



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**FLOROKİNOLON GRUBU İLAÇ KULLANAN HASTALARDA
RETİNA PİGMENT EPİTEL TABAKASINDAKİ
DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENEREK MAKÜLA
DEJENERASYONU PATOGENEZİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. ALEV ÖZÇELİK KÖSE

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2016



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**FLOROKİNOLON GRUBU İLAÇ KULLANAN HASTALARDA
RETİNA PİGMENT EPİTEL TABAKASINDAKİ
DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENEREK MAKÜLA
DEJENERASYONU PATOGENEZİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. ALEV ÖZÇELİK KÖSE

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. OSMAN ÇEKİÇ

İSTANBUL 2016

ÖNSÖZ

Tezim ile ilgili bana yol gösteren, destek veren, kıymetli bilgilerini paylaşan değerli hocam ve tez danışmanım **Prof. Dr. Osman Çekiç**'e teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim.

Hastaların yönlendirilmesinde katkıları olan **Prof. Dr. Zekaver Odabaşı** ve **Doç. Dr. Cevdet Kaya**'ya değerli emekleri için teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi süresince değerli bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıda bulunan **Prof. Dr. Haluk Kazokoğlu, Prof. Dr. Ayşe Ebru Toker, Prof. Dr. Ahmet Temel, Prof. Dr. Özlem Şahin, Yard. Doç. Dr. Eren Çerman, Yard. Doç. Dr. Muhsin Eraslan ve Uzm. Dr. Hande Çeliker**'e ve uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım sevgili arkadaşlarıma, özellikle hasta yönlendirilmesinde yardımcı olan sevgili asistan arkadaşım Dr. Mehmet Kazım Asutay'a, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen bölümümüzün tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Beni yetiştiren ve bugünlere gelmemi sağlayan, emeklerini ve fedakarlıklarını hiçbir zaman esirgemeyen canım aileme, tezimin istatistiksel analizinde değerli zamanını ayıran ve yazımda yardımını esirgemeyen, beni her zaman destekleyen ve hayatıma anlam katan sevgili eşim Cihan'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Alev Özçelik Köse

İstanbul 2016

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ix
SUMMARY.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Retina Yapısı ve Anatomi	3
2.1.1. Retina Tabakaları.....	3
2.1.2. Retina Pigment Epiteli.....	5
2.1.3. Retinanın Topografik Anatomisi	7
2.2. İlaçlara Bağlı Retinotoksisite	8
2.2.1. Retinal Lezyonların Sınıflandırılması.....	9
2.2.2. Retina ve Retina Pigment Hasarı Yapan İlaçlar	11
2.3. Florokinolonlar	16
2.3.1. Yapı ve Etki Mekanizması.....	16
2.3.2. Etki Spektrumu	18
2.3.3. Klinik Kullanım.....	19
2.3.4. Yan Etkiler.....	19
2.3.5. Florokinolon Kullanımı ve Oküler Toksisite.....	20
2.4. Retina ve Retina Pigment Epitelini Değerlendiren Testler	23
2.4.1. Fotostres Testi.....	23
2.4.2. Renkli Görmenin Değerlendirilmesi.....	24
2.4.3. Kontrast Duyarlılık Değerlendirilmesi	24
2.4.4. Bilgisayarlı Görme Alanı.....	25
2.4.5. Optik Koherens Tomografi.....	26
2.4.5.1. Enhanced Dept Imaging (EDI) OKT	27
2.4.5.2. Optik Koherens Tomografide Ganglion Hücre Kalınlığı	28
2.4.6. Fundus Otofloresans Görüntülemesi	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. Hasta Seçimi	31
3.2. Hastaların Klinik Değerlendirilmeleri	32
3.3. Renkli Görme Muayenesi.....	32
3.4. Pelli Robson Kontrast Duyarlılık Testi	33
3.5. Fotostres İyileşme Zamanı Değerlendirilmesi.....	33

3.6. Renkli Fundus ve FOF Görüntülemesi.....	34
3.7. 10/2 Görme Alanı Testi	34
3.8. Optik Koherens Tomografi.....	35
3.8.1. Optik Koherens Tomografi ile Santral Maküla Kalınlığının Ölçümü	35
3.8.2. Optik Koherens Tomografi ile Subfoveal Koroid Kalınlığının Ölçümü	36
3.8.3. Optik Koherens Tomografi ile Gangliyon Hücre Kalınlığının Ölçümü	36
3.9. İstatistiksel Analiz	37
4. BULGULAR	38
4.1. Klinik Bulgular	38
4.2. Göz Muayene Bulguları	39
4.3. Optik Koherens Tomografi Bulguları	41
4.3.1. Ganglion Hücre Kalınlığı Bulguları	41
4.4. Bilgisayarlı Görme Alanı Bulguları	42
4.5. FOF Bulguları.....	43
4.6. Kontrol Grubu ile Çalışma Grubunun Tüm Parametrelerinin Karşılaştırılması ...	43
4.7. Kontrol Grubu ve Çalışma Grubundaki Hastaların Sağ-Sol Göz Tüm Parametrelerinin Karşılaştırılması	45
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR	51
7. KAYNAKLAR.....	52

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Retina Dejenerasyonu Yapan Sistemik İlaçlar	10
Tablo 2.	Kinolonların Sınıflandırılması.....	18
Tablo 3.	Gruplarda Temel Epidemiyolojik Özellikleri.....	38
Tablo 4.	Hastaların Geçirdikleri Enfeksiyonlar ve Tedavi Bilgileri.....	39
Tablo 5.	Çalışma Grubunda Görme Keskinliği (LogMAR) ve Göz İçi Basınç Değerleri Kıyaslaması	40
Tablo 6.	Çalışma Grubunda Fotostres İyileşme Zamanı, Kontrast Duyarlılık ve Renkli Görme Ölçümleri Kıyaslaması	40
Tablo 7.	Çalışma Grubunda Santral Maküla Kalınlığı ve Subfoveal Koroid Kalınlığı Değerleri Kıyaslaması	41
Tablo 8.	Çalışma Grubunda Gangliyon Hücre Kalınlığı Parametreleri Kıyaslaması.....	42
Tablo 9.	Çalışma Grubunda Ortalama Deviasyon ve Patern Standart Deviasyon Değerleri Kıyaslaması	42
Tablo 10.	Kontrol Grubu ile Çalışma Grubu Arasında Tüm Parametrelerin Karşılaştırılması.....	44
Tablo 11.	Kontrol Grubu ile Çalışma Grubunda Tüm Parametrelerin Sağ-Sol Göz İçin Kıyaslaması	45

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Retina Tabakaları	4
Şekil 2.	Retina Pigment Epitelinin Yapısı	6
Şekil 3.	Normal Maküla.....	7
Şekil 4.	Kinolon.....	17
Şekil 5.	Siprofloksasin.....	17
Şekil 6.	Moksifloksasin	17
Şekil 7.	UVA-Florokinolon Etkileşiminin Oluşturduğu Fototoksik Etkiyi Gösteren Şema.....	21
Şekil 8.	Tapetal reflektivite artışı ve retinal damarlarda atenüasyon	22
Şekil 9.	Tapetal fundusun her yerinde küf-altın renkli spotlar ve non-tapetal fundusta pigmenter değişiklikler.....	22
Şekil 10.	Histolojik incelemede primer olarak dış nükleer ve fotoreseptör tabakasının etkilendiği diffüz retinal dejenerasyon alanları	22
Şekil 11.	Normal bir insan gözünün spektral-zeminli optik koherens tomografi imajı	27
Şekil 12.	Normal bir insan gözünün FOF imajı.....	30
Şekil 13.	İshihara Testi	32
Şekil 14.	Pelli Robson Kontrast Duyarlılık Kartı	33
Şekil 15.	Kontrol Grubunda A.T. İsimli Hastanın Renkli Fundus ve FOF Görüntülemesi .	34
Şekil 16.	OKT'de SMK için Kullanılan EMM5 Programı Görüntüsü	35
Şekil 17.	EDI OKT ile Merkez ile Temporal ve Nazalden Subfoveal Koroid Kalınlığı Ölçümü.....	36
Şekil 18.	OKT'de GHK için Kullanılan GCC Programı Görüntüsü.....	37
Şekil 19.	Bir Olgunun FOF Görüntülemesi.....	43

