık bir seride bildirilmiştir. Fakat bu gruptaki hastalar cyclophosphamid ve 1000 cGy lık vücut ışınlaması dışında 2000-2400 cGy arasında; 3-10 ay öncesinde, remisyon indüksiyon tedavisi sırasında kraniyal radyasyon almış hastalardır. Retinopati 9-16 ay sonra gelişmiş ve retinopati primer olarak cyclosporin'e bağlanmıştır (38). Oysa bu çalışmada sunulan olgular radyasyon retinopatisine daha çok uymaktadır. Fakat ayrı bir çalışmada GVHH profilaksisinde kullanılan cyclosporin 8 hastada optik disk ödeminde neden olmuş ve tedavi kesilince ödemin kaybolduğu bildirilmiştir. Böylece cyclosporin'in nörolojik ve renal yan etkileri yanında optik disk ödeminde de neden olabileceği anlaşılmıştır (19, 39).

Radyasyonun retinal vasküler endotel ve perisitlerdeki DNA yapılarına etkisi değişik mekanizmalarla olmaktadır. Radyasyon, moleküler yapıdaki suyun radyolizis neticesi hidroksil iyonlarına ve serbest radikallere ayrılmasına neden olur. Bunun

neticesinde DNA'nın ana yapısında bulunan fosfat şekerleriyle hidroksil ionları ve serbest radikaller etkileşerek DNA dizisinin parçalanmasına yol açarlar (40). Bozulan yapıyı DNA polimerase enzimi tamir etmeye çalışır. Fakat hasta ek bir radyasyon dozu daha alırsa supra-additif etki nedeniyle DNA polimerase enziminin kapasitesi aşılar ve hücre ölümü (vasküler endotel ve perisit) gelişir (41). Buda bizim çalışmamızda görülen, kraniyal ve tüm vücut ışınlanması alan grupta ağır seyreden subhyaloid hemorajileri açıklamaktadır.

Retinal kapillerlerin iç yüzü devamlılık gösteren ve birbiri üstüne binmiş tight junction adı verilen bölgeleri içeren endotel hücreleri ile kaplıdır. Tight junction yerlerinde hücreler arası mesafe tamamen kapalıdır ve geçirgen olmayan retina-kan bariyerini bu yapılar oluşturur. Buna karşılık koriokapillariste endotel hücreleri arasında yaklaşık 0.2μ çaplı porlar bulunur ve buralardan hidrofilik materyaller geçebilmektedir. Retinal kapillerler tamamen hücre ve hidrofilik materyal geçirmezdir. Sadece respiratuvar gazlar endotel hücrelerinin lipid membranını geçebilir, buda membrana bağlı pinositotik vesiküler transport ile olmaktadır; endotelin içerdiği yüksek konsantrasyondaki alkalin fosfataz transport sistemi olduğunu desteklemektedir. Kan-retina bariyerine benzer bir bariyerde retina pigment epiteli seviyesinde vardır. Retina pigment epiteli plasma membranları arasında tight junction, zonula okkludens ve desmosomal komponentlerde gösterilmiştir (10, 28, 42).

Çalışmamızda KİT'na hazırlık döneminde kullanılan cyclophosphamid ve busulfan alkile edici kemoterapötik ajanlardır. Bunlar nitrojen mustard türevleridir. Taşıdıkları pozitif yüklü gruplar (ethylenimonium) DNA dizisindeki negatif yüklü guanine ile bağlanırlar ve guaninin thymidine ile eşleşmesine neden olurlar. Yanlış kodlama ve komşu DNA ilede bağlanma neticesinde mitoz kesintiye uğrar ve hücre ölümü gerçekleşir (retinal vasküler endotel ve perisit). Hücre ölümü siklus spesifik değildir, RNA hasarı ve protein hasarınada neden olabilirler (24, 25, 27, 28).

Görüldüğü gibi hazırlık radyokemoterapisinde kullanılan ajanlar retinal vasküler endotele ve perisitlere toksik etki gösterebilmektedir. Bizim çalışma grubundaki olguların çoğunda bunların yanında anemi ve trombositopenide bulunmuştur.