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

µm	: Mikrometre
AVD	: Arka vitreus dekolmanı
AON	: Anterior optik nöropati
ApoA1	: Apolipoprotein A1
A2E	: N -retinylidene- N -retinyethanol-amine
BCNU	: Karmustin
BDGF	: Beyin-kaynaklı büyüme faktörü
BHT	: Butil hidroksi tolue
BMI	: Vücut kütle indeksi
CNTF	: Siliyer nörotrofik faktör
COOH	: Karboksil
CSF	: Koloni stimüle edici faktör
EDGK	: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
EDI	: Enhanced dept imaging
EOG	: Elektrookülogram
ERG	: Elektoretinogram
F	: Flor
FACT	: Functional Acuity Contrast Test
FFA	: Fundus flöresein anjiografi
FOF	: Fundus otofloresansı
FVK	: Fokal volüm kaybı
GA	: Görme alanı
GCC	: Ganglion cell complex
GHK	: Ganglion hücre kalınlığı
GİB	: Göz içi basıncı
GVK	: Global volüm kaybı
H2O2	: Hidrojen peroksit
IGF-I	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-I

İYE	: İdrar yolu enfeksiyonları
kg	: Kilogram
KMÖ	: Kistoid maküla ödemi
LEDGF	: Lens epiteli-kaynaklı büyüme faktörü
LogMAR	: Logarithm of the angle of minimal resolution
MD	: Ortalama deviasyon
mg	: Miligram
N	: Azot
N-CAM	: Nöral hücre adezyon molekülü
NGF	: Sinir büyüme faktörü
NP-207	: Piperidylchlorophenothiazinehydrochloride
NSR	: Nörosensoryal retina
NT-3	: Nörotropin-3
O	: Oksijen
OKT	: Optik Koherens Tomografi
Ort	: Ortalama
PDGF	: Platelet-kaynaklı büyüme faktörü
PEDF	: Pigment epiteli kaynaklı faktör
PON	: Posterior optik nöropati
PSD	: Patern standart deviasyon
RPE	: Retina Pigment Epiteli
SD	: Spektral Domain
SFKK	: Subfoveal koroid kalınlığı
SITA	: Swedish interactive threshold algorithm
SMK	: Santral maküla kalınlığı
SPSS	: Statistical Package For Social Sciences For Windows
SSI	: Signal Strength Index
TBP	: N-t-butyl- α -fenil-nitron
TGF- β	: Dönüştürücü büyüme faktörü β

TIMP	: Matriks metalloproteaz doku inhibitörleri
TMP	: 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidon hidroklorid
UHR-OCT	: İleri derecede yüksek çözünürlüklü OKT

ÖZET

Florokinolon Grubu İlaç Kullanan Hastalarda Retina Pigment Epitel Tabakasındaki Değişikliklerin İncelenerek Maküla Dejenerasyonu Patogenezinin Araştırılması

Amaç: Florokinolon grubu antibiyotiklerin hayvan modellerinde fototoksik etkiye bağlı olarak retina dejenerasyonu yaptığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, insanlarda oral florokinolon kullanımının retina üzerine etkisini klinik olarak araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve çeşitli enfeksiyonlar nedeniyle oral florokinolon tedavisi (siprofloksasin, moksifloksasin, levofloksasin) başlanan çalışma grubu ve Göz Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve herhangi bir ilaç kullanmayan sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu olmak üzere toplam 126 birey çalışmaya katıldı. Çalışma grubuna 76 hasta, kontrol grubuna 50 hasta dahil edildi. Tüm katılımcıların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve biomikroskopik muayeneleri, göz içi basınçları ölçümü, fundus muayeneleri, fotostres testleri ile renkli görme ve kontrast duyarlılık muayeneleri yapıldı. Optik koherens tomografide santral maküla kalınlığı, subfoveal koroid kalınlığı, gangliyon hücre kalınlığı değerlerine ve 10/2 bilgisayarlı görme alanı ile skotom oluşup oluşmadığına bakıldı. Fundus renkli foto ve fundus otofloresans görüntülemeleri çekildi. Çalışma grubundaki hastalar tedavi öncesi, tedavinin 1. haftası ve tedavinin 1. ayında değerlendirildi. Grup içi ve gruplar arası farklar istatistiksel olarak analiz edildi. Anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışma grubunun 37'si kadın ve 39'u erkek; kontrol grubunun ise 26'sı kadın, 24'ü erkek idi ($p = 0.51$). Çalışma grubunun yaş ortalaması 49.8 ± 11.3 yıl iken kontrol grubununki 48.9 ± 11.2 yıldır ($p = 0.70$). Çalışma grubunda tedavi öncesi, tedavinin 1. haftası ve 1. ayında görme keskinliği, göz içi basıncı, fotostres iyileşme zamanı, Ishihara testinde okunan kart sayısı, kontrast duyarlılık ölçümü, santral maküla kalınlığı, subfoveal koroid kalınlığı, ortalama gangliyon hücre kalınlığı, süperior gangliyon hücre kalınlığı, inferior gangliyon hücre kalınlığı, fokal volüm kaybı, global volüm kaybı, ortalama deviasyon ve patern standart deviasyon değerlerinin karşılaştırılmasında herhangi bir istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$, herbir parametre karşılaştırması için). Ayrıca çalışma grubunda tedavi öncesi, tedavinin 1. haftası ve 1. ayı arasında fundus renkli foto ve fundus otofloresans görüntülemelerinde herhangi bir değişiklik izlenmedi. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında da tüm parametrelerin karşılaştırılmasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$, herbir parametre karşılaştırması için).

Sonuç: Bu alışma, bir n çalışma olup insanlarda oral florokinolon kullanımına bağlı retina dejenerasyonu oluşumunu inceleyen ilk prospektif klinik alışmadır. Bu alışmada, alışma süresi içinde, oral florokinolonlara bağlı retina dejenerasyonu gelişimi saptanamamıştır.

Anahtar Kelimeler: florokinolon, fototoksisite, oral, retina dejenerasyonu

SUMMARY

Exploration of fluoroquinolone-induced retinal pigment epithelium layer changes on pathogenesis of macular degeneration

Purpose: Fluoroquinolone toxicity studies in animals (cats, rabbits and mice) showed that retinal degenerations appear clinically related to phototoxicity. The aim of this study was to evaluate the association between the administration of oral fluoroquinolone and the onset of retinal degeneration at human.

Material and Methods: This study included patients that received oral fluoroquinolone treatment (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin) for variable systemic diseases diagnosed by the Department of Urology and Infectious Diseases (study group, n=76), and age and sex matched otherwise healthy subjects (control group, n=50). All the subjects underwent a detailed ophthalmologic examination including tests for visual acuity, intraocular pressures, color vision, photostress recovery time and contrast sensitivity measurements, central foveal thickness, subfoveal choroidal thickness, ganglion cell complex thickness and 10/2 Humphrey visual field test. Color fundus and fundus autofluorescence photographs were also obtained. Examinations and tests were repeated at 1st week and 1st month in the study group. Inter-group and intra-group differences were compared. Statistical significance was set to $p < 0.05$.

Results: Overall 37 of female and 39 of male cases in the treatment group and 26 of female and 24 of male in the control group were involved ($p = 0.51$). Mean age of the patients were 49.8 ± 11.3 years in treatment group and 48.9 ± 11.2 years in control group ($p = 0.70$). There was no statistically significant difference among visual acuity, intraocular pressure, photostress recovery time, color vision, contrast sensitivity measurements, central foveal thickness, subfoveal choroidal thickness, average ganglion cell complex thickness, superior ganglion cell complex thickness, inferior ganglion cell complex thickness, focal loss volume, global loss volume, mean deviation, pattern standard deviation values in treatment group at baseline, 1st week and 1st month ($p > 0.05$, for the comparison of each parameters). Neither was there any change among color fundus and fundus autofluorescence photographs obtained at baseline, 1st week and 1st month in treatment group. There was no statistically significant difference between study and control groups for all parameters ($p > 0.05$, for the comparison of each parameter).

Conclusion: This study is the first prospective clinical study that evaluated the association

between the administration of oral fluoroquinolone and the onset of retinal degeneration. Preliminary results of this study showed that use of oral fluoroquinolone had no impact on retinal degeneration at acute phase.

Key Words: fluoroquinolone, oral, phototoxicity, retinal degeneration.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik olarak kullanılan birçok ilaç retinada toksisiteye sebep olabilmektedir. Bununla birlikte ilaca bağlı toksik makülopati nadir görülmektedir.

Farklı ilaçlar, farklı mekanizmalar ile direkt olarak veya substrata dönüşerek toksik etkilerini gösterirler. Patogeneizde üzerinde durulan mekanizmalar, hedef hücrede etkilenen metabolik veya enzimatik fonksiyonlar, iskemi, retina pigment epitelindeki (RPE) çeşitli biyokimyasal anormallikler ve oksidasyon ile immün-allerjik reaksiyonlardır (1).