Rubenstein ve arkadaşları lösemik hastalarda anemi ve trombositopeninin birlikte bulunduğu durumlarda retinal hemorajiler saptamışlardır. Ayrıca ciltteki hemorajilerin trombositopeni ile birlikte travma sonucu gelişebileceğini, bunun için aneminin bulunmasına gerek olmadığını bildirmişlerdir (45). Duane ve arkadaşları beyaz merkezli hemorajilerin kapiller rüptürü sonucu trombositler tarafından oluşturulan fibrin ve trombosit hemostatik tıkaç ile oluştuğunu bildirmişlerdir, daha sonra otopsi çalışmasında bunların lökosit agregasyonu olduklarını tespit etmişlerdir (46). Bonev ve Fernandez, hematokrit seviyesinin hemorajideki rolünü araştırıp şu sonuca varmışlardır. Düşük hematokrit seviyesi diğer parametrelere bağlı olmaksızın kanama zamanını uzatabilmektedir. Burada birinci mekanizma, eritrositlerin fiziksel olarak trombositleri endotel hücrelerine doğru iterek daha iyi interaksiyon ve adezyon sağlamalarıdır. İkincisi, eritrositlerin damar bütünlüğü bozulduğunda adenosine diphosphate bırakarak trombositleri aktive etmeleridir (47).

Bütün bu bilgilerin ışığı altında kemik iliği transplantasyonu sonrasında görülen retinal hemorajilerin esas nedeninin trombositopeni olduğunu ve aneminin patogenezi de rol oynayabileceğini saptadık. Ayrıca lökosit seviyelerinin çok düşük olduğu sırada bile beyaz merkezli hemorajilerin görülebileceğini gösterdik. Retinal hemorajilerin patogenezi de, hazırlık sırasında uygulanan kemoradyoterapinin de büyük payı olduğunu farmatokinetiklerini açıklayarak belirttik.

Sonuç olarak kemik iliği transplantasyonu amacıyla kemik iliği aplazisi sağlanmaya çalışıldığı dönemde görülen retinal hemorajilerin etyopatogenezi de birçok faktör yer almaktadır. Bunlar trombositopeni, anemi, kemoradyoterapinin retinal vasküler endotele ve perisitlere olan toksik etkisi olarak özetlenebilir. Bu faktörler birbirlerini tamamlayıcı olarak işlev görmektedirler.

SONUÇLAR

1. Kemik iliği transplantasyonunun tedavi şekli olarak uygulanmaya başlamasıyla birlikte göze ait komplikasyonlar sıkça görülmeye başlamıştır. Henüz klasik tıp kitaplarına girmemiş bu konu oftalmologlar açısından önem taşımaktadır. En sık görülen transplantasyon sonrası göze ait komplikasyonlardan biride retinal hemorajilerdir.
2. Kemik iliği transplantasyonu amacıyla kemik iliği aplazik hale getirilmiş hastalarda, transplantasyon sonrası retinal hemoraji geliştiğinde bunların ortalama hematokrit ve trombosit seviyeleri hemoraji gelişmeyenlere oranla düşük bulunmuştur.
3. Kemik iliği transplantasyonuna hazırlık sırasında uygulanan tüm vücut ışınlamasının retinal hemoraji gelişimine az da olsa bir payı olabileceği, fakat hikayelerinde kraniyal ışınlama olan hastalarda kümülatif radyasyon etkisi yarattığından retinal hemoraji riskini artırdığı görülmüştür.
4. Genelde trombosit seviyesi 20.000 nin altında olduğunda birlikte anemide mevcutsa retinal hemoraji gelişme riski artmaktadır.
5. Gelişen retinal hemorajilerin nedeni kemik iliği transplantasyonu değil, hazırlık amacıyla yaratılan kemik iliği aplazisidir.
6. Görülen retinal hemorajiler radyasyon retinopatisinden ayrı bir klinik tablodur.
7. Kemik iliği transplantasyonu sonrası görülen retinal hemorajilerin etyopatogenezinde; kemoradyoterapinin toksik etkisi, trombositopeni ve anemi birlikte rol oynamaktadır.

ÖZET

Bu çalışma, kemik iliği transplantasyonu uygulanacak 30 hastada prospektif olarak transplantasyon sonrası gelişebilecek retinal hemorajilerin etyopatogenezine açıklık getirmek amacıyla yapılmıştır. Olguların tümü transplantasyon öncesi ve sonrası incelenmiş, aldıkları kemoradyoterapi türleri ve hematolojik parametreleri kaydedilmiştir.

Transplantasyon sonrası retinal hemoraji gelişen AML, ALL ve AA'li grupların hematokrit ve trombosit sayıları ortalamaları, retinal hemoraji gelişmeyen grupların ortalamalarına göre düşük bulunmuştur. Bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir ($0.001 < p < 0.05$).

Kemik iliği transplantasyonuna hazırlık sırasında uygulanan tüm vücut ışınlamasının kraniyal ışınlanma hikayesine sahip ALL'li hastalarda kümülatif radyasyon etkisi yaratarak retinal hemoraji riskini arttırabileceği gözlenmiştir. Trombosit seviyesi 20.000'nin altında olan olgularda birlikte anemide bulunduğu zaman retinal hemoraji görülme oranının arttırdığı saptanmıştır.

Kemik iliği transplantasyonu için kemik iliği aplazisi sağlanmaya çalışıldığı dönemde görülen retinal hemorajilerin etyopatogenezinde; trombositopeni ve aneminin rol oynadığı, ayrıca kemoradyoterapinin de retinal vasküler endotel ve perisitlere olan toksik etkisi ile hemoraji riskini arttırdığı sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Duke-Elder S. Blood diseases. In: Duke-Elder S. (Ed). Diseases of the Retina. St. Louis, The C.V.Mosby Company, 1967: 374-393.
2. Santos G.W, Tutschka PJ, Brookmeyer R, et.al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. N Eng J Med 1983; 309: 1347-1353.
3. Thomas E.D, Storb R, Cliff R.A., et.al., Bone marrow transplantation (two parts). N Eng J Med 1975; 292: 832-902.
4. Akođlu T., Bayık M., Fıratlı T., Kemik iliği transplantasyon Protokolü. Istanbul, Marmara Üniversitesi İç Hastalıkları Kliniđi 1990: 1-73.
5. Bloch R., Hematologic Disorders. In: Tasman W. (Ed). Duane's Clinical Ophthalmology. Philadelphia, JB Lippincott Company, 1990: 1-13.
6. Weinstein HJ. The acute leukemias. In: Wyngaarden J, Smith L. (Eds). Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia, WB Saunders Company, 1985; 986-992.
7. Reese B.A. Tumors of the Eye, Third Edition. Maryland, Medical Department Harper & Row Publishers, 1976: 388-397.
8. Kincaid M.C., Green R.W. Ocular and orbital involvement in leukemia. Survey Ophthalmol 1983; 27: 211-232.
9. Rosenthal A.R. Ocular manifestations of leukemia. Ophthalmology 1983; 90: 899-905.
10. Schachat A.P, Jabs D.A, Graham M, Green R.W, Saral R. Leukemic iris infiltration. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1988; 25: 135-138.

11. Hoover D, Smith L, Turner S, Gelber R, Sallan S. Ophthalmic evaluation of survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Ophthalmology* 1988; 95: 151-155.
12. Schachat AP, Markowitz J, Guyer D, Burke P, Graham M. Ophthalmic manifestations of leukemia. *Arch Ophthalmol* 1988; 107: 697-700.
13. Freedman A, Nadler L. Bone marrow transplantation in low-grade non-hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant Rev* 1992; 2: 40-48.
14. Storb R, Deeg J, Whitehead J, Appelbaum F, et.al., Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute GVHD after marrow transplantation for leukemia. *N Eng J Med.* 1986; 314: 729-735.
15. Rudolf MF, Kenneth RK, Tutschka P, Saral R, Green RW, Santos G. Ocular manifestations of Graft-vs-Host Disease. *Ophthalmology* 1983; 90: 4-13.
16. Storb R. Bone marrow transplantation. In: Wyngaarden J, Smith L. (Eds). *Cecil Textbook of Medicine*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1985: 1025-1035.
17. Lawrence W, Jabs DA, Tutschka P, Green RW, Santos G. The eye in bone marrow transplantation (I). *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 560-584.
18. Cogan GD. Immunosuppression and eye disease. *Am J Ophthalmol* 1977; 83: 777-787.
19. Sarkies NJ, Blach RK. Ocular disease in immunosuppressed patients. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1985; 104: 243-247.
20. Coskuncan MN, Jabs DA, Dunn JP, Green RW. Vitreoretinal complications after bone marrow transplantation. *Arch Ophthalmol* 1993 (in press).