Son zamanlarda ciltte fotosensitivite etkisi bilinen florokinolon türevi ilaçların retina dejenerasyonundaki etkileri gündeme gelmiştir.

Florokinolonlar, hem gram (-) hem de gram (+) bakterilere etkili geniş spektrumlu antibiyotiklerdir ve hastane enfeksiyonları gibi ciddi enfeksiyonlar dahil birçok hastalığın tedavisinde sıkça kullanılmaktadırlar.

Florokinolonlar, geniş etki spektrumları, güçlü antibakteriyel aktiviteleri, iyi oral biyoyararlanım da dahil olumlu farmakokinetik özellikleri ve diğer birçok antibiyotiğe direnç gelişimi problemi nedeniyle klinik anlamda büyük önem kazanmışlardır (2, 3).

Genellikle iyi tolere edilebilen ilaçlardır ancak %3-8 oranında yan etkileri mevcuttur. Fotosensitivite nadir görülen bir yan etkisidir ve çoğunlukla fototoksik reaksiyonlara bağlı olarak ilaç alımından birkaç saat sonra ultraviyole-A (UVA) maruziyeti sonucu gelişir.

Güneş ışınlarına maruz kalmak (en çok UVA), fotoaktif etkisi bilinen herhangi bir ilaç kullanımında fototoksisiteye yol açabilmektedir. Fototoksik etki sonucu hidrojen peroksit (H₂O₂), süperoksit ve hidroksil radikalleri oluşur. Bu radikaller proteinler ve DNA'ya saldırarak oksitlerler ve hasar meydana getirirler.

Florokinolonlara bağlı fototoksik etki sonucu oluşan retina dejenerasyonunda tetiği çekenin fotoreseptörlerin iç segmentindeki mitokondrinin dağılması olduğu gösterilmiştir. Hasarlı mitokondriden reaktif oksijen radikalleri ve Sitokrom-c salınır ve kaspazların aktivasyonu ile birlikte apoptozis başlar (4, 5).

Kombine UVA+sparflokasin ve enoksasin gibi florokinolon antibiyotikleri uygulanan Balb/c farelerinin retinalarında fototoksik lezyonların meydana geldiği görülmüştür (6).

Rampal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada,tavşanlara 10-20 mg ofloksasin günde 2 kez 21 gün boyunca uygulanmış ve histopatolojik olarak RPE tabakasında dejenerasyon geliştiği gösterilmiştir (7).

Bir başka prospektif çalışmada 12 kediye 50 mg/kg enrofloksasin uygulanmış ve 3 gün sonra yapılan histopatolojik incelemede tüm kedilerin retinasında fotoreseptör ve dış nükleer tabakalarda vakualizasyondan nekroza kadar retinal lezyonlar saptanmıştır (8).

Çalışmamız ile hastalar, Üroloji ve Enfeksiyon Hastalıkları birimleri tarafından çeşitli enfeksiyonlar nedeniyle siprofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin tedavisi alanlar ve florokinolon grubu antibiyotik tedavisi almayanlar olarak 2 grupta incelendi. Oral florokinolonların retina ve RPE tabakasında yaptığı değişikliklerin incelenmesi amaçlandı.

Florokinolon grubu ilaçların insan derisi üzerindeki fototoksik etkisi bilinmektedir ve hayvan çalışmalarında da fototoksik etki sonucu retina dejenerasyonu yaptığı gösterilmiştir. Ancak literatürde insan gözünde florokinolonların fototoksik etkisi açısından yapılmış bir klinik çalışma yoktur. Bu klinik çalışmanın sonuçlarının literatüre katkı sağladığı düşüncesindeyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retina Yapısı ve Anatomi

Retina optik vezikülün distal bölümündeki nöral ektodermden invajinasyon sonucu gelişir. 0,5 mm kalınlığında olup gözün en iç tabakasıdır. Dışta RPE tabakası ve içte nörosensoryal retina (NSR) tabakasından oluşur.

NSR üç nükleer hücre tabakası olmak üzere dokuz tabakaya ayrılmaktadır. Dış nükleer tabakada fotoreseptörlerin hücre nükleusları, iç nükleer tabakada horizontal, bipolar, amakrin ve Müller hücrelerinin nükleusları ve gangliyon hücre tabakasında ise gangliyon hücrelerinin nükleusları yer almaktadır.

2.1.1. Retina Tabakaları

1. RPE tabakası: Nöral retina ile koroid arasında uzanır.

2. Fotoreseptör tabaka: Koni ve basilleri içerir.

3. Dış limitan membran: Komşu fotoreseptörlerin yapışıklıkları ve Müller destek hücrelerinin sitoplazmik uzantılarından oluşur. Gerçek bir membran değildir. Koni ve basiller bu membranı delerek geçerler. Bol miktarda fenestrasyonları vardır. Periferik retinadaki dış limitan membran ora serratada pigment epiteli ile birleşir.

4. Dış nükleer tabaka: Fotoreseptör hücre nükleuslarını içerir.

5. Dış pleksiform tabaka: Retinanın 1. sinaptik tabakasıdır. Fotoreseptörlerin sinaptik cisimleri ile horizontal ve bipolar hücreler arası sinapsları içerir. Maküla bölgesinde basil ve konilerin aksonları daha uzun ve foveada oblik seyrettikleri için dış pleksiform tabaka daha kalın ve daha fibrözdür. Bu bölgeye Henle tabakası denir. Sistemik hipertansiyon gibi durumlarda lipid ve diğer kan ürünlerinin yıldız paterninde birikmesi Henle tabakasının bu özelliği nedeniyledir.

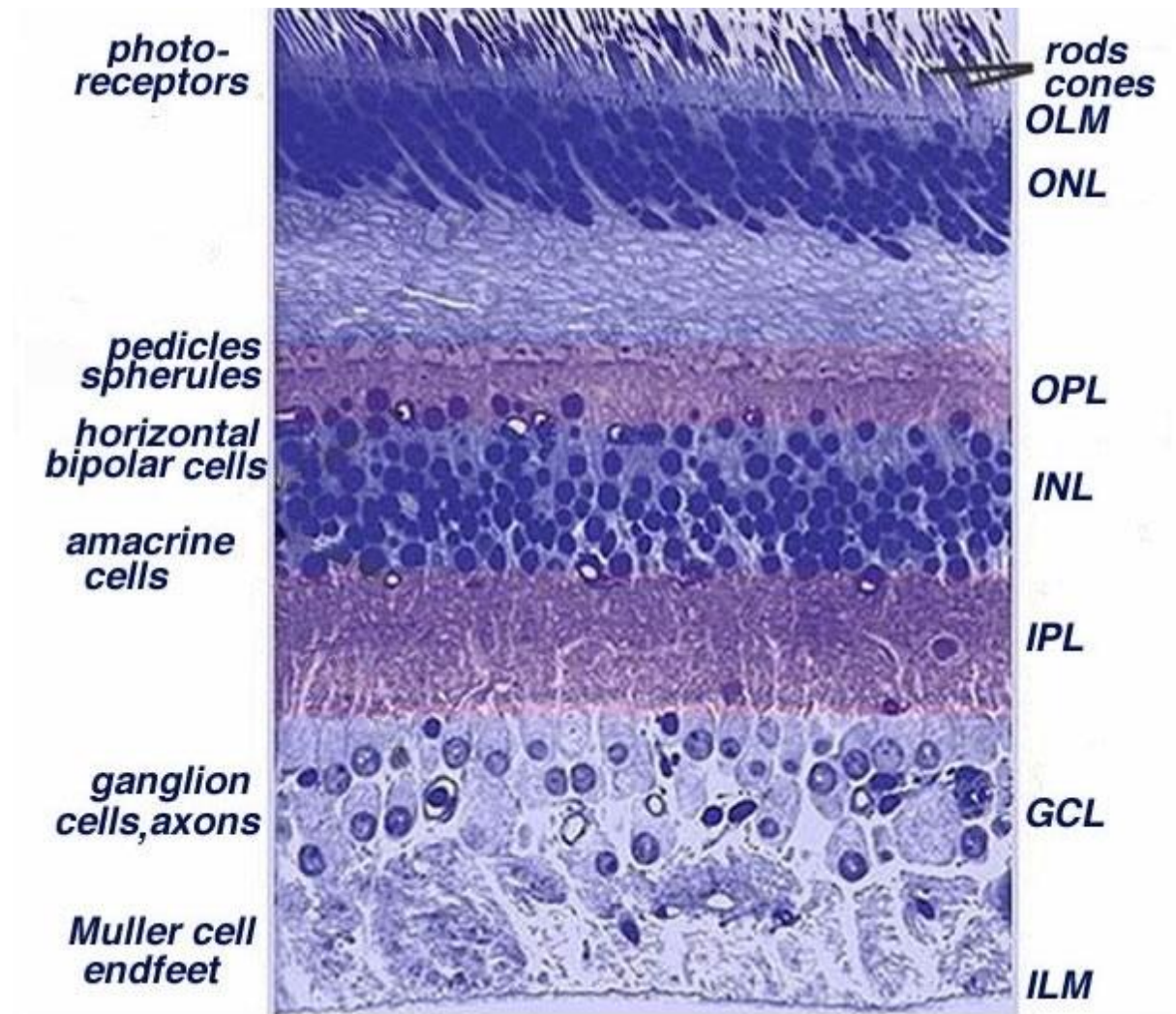
6. İç nükleer tabaka: Bipolar hücreler, Müller hücreleri, horizontal ve amakrin hücrelerin nükleuslarını içerir.