21. Jabs DA, Lawrence WH, Green RW, Tutschka P, Santos G, Beschorner W. The eye in bone marrow transplantation (II). Arch Ophthalmol 1983; 101: 585-590.
22. Jabs DA, Wingard J, Green RW, Farmer E, Vogelsang G, Saral R. The eye in bone marrow transplantation (III). Arch Ophthalmol 1989; 107: 1343-1348.
23. Jack M, Hicks JD. Ocular complications in high-dose chemoradiotherapy and marrow transplantation. Ann Ophthalmol 1981; 13: 709-711.
24. Imperia PS, Lazarus HM, Las JH. Ocular complications of systemic cancer chemotherapy. Survey Ophthalmol 1989; 34: 209-227.
25. Hemady R, Tauber J, Foster S. Immunosuppressive drugs in immune and inflammatory ocular disease. Survey Ophthalmol 1991; 35: 369-381.
26. Avery R, Jabs DA, Wingard J, Vogelsang G, Saral R, Santos G. Optic disc edema after bone marrow transplantation. Ophthalmology 1991; 98: 1294-1301.
27. Grant MW. Toxicology of the eye. Springfield, Charles C. Thomas Publisher 1986: pp. 161-299.
28. Havener WH. Ocular Pharmacology. St Louis, CV Mosby, 1983: pp 236-243.
29. Livesey SJ, Holmes A, Whittaker JA. Ocular complications of bone marrow transplantation. Eye 1989; 3: 271-276.
30. Colton T. Sequential Analysis. In: Colton T (Ed). Statistics in Medicine. Boston, Little Brown and Company 1974: 229-253.

31. Cogan DG. Disseminated intravascular coagulopathy and related vasculopathies. In: Ryan SJ (Ed). Retina. St Louis, CV Mosby 1989: pp 497-508.
32. Hayreh SS. Post-radiation retinopathy: A fluorescence fundus angiographic study. Br J Ophthalmol 1970; 54: 705-714.
33. Gragoudas ES, Zakov NZ, Albert D. Long-term observations of proton-irradiated monkey eyes. Arch Ophthalmol 1979; 97: 2184-2191.
34. Irvine DA, Alvarado J, Wara W, Morris M. Radiation retinopathy. Trans Am Ophthalmol Soc 1981; 103: 790-797.
35. Lopez FP, Sternberg P, Dabbs C, Vogler WR, Kalin N. Bone marrow transplant retinopathy. Am J Ophthalmol 1991; 112: 635-646.
36. Elmassri A. Radiation chorioretinopathy. Br J Ophthalmol 1986; 70: 326-329.
37. Brown GC, Shields JA, Sanborn G, Augsburger J, Schatz NJ. Radiation retinopathy. Ophthalmology 1982; 89: 1494-1501.
38. Gloor B, Gratwohl A, Hahn H, Kretzschmar S, Robert Y, Speck B, Daicker B. Multiple cotton-wool spots following bone marrow transplantation for acute lymphatic leukemia. Br J ophthalmol 1985; 69: 320-325.
39. Sander J, Sullivan K, Witherspoon R, et.al. Long-term effects and quality of life in children and adults after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 4 (suppl.) 1989: 27.
40. Hiss EA, Preston RJ. The effect of cytosine arabinoside on the frequency of single-strand breaks in DNA of mammalian cells following irradiation or Chemical treatment. Biochim. Biophys Acta 1977; 478-491.