7. İç pleksiform tabaka: Bipolar ve amakrin hücre aksonları ile ganglion hücrelerinin dendritlerini ve bunların sinapslarını içerir.

8. Gangliyon hücreleri tabakası: Gangliyon hücrelerinin nükleuslarından oluşur.

9. Retina sinir lifi tabakası: Gangliyon hücrelerinin aksonlarından oluşur.

10. İç limitan membran: Gerçek bir membran değildir. Müller hücrelerinin uzantıları ve bazal laminaya yapışıklıklarından oluşur.



Şekil 1. Retina Tabakaları (9)

2.1.2. Retina Pigment Epiteli

RPE, NSR ile Bruch membranı arasında yerleşmiş olup birbirine sıkı bağlantılarla bağlı (zonula okludens) tek sıra küboidal hücrelerden oluşmuştur. Yaklaşık 5 milyon pigment hücresi bazal laminaına sıkıca tutunmuştur ve bu laminadan kaynaklanan mikrofibriller Bruch membranının lamina elastikası içine uzanır. Tepeden görünümü 4-8 kenarlı poligonal hücreler şeklinde kaldırım taşı manzarasına benzemektedir (10).

Hücre büyüklüğü 10 μm ile 60 μm arasında değişir. Makülada RPE hücreleri daha uzun ve ince iken perifer retina da daha kısa ve geniştir ve aynı zamanda iki çekirdeklidirler. Makula bölgesinde 12-18 μm genişliğinde ve yaklaşık 10-14 μm yüksekliğindedirler. Ora serrata yakınında pigment epitel hücrelerinin genişliği 60 mikrona yaklaşır ve daha kısa hale gelirler (11).

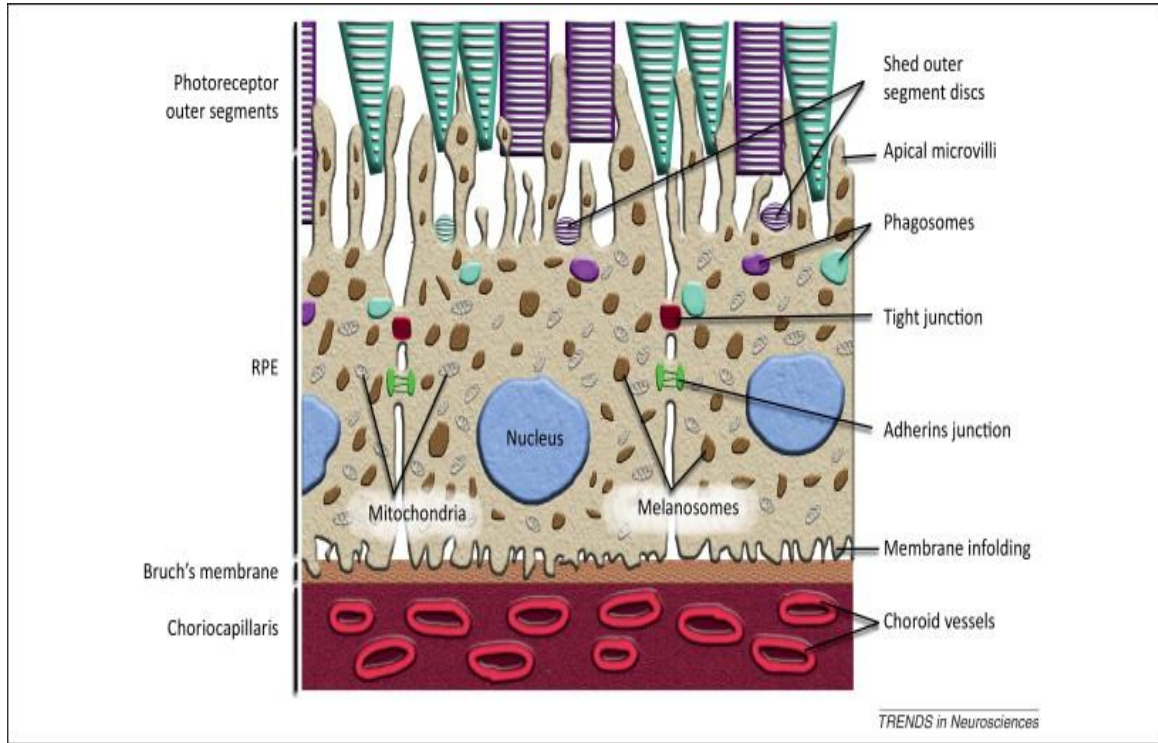
Retina ve RPE subretinal boşluk denilen potansiyel bir aralık ile ayrılmışlardır. Apikal hücre membranı 3-7 μm uzunluğunda çok sayıda mikrovillüs ile karakterizedir. Bu villüsler fotoreseptörlerin dış segmentleri ile parmaklı bağlantılar oluşturur. Her bir RPE hücresi 30-45 arası sayıda fotoreseptör hücresi ile temas halindedir. Fotoreseptör dış segmentleri ile pigment hücrelerinin apikal mikrovillüsleri arasında sıkı kavşak bağlantıları (gap junctions) bulunmamaktadır. Retina-RPE temasının devamını parmaklı bağlantı modeli, ekstrasellüler matriks ve RPE hücrelerinin apikal yüzeyinden salınan nöral hücre adezyon molekülü (N-CAM) oluşturmaktadır (12).

RPE'nin birçok görevi bulunmaktadır. Dış kan retina bariyerini oluşturur ve su, iyon ve besinlerin transportunu sağlar. Görme siklusunda RPE içinde all-trans-retinol, 11-cis-retinale izomerize olur ve fotoreseptörlere geri gönderilir. RPE hücrelerinin belki de en önemli ve kritik fonksiyonu fotoreseptör dış segmentlerinin fagositozu ve degradasyonudur. Gözün immün ayrıcalıklı bir alan olarak kalmasında hangi mekanizmaların çalıştığı tam olarak bilinmese de RPE hücrelerinin önemli bir rol üstlendiği açıktır. RPE hücreleri Fc γ reseptörleri, CR3 reseptörleri ve C5a reseptörleri gibi birçok bağışıklık düzenleyici molekül ve IL-1 β , IL-6, IL-8, GM-CSF, MCP-1 gibi birçok bağışıklık düzenleyici sitokin sentezlemektedir. T lenfositlerini fagosit edebilir, sensitize T hücrelerinin saldırısına direnç gösterebilir ve T hücre aktivasyonunu baskılayabilirler. RPE hücrelerinin fizyolojik ve patolojik koşullar altında pek çok büyüme faktörü ve sitokin sekrete ettiği bilinmektedir. RPE hücreleri pigment epiteli kaynaklı faktör (PEDF), insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I),

sinir büyüme faktörü (NGF), beyin-kaynaklı büyüme faktörü (BDGF), nörotropin-3 (NT-3), siliyer nörotrofik faktör (CNTF), platelet-kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), lens epiteli-kaynaklı büyüme faktörü (LEDGF), koloni uyarıcı faktör (CSF), matriks metalloproteaz doku inhibitörleri (TIMP) gibi faktörleri sekrete etmektedir. Dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) ve fibroblastik büyüme faktörleri yanında somatostatin, eritropoetin ve apolipoprotein A1 (apoA1) de sentezlemektedir (13, 14, 15, 16, 17, 18).

Retina ışığa doğrudan ve sık olarak maruz kalan tek nöral dokudur. Bu durum retina hücrelerine son derece toksik olan lipid peroksidasyonunu kolaylaştırır. Retinada yüksek oksijen tüketimi olmaktadır ve dolayısı ile yüksek oranda reaktif oksijen türleri oluşur. RPE hücreleri bu yüksek oksidatif stresin dengelenmesinde çok önemli rol oynar. Bunu, melanin ve lipofuksin gibi değişik pigmentler, süperoksit dismutaz ve katalaz gibi antioksidan enzimler ve lutein, zeksantin ve askorbat gibi non-enzimatik antioksidanlar ile yapmaktadır.

Melanin melanozomlarda bulunur. Işığı absorbe etmesinin yanı sıra serbest radikalleri stabilize eder. İlaç detoksifikasyonu görevi de yapmaktadır. Uzun süreli klorokin ve bazı fenotiazin derivelerinin kullanımı ile bu ilaçlar melanine bağlanır ve bilinmeyen moleküler ve hücresel mekanizmalar ile toksik reaksiyonları tetikler (11, 13).



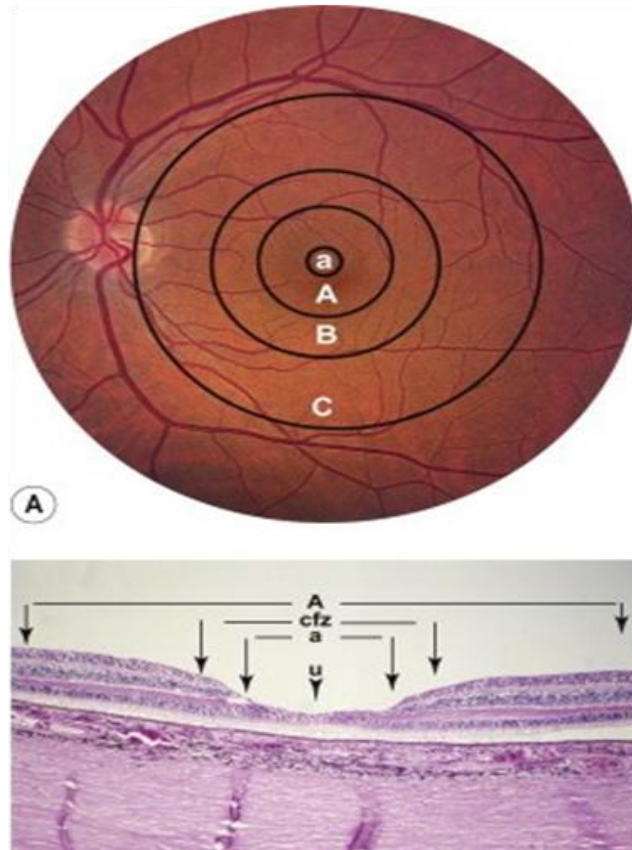
Şekil 2. Retina Pigment Epitelinin Yapısı

2.1.3. Retinanın Topografik Anatomisi

Maküla ve periferik retinadan oluşmaktadır.

A. Maküla (Arka Kutup)

Maküla lutea veya sarı nokta olarak tanımlanan alan, 5-6 mm çapında, iki veya daha fazla gangliyon hücre tabakasından oluşan ve temporal damar yayları arasında dikey olarak yerleşmiş alandır. Oksijenlenmiş karotenoidler, özellikle lutein ve zeaksantin merkezi maküla içinde birikir ve sarı rengi oluşturur.



Şekil 3. Normal Maküla

A–C : Makülanın topografik anatomisi ve histopatolojisi. A: Fovea: foveola (a), foveal avasküler zon (cfz), umbo (u). B: Parafovea. C: Perifovea.

a) Fovea (Area Santralis): Makülanın merkezi 1.5 mm'lik kısmında fovea bulunur. Optik sinir başından 4.0 mm temporalde ve 0.8 mm aşağıda yerleşmiştir. Bu bölgede ortalama

retina kalınlığı 0.25 mm'dir. Anatomi ve fotoreseptör içeriği ile renkli görme ve yüksek görme keskinliği (GK) sağlamasına yönelik özellik kazanmıştır. Sadece kon hücrelerinden oluşan fotoreseptör tabakadır (19).

b) Foveola: Fovea içinde 0.35 mm çapında, 0.15 mm kalınlığında, avasküler, kon hücrelerinin yoğun olarak bulunduğu (199.000/mm²) küçük bir çukurdur. Foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile evrenir. İç nükleer tabaka düzeyindeki bu damarlar 0.2- 0.6 mm genişliğinde foveolar avasküler zonu oluştururlar. Umbo, foveolanın tam merkezinde 0.15-0.2 mm çapında retinanın en keskin görmeyi sağlayan bölümüdür. Koni dansitesi 385.000 koni/μm kadar yüksek olabilir.

c) Parafovea: Foveayı çevreleyen 0.5 mm genişliğinde bölgedir. Gangliyon hücre tabakası, iç hücresel tabaka ve Henle tabakasının en kalın olduğu alandır. Bu mesafede 4-6 tabaka gangliyon hücreleri ve 7-11 tabaka bipolar hücreleri içerir.

d) Perifovea: Parafoveayı çevreleyen 1.5 mm genişliğinde bir halkadır. Çok sayıda gangliyon hücre tabakası ve 6 sıra bipolar hücre tabakası içerir (20).

B. Periferik Retina

Ekvator çevresindeki retina, ekvatoryal retina; bu alanın önündeki retina, ön veya çevresel (periferik) retina olarak isimlendirilir. Vorteks venleri periferik retinayı arka kutuptan ayırmak için önemlidir ve saat 1, 5, 7 ve 11 hizasında yer alırlar. Perifer retinanın en uç kısmında, retina ve pars plana arasındaki alan ora serratadır. Nöral retina burada sonlanır ve non-pigmente siliyer epitel ile devamlılık gösterir. Ora serrata gelişimini doğumda tamamlamamıştır ve gelişimi 6-7 yaşlarına kadar devam eder. Genişliği temporalde 2 mm, nazalde 1 mm'dir. Limbustan temporalde 7 mm, nazalde 6 mm uzaklıktadır.

2.2. İlaçlara Bağlı Retinotoksisite

İlaçlara bağlı retinopati gelişimi ilk kez 1785'te Withering tarafından dijital kullanımı sonucu gelişen ksantopsinin bildirilmesi ile bir sorun olarak karşımıza çıkmıştır (21).

1950'lerden sonra ilaç sayısının artmasıyla birlikte, retinada değişik yapıların etkilenmesine bağlı görsel problemlerin oluştuğu görülmüştür.

Göz küçük bir organ olmasına rağmen zengin kan akımı bulunmaktadır. Bu durum ilaçların yan etkilerine karşı yatkınlık sağlar. Genellikle ilaçlara bağlı yan etkiler erken tanınırsa geri dönüşümlüdür. Eğer tanı gecikirse toksik etkiler ilerler ve oküler hasar geri dönüşümsüz hale gelir (22).

2.2.1. Retinal Lezyonların Sınıflandırılması

İlaça bağlı toksik lezyonlar 6 farklı tipte sınıflandırılmıştır (23, 24).

1. Retina ve RPE hasarı, ilaca bağlı retinal toksisitede en önemli nedendir. Toksik substratlar (polisiklik aromatik karbonlar; kalsiyum; alüminyum, demir, kurşun ve civa gibi ağır toksik metaller) melanine affinite gösterir ve RPE tabakasında birikirler. Klorokin deriveleri, fenotiazinler ve glikozidlerin tipik toksik lezyonu bu şekildedir.

2. Kristallin retinopati, iç retina tabakalarında ilaçların birikimine bağlı olarak oluşur. Tamoksifen ve kantaksantin gibi ilaçlar bu şekilde toksisite yaparlar.

3. Kistoid maküla ödemi (KMÖ), topikal veya sistemik ilaç kullanımına bağlı olarak gelişebilir. Genellikle topikal ilaç kesilince gerilemektedir. Sistemik tedavide genellikle bilateral olarak görülür ve ilacın kesilmesi ile gerileyebilir. Epinefrin, nikotinik asit ve latanoprost türevi ilaçlara bağlı olarak oluşur.

4. Vasküler hasar, ergot deriveleri gibi ilaçlara bağlı vazokonstrüksiyon veya talk gibi ilaçlara bağlı vazooklüzyon sonucu gelişir.