41. Frankenberg D, Frankenberg-Schwager M. Interpretation of the shoulder of the dose-response curves with immediate plating in terms of repair of potentially lethal lesions during a restricted time period. *Int J Radiat Biol* 1981; 39: 617-624.
42. Dollery C, Henkind P. Autoregulation in the retinal vascular bed. In: Wise G. (Ed): *The retinal circulation*. New York, Harper & Row Publishers 1971: pp 108-115.
43. Kinyoun JL, Chitturn ME, Wells CG. Photocoagulation treatment of radiation retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1988; 105: 470-478.
44. Chaudhuri PR, Austin DJ, Rosenthal AR. Treatment of radiation retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1981; 65: 623-625.
45. Rubenstein RA, Yanoff M, Albert DM. Thrombocytopenia, anemia and retinal hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 1968; 65: 435-439.
46. Duane TD, Osher RH, Green RW. White-centered hemorrhages; their significance. *Ophthalmology* 1980; 87: 66-69.
47. Boneu B, Fernandez F. The role of the hematocrit in bleeding. *Transfusion Med Rev* 1987; 1: 182-187.

EK-I.

n	Yaş Cinsiyet	Teşhis	KİT hazırlık rejimi	KİT sonrası trombosit	Hemoraji tipi ve yeri	
1	16 E	AML	Busulfan-cyclophosphamide	16.600	Mürekkep lekesi	Z1
2	13 E	AA	Cyclophosphamide-TBI	19.028		
3	24 E	AML	Busulfan-cyclophosphamide	26.584		
4	24 E	AA	Cyclophosphamide-TBI	28.500		
5	18 E	ALL	Cyclophosphamide-TBI	18.657		
6	27 E	AA	Cyclophosphamide-TBI	12.800	Mum alevi	Z2
7	31 E	AML	Busulfan-cyclophosphamide	29.750		
8	33 E	AML	Cyclophosphamide-TBI	18.243	Mürekkep lekesi Mikroanevrizma	Z1-2
9	29 K	AML	Cyclophosphamide-TBI	21.586		
10	13 K	ALL	Cyclophosphamide-TBI	24.820		
11	34 E	AML	Busulfan-cyclophosphamide	19.246		
12	20 K	ALL	Cyclophosphamide-TBI	14.050	Subhyaloid	Z1-2
13	40 E	AML	Busulfan-cyclophosphamide	27.000		
14	14 E	AML	Busulfan-cyclophosphamide	22.475	Mikroanevrizma Beyaz Merkezli	Z1
15	30 E	AML	Busulfan-cyclophosphamide	28.500		
16	18 E	AML	Busulfan-cyclophosphamide	26.500		
17	24 E	AA	Cyclophosphamide-TBI	21.000		
18	36 K	AML	Busulfan-cyclophosphamide	13.920	Mum alevi- mikroanevrizma	Z2
19	22 K	AML	Busulfan-cyclophosphamide	32.500		
20	33 K	AML	Busulfan-cyclophosphamide	27.000		
21	19 E	ALL	Cyclophosphamide-TBI	12.680	Subhyaloid- beyaz merkezli	Z1-2
22	19 K	ALL	Cyclophosphamide-TBI	17.892	Mürekkep lekesi	Z1-2
23	19 E	AML	Busulfan-cyclophosphamide	16.500		
24	21 E	AA	Cyclophosphamide-TBI	14.256		
25	33 K	AML	Busulfan-cyclophosphamide	16.549	Mum alevi - mikroanevrizma	Z2
26	27 E	AML	Busulfan-cyclophosphamide	21.580		
27	34 E	ALL	Cyclophosphamide-TBI	23.850		
28	45 K	AA	Cyclophosphamide-TBI	18.862	Subhyaloid	Z1-2
29	25 E	AML	Busulfan-cyclophosphamide	32.060		
30	29 K	AML	Cyclophosphamide-TBI	28.450		

AML: Akut myeloblastik lösemi

ALL: Akut lenfoblastik lösemi

AA: Aplastik anemi

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**