5. Retina katlantıları (foldlar), çok nadir görülür. Maküladaki bu katlantıların nasıl oluştuğu tam bilinmemektedir. Silier cisimde şişme veya koroidal effüzyon sonucu lens-iris diyaframının öne doğru rotasyonu ve buna bağlı vitreus traksiyonu ile oluştuğu öne sürülmüştür. Sülfonamid, asetozolamid, metronidazol gibi ilaçlara bağlı olarak oluşmaktadır.

6. Karakteristik bir fundus bulgusu olmadan retinal toksisiteye bağlı görme bozuklukları oluşabilir.

Tablo 1. Retina Dejenerasyonu Yapan Sistemik İlaçlar (1)

İlaç	Retinal Toksikite Paterni	Nöropati İlişkisi	Toksik Olduğu Uygulama Şekli	Açıklamalar
Asetozolamid	Retinal fold	Bilinmiyor	Oral	Sülfonamid derivativesi
Aminoglikozidler (Gentamisin)	KMÖ	Yok	İntravitreal, subkonjonktival	
Kantaksantin	Kristalin retinopati	Yok	Oral	Doz bağımlı
Klorokin	RPE hasarı	Yok	Oral	Güvenli doz < 4 mg/kg/gün
Klorokin deriveleri (hidroksiklorokin)	RPE hasarı	Yok	Oral	Güvenli doz < 6.5 mg/kg/gün
Oral kontraseptifler	Vasküler hasar	Var (AON,PON)	Oral	Etyoloji bilinmiyor
Kortikosteroidler	KMÖ	Var (AON)	Oral	Tedavi kesilirse geri dönüşümlü
COX-2 inhibitörleri ve NSAİ	Vasküler hasar	Yok	Oral	
Deferoksamin	KMÖ	Var (AON)	Oral	Güvenli doz < 20mg/kg
Digoksin	Diğer	Bilinmiyor	Oral	Semptomatik serum düzeyi > 2.5 mg/L
Epinefrin	KMÖ	Yok	Topikal	
Ergot Alkaloidleri	Vasküler hasar	Yok	Oral	Doz bağımlı, Vazokonstriksiyon
İnterferon	Vasküler hasar	Var (AON)	İntravenöz	Hemorajik ve iskemik retinopati, tedavi kesilirse 5 hafta içinde geri dönüşüm
Latanoprost ve diğer prostaglandinler	KMÖ	Yok	Topikal	KMÖ, maküla ödemeine yol açan diğer durumlarda artar (ör: katarakt cerrahisinde vitreus kaybı)
Metanol	Diğer	Var (PON)	Oral	
Metotreksat	RPE hasarı	Bilinmiyor	İntravenöz	Toksikite siklofosfamid ile birlikte kullanılmış
Metoksifluran	Kristalin retinopati	Bilinmiyor	İnhalasyon	Maküla bölgesinde ve arteriollerin etrafında çok sayıda sarı-beyaz punktat lezyon (kalsiyum oksalat kristalleri) görülür
Metronidazol	Retinal fold	Var (AON)	Oral	
Nikotinik asit	KMÖ	Yok	Oral	İyi prognoz, flöresein anjiyografi normal
Nitrofurantoin	Kristalin retinopati	Var (AON)	Oral	
Penisilamin	RPE hasarı	Var (AON)	İntravenöz	Literatürde 4 vaka
Fenotiazinler (tioridazin, klorpromazin)	RPE hasarı	Optik atrofi	Oral	

Tablo 1. Retina Dejenerasyonu Yapan Sistemik İlaçlar (2)

İlaç	Retinal Toksisite Paterni	Nöropati İlişkisi	Toksik Olduğu Uygulama Şekli	Açıklamalar
Kinin sülfat	RPE hasarı	Var (AON)	Oral	Güvenli doz 250-500 mg. Akut over-doz (>4 gr) başağrısı, bulantı-kusma, tremor, hipotansiyon ve bilinç kaybı yapabilir.
Sülfonamidler	Retinal fold	Var (AON)	Oral	Bazı vakalarda retinal iskemi
Talk	Vasküler hasar	Bilinmiyor	İntravenöz	
Tamoksifen	Kristallin retinopati	Var (AON)	Oral	1 vakada PON
RPE: Retina Pigment Epiteli, KMÖ:Kistoid Maküla Ödemi, AON:Anterior Optik Nöropati, PON: Posterior Optik Nöropati, NSAİ: Non-Steroid Anti-İnflamatuvar				

2.2.2. Retina ve Retina Pigment Hasarı Yapan İlaçlar

A. Klorokin ve Hidroksiklorokin

Klorokin ilk olarak 2. Dünya Savaşı sırasında malaryanın tedavisinde ve profilaksisinde kullanılması ile popülerlik kazanmıştır. En çok kullanılan antimalaryal ilaçtır. 4-Aminokinolin türevidir ve bu bileşik sıtma parazitinin hemoglobin sindiriminde bir ara ürün olan ferriprotoporfirin IX'a bağlanarak parazitin osmotik lizisine sebep olur. Aynı zamanda parazitin DNA'sında baz-çiftleri arasına bağlanarak (intercalation) replikasyonu bozar. Daha sonraları antiinflamatuvar etkisinin bulunması ile romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus gibi çeşitli bağ dokusu hastalıklarının tedavisinde kullanılmaya başlamıştır.

Bu ajanların tek majör yan etkisi retinopatidir. 1959'da Hobbs ve arkadaşları ilk kez klorokin kullanımının retinopati yaptığını göstermiştir (25).

İlaç, melanin pigmentine spesifik affinite göstermekte ve RPE'de depozitler oluşturmaktadır. Histopatolojik incelemelerde, RPE hasarının yanı sıra gangliyon hücrelerinde membranöz sitoplazmik cisimler ve fotoreseptör hücrelerin dış segmentlerinde dejeneratif değişiklikler gösterilmiştir. Retinotoksik mekanizma tam bilinmemekle birlikte lizozom tahribatı ile kritik enzimlerin ve metabolizmalarının inhibisyonuna ikincil olabileceği düşünülmektedir.

Günümüzde hidroksiklorokin bağ dokusu hastalıklarının tedavisinde klorokinin yerini almıştır. Bu iki ilacın terapötik ve toksik doz aralıkları birbirinden farklı olmakla beraber meydana getirdikleri toksik retinopati benzerdir. İlaç toksisitesinden kaçınmak için en önemli faktör günlük ilaç dozudur. Günlük ilaç dozu güvenli eşik miktarın altında (klorokin < 3 mg/kg, hidroksiklorokin < 6.5 mg/kg) olursa tedavi süresinde ve kümülatif ilaç dozunda sınırlamaya gerek kalmamaktadır (26, 27).

Klorokin toksisitesi için diğer risk faktörleri; renal ve hepatik hastalıkların eşlik etmesi, şişman veya zayıf olmak, 60 yaş üzerinde olmak, beraberinde başka bir retinal hastalığın bulunmasıdır.

En erken şikayet çoğunlukla parasantral ve santral skotomlar nedeniyle ortaya çıkan yakın okumada güçlük ve diğer ince görsel fonksiyonlarda azalmadır. Fundus görünümü skotomlar geliştiğinde bile normal olabilir. En erken fundus değişiklikleri, maküler pigmentasyon düzensizlikleri ve fovea reflexinin kaybolmasıdır. Zamanla düzensiz pigmentasyonun etrafında hipopigmente konsantrik bir zon oluşur ve klasik bull's eye makülopati ile sonuçlanır. İlaça maruz kalma devam ederse pigmenter değişiklikler yaygınlaşır. Son safhada periferik pigmenter düzensizlik, vasküler atenuasyon ve optik diskin soluklaşması ile retinitis pigmentosadan ayırt edilemez.

Erken toksisiteyi göstermek için renkli görme testi, Humphrey 10/2 görme alanı, spektral domain optik koherens tomografi (SD-OCT), multifokal elektroretinogram (ERG) ve fundus otofloresans (FOF) önemlidir (28, 29, 30).

B. Fenotiazinler

Toksik retinopati esas olarak piperadin türevi olan fenotiazinlere bağlı olarak görülür (tioridazin, klorpromazin ve NP-207). 1956'da Kinross Wright, NP-207 (piperidylchlorophenothiazinehydrochloride) kullanımı sonrasında retina pigment dejenerasyonunu göstermiştir (31). Bu ilaç, ağır retinotoksik yan etkisi nedeniyle kullanımdan çekilmiştir.

a) Tioridazin

Şizofreni ile ilgili psikozların tedavisinde kullanılan piperadin türevi ilaçtır. Bulanık görme, diskromatopsi (kırmızı ve kahverengi) ve niktalopi ile seyreden akut toksisite yapmaktadır (32).

Erken evrede fundus normal görünümde olabilir veya granüler noktasal pigmentasyonlar görülebilir. İlaç kesilmezse bu noktasal pigmentasyonlar büyük granüler depigmente kümeler, bunlar da depigmente alanlara dönüşür. Son evrede diffüz koryoretinal atrofi ile birlikte hiperpigmente küme ve plaklar, vasküler atenüasyon ve optik atrofi izlenir.

Günlük 800 mg'ın altındaki dozlarda toksisite nadir görülmüştür. Daha yüksek dozlarda toksisite ilk 2 hafta gibi bir sürede hızlıca gelişebilir (33).

Fenotiazinlerin birçoğu melanin pigmentine bağlanmaktadır. Patogenez tam bilinmemekle birlikte retinal dejenerasyonun olası nedeninin retinal enzimlerin inhibisyonu ve fototoksisite olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalar toksisitenin, retinadaki dopamin reseptörleri üzerinden olduğunu söylemektedir (34).

b) Klorpromazin

Antipsikotik ve seçilmiş vakalarda sedatif olarak kullanılan bir ilaçtır. Piperidil yan zinciri yoktur. Nadiren retinopati yapar. Güçlü bir şekilde melanine bağlanır ve deride, konjonktivada, korneada, lenste ve retinada pigmentasyona sebep olabilir (35).

Günlük dozu 75-300 mg'dır. 2400 mg üzerindeki dozlarda retinal pigmenter değişiklikler ile birlikte vasküler atenüasyon ve optik sinir solukluğu görülebilir.

C) Klofazimin

Dapsona rezistan lepra, psöriasis, piyoderma gangrenosum, diskoid lupus ve AIDS'li hastalarda görülen Mikobakterium avium-kompleks enfeksiyonlarında kullanılan bir immünofenazın boyasıdır. Günlük 200-300 mg ilaç kullanan iki AIDS vakasında pigmenter retinopati ile birlikte görülen bull's eye makülopati bildirilmiştir (36, 37).

Bilateral parafoveal pigmenter düzensizlik ve atrofi görülür. Fundus flöresein anjiografide (FFA) düzensiz parafoveal transmisyon defektleri görülür. Bu hastalarda skotopik, fotopik ve flicker ERG amplitütlerinde azalma ile birlikte görme keskinlikleri hafif derecede etkilenmiştir.

D) Kinin Sülfat

İlk olarak 2. Dünya savaşında malarya tedavisinde kullanılmıştır. Günümüzde nokturnal kas kramplarının ve huzursuz bacak sendromu tedavisinde kullanılır. Sistemik

toksisite belirtileri 4 gr üzerindeki dozlarda ortaya çıkar. Oküler toksisite ilacın yanlılıkla ya da intihar amaçlı aşırı dozda alınmasıyla meydana gelmektedir. Akut yüksek doz başağrısı, bulantı, kusma, tremor, hipotansiyon ve bilinç kaybına neden olabilir. Hastalar uyandıklarında tamamen kör olabilir ve pupilla dilate olur. Fundus muayenesinde minimal retinal ödem ile birlikte hafif venöz dilatasyon görülür. FFA'da ise minimal anormallikler vardır. Görme alanında kalıcı olabilen daralma görülür. ERG'de a dalgasında derinlik artışı ile birlikte akut bir yavaşlama, b dalgasında azalma görülür (38, 39).

Birkaç gün sonra görme keskinliği geri döner ancak geride sadece merkezi küçük bir görme adacığı kalmıştır. Birkaç hafta sonra retinal arteriollerde ilerleyici bir atenuasyon ve optik sinirde soluklaşma başlar. Son dönem fundus manzarası santral retinal arter tıkanıklığına benzemektedir.

Toksisitenin vasküler kaynaklı olduğu düşünülmekteydi ancak son zamanlarda ERG ve histolojik çalışmalar hasarın yerinin gangliyon, bipolar ve fotoreseptör hücreleri olduğunu göstermiştir. Mekanizma tam bilinmemekle birlikte asetilkolin antagonisti gibi etki ettikleri ileri sürülmüştür (40).

E) Didanosin

AİDS tedavisinde kullanılan antiretroviral bir ilaçtır. Bu ilaç ile tedavi edilen AİDS'li 3 çocukta midperiferal pigmenter retinopati olduğu gözlenmiştir. Fundusta midperiferde retina ve RPE'de keskin sınırlı atrofik alanlar görülür. İlaç kesildikten sonra retinal hasar stabil kalmıştır (41).

F) Deferoksamin

Vücuttan toksik düzeydeki ağır metalleri uzaklaştırmak amacıyla kullanılan şelatör ajandır. Talasemi, aplastik anemi, myelodisplastik sendrom, myelofibrozis gibi hastalıklarda sürekli kan transfüzyonu sonucu demir birikiminde veya renal dializ hastalarında alüminyum birikiminde kullanılır.

Görme şikayetleri akut olarak başlar. Görmede bulanıklaşma, niktalopi, renkli görmede bozukluk veya görme alanında daralma görülmektedir. Başlangıçta fundus normal görünümde olabilir veya hafif beneklenme, bull's eye makülopati ve vitelliform makülopati görülebilir. Bu pigmenter değişiklikler birkaç hafta içinde makülada ve periferde gelişir. Renkli görme sıklıkla anormaldir ve tipik olarak tritan diskromatopsi şeklindedir. Görme alanı

muayenesinde santral veya parasantral skotoma veya daha az sıklıkla periferik daralmaya rastlanır. ERG ve elektrookülogramda (EOG) karanlık adaptasyon cevabı azalmıştır. İlaç zamanında kesilirse görsel fonksiyonlar tamamen veya parsiyel olarak geri döner (42, 43).

Toksisitenin mekanizması, deferoksamının demirden daha fazla diğer metalleri bağlaması nedeniyle RPE'den bakırı uzaklaştırması ile açıklanmaktadır. Histopatolojik değişiklikler primer olarak RPE'de görülür. Burada apikal yüzeyde mikrovillus kaybı, sitoplazma membranında düzensizlik, sitoplazmada yama tarzında depigmentasyon ve vakuolizasyon, mitokondrilerde şişme ve kalsifikasyon görülmektedir (44).

Son zamanlarda toksik stimülasyonda RPE hücre ölümünün p-38 mitojenle etkileşen protein kinaz ile ilişkili olduğu ve oksidatif stres altında p38'in arttığı gösterilmiştir (45).

G) Kortikosteroidler

Kortikosteroid preparatlarının içeriğinde bulunan bazı maddelerin retina nekrozuna yol açtığı gösterilmiştir. Kortikosteroidlerin kendisi büyük ihtimalle retina üzerine minimal toksik etkiye sahiptir. Birkaç depo steroidle yapılan deneysel çalışmada bunların içindeki benzalkonyum klorid (Celestone), miristil gamma-pikolinyumun (Depo-Medrol) çok yaygın retina hasarına sebep olduğu gösterilmiştir. Bu ajanlardan biri yanlışlıkla göz içine enjekte edilirse acilen cerrahi olarak uzaklaştırılmalıdır (46, 47).

H) Sisplatin ve BCNU (Karmustin)

Bu iki ilaç malign gliomaların ve metastatik meme kanserinin tedavisinde kullanılan antineoplastik ilaçlardır. Karotisten infüzyon şeklinde verilirse retinal toksisiteye yol açarlar. 3 farklı tipte retina toksisitesi yapmaktadırlar. Birincisi, belirgin görme azalması ve elektrofizyolojik testlerde bozukluk ile beraber olan makülanın pigmenter retinopatisidir. Bu pigmenter değişiklikler, tek başına sisplatin veya bu iki ilacın kombine olarak intraarteriyel kullanılması sonucu bildirilmiştir. Bu bulgular muhtemelen platinin retina toksisitesine bağlıdır (48).

İkinci tip retinopatide cotton-wool spotlar, intraretinal hemorajiler, maküler eksudasyon ve disk kabarıklığı ile birlikte optik nöropati görülür. Bu durum metastatik meme kanseri için yapılan otolog kemik iliği transplantasyonu ve sisplatin, siklofosfamid, karmustini içeren yüksek doz kemoterapi sonrası rapor edilmiştir (49).

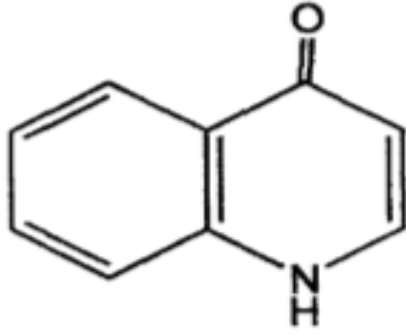
Üçüncü tip değişiklik ise arteriyel oklüzyon, vaskülit ve papillit dahil bir vasküler retinopati veya optik nöropatidir. Bu durum malign glioma nedeniyle tek başına intraarteriyel karmustin veya sisplatin ile kombine olarak kullanılan hastaların yaklaşık olarak %65’inde görülmektedir. Bu fundus değişiklikleri tedavi başladıktan sonraki 6 hafta içinde derin bir görme azalması ile beraber ortaya çıkar (50).

2.3. Florokinolonlar

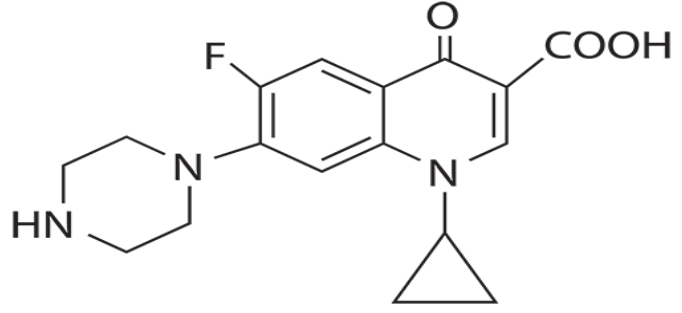
Sentetik olarak elde edilen iki halkalı kinolon çekirdeği içeren antibiyotiklerdir. İlk kinolon olan nalidiksit asit 1962’de kullanıma girmiş olup dar etki spektrumu ve yan etkisinin fazla olması nedeniyle kullanımı gram negatif basillerin etken olduğu idrar yolu enfeksiyonları (İYE) ile sınırlı kalmıştır. 1980’lerde kinolon çekirdeğine flor atomu eklenerek etki spektrumu geniş florokinolonlar sentezlenmiş ve İYE dışında da kullanılmaya başlanmıştır. Florokinolonlar güçlü antibakteriyel aktiviteleri ve olumlu farmakolojik özellikleri ile klinik anlamda büyük önem kazanmışlardır (51).

2.3.1. Yapı ve Etki Mekanizması

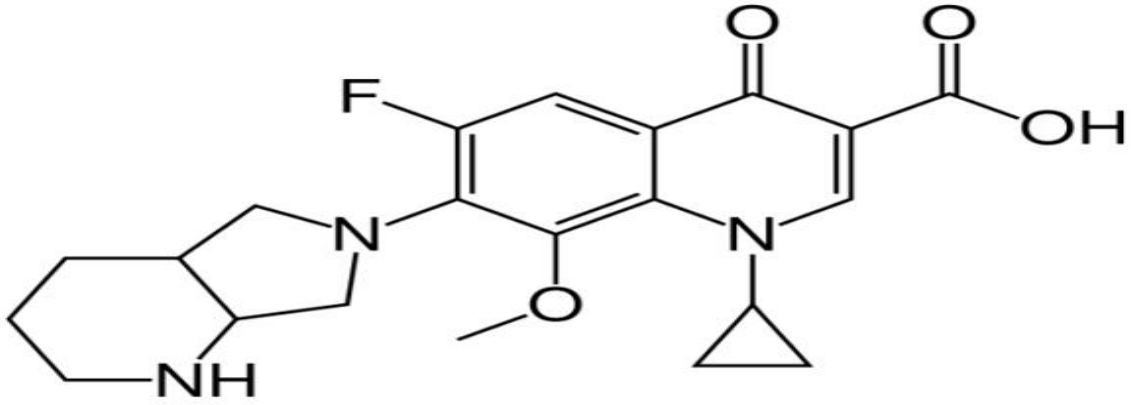
Kinolonların temel çekirdeği iki halkadan oluşur. Birinci konumdaki azot (N), üçüncü konumdaki karboksil (COOH) ve dördüncü karbon atomunda oksijen (O) içeren temel yapı antibakteriyel etki için şarttır. Tüm yeni kinolonlarda C6 pozisyonunda antibakteriyel aktivite için gerekli olan bir flor (F) bulunur. Bu değişiklik gram negatif mikroorganizmalara karşı etkinliği arttırırken, kinolonun hücre içine girişini kolaylaştırır. Florokinolon halkasındaki yapı değişiklikleri kinolonların etkinliği, farmakokinetik özellikleri ve yan etki profillerinde değişikliğe neden olur.



Şekil 4. Kinolon



Şekil 5. Siprofloksasin



Şekil 6. Moksifloksasin

Kinolonlar, hücre içine basit diffüzyonla veya gram negatif mikroorganizmaların dış membranlarında yer alan porinler aracılığı ile girer ve DNA giraz (topoizomera II) ve topoizomera IV aktivitesini inhibe ederek bakterisidal etki gösterirler. Kinolonlar DNA replikasyonu sırasında, etkili oldukları enzim-DNA kompleksine bağlanıp replikasyon çatalının ilerlemesini durdururlar. Hücredeki DNA replikasyonu, kromozomların ayrılması, transkripsiyon ve rekombinasyon gibi faaliyetler durur. Kinolonlarla karşılaşan bakteriler bölünemezler ve boyuna uzayarak ölürler (52).

Kinolonlar sentez edildikleri sıraya ve antimikrobiyal etkinliklerine göre dört gruba ayrılırlar.

Tablo 2. Kinolonların Sınıflandırılması

Grup	1. Kuşak	2. Kuşak	3. Kuşak	4. Kuşak
Antibiyotikler	Nalidiksik asit Oksolinik asit Sinoksasin Piromidik asit Rosoksasin Pipedimik asit Flumekin	Siprofloksasin Ofloksasin Pefloksasin Norfloksasin Enoksasin Fleroksasin Lomefloksasin	Levofloksasin Grepafloksasin* Sparfloksasin* Temafloksasin*	Moksifloksasin Gatifloksasin Gemifloksasin** Sitafloksasin** Cinafloksasin* Travofloksasin*
Mikrobiyolojik etkinlik	Enterobacteriaceae	Enterobacteriaceae P. aeruginosa Atipik mikroorganizmalar	Enterobacteriaceae S. pneumoniae Atipik mikroorganizmalar P. aeruginosa (±)	Enterobacteriaceae S. pneumoniae Atipik mikroorganizmalar Anaeroblar P. aeruginosa (±)
Kullanım Alanı	Üriner sistem	Üriner sistem Sistemik	Üriner sistem Sistemik	Üriner sistem Sistemik
* Yan etkileri nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır. ** Klinik çalışmaları devam etmektedir.				

2.3.2. Etki Spektrumu

Kinolonlar özellikle enterobakterler ve hemofilus influenza gibi aerobik gram negatif basiller ile neisseria spp. ve moraxella catarrhalis gibi gram negatif koklar üzerinde çok etkilidirler. Staf. aureus ve koagülaz negatif stafilokoklara iyi derecede, streptokok ve enterokoklara karşı ise daha az derecede etkinlik gösterirler (53).

Ağız, kolon ve vajinadaki kalıcı mikrofloranın çoğunluğunu oluşturan anaeroblara karşı zayıf etkilidirler ve diğer antibiyotiklere nazaran kalıcı mikrofloraya daha az zarar verirler. Makrofajlara ve polimorfonükleer lökositlere diğer antibiyotiklerden daha iyi penetre olurlar ve fagositlerin içinde canlı kalabilen bakteri enfeksiyonlarında da kullanılabilirler.

Tüm florokinolonlar metisilin dirençli Staf. aureus ve vankomisin dirençli enterokoklar gibi çoklu direnç gösteren organizmalara karşı düşük aktivite gösterirler. Yeni florokinolonlar aminoglikozit ve beta-laktam antibiyotiklere çoklu direnç taşıyan birçok bakteri kökenine de etkili bulunmuştur (54).

2.3.3. Klinik Kullanım

Nalidiksik asit, oksolinik asit ve sinoksasin gibi ilk sentezlenen kinolonlar yalnızca İYE tedavisinde kullanılmıştır. Sadece nalidiksik asit şigella enfeksiyonlarının tedavisinde de kullanılmıştır. Yeni kinolonların geliştirilmesi ile etkililik ve güvenilirlik artmış ve geniş bir kullanım alanı bulmuşlardır.

Florokinolonlar, sistit, piyelonefrit, komplike üriner sistem enfeksiyonları, turist diyaresi, salmonella typhi'nin neden olduğu enterik ateş, şigella enfeksiyonları, toplum kökenli pnömoni, kronik bronşitin akut alevlenmesi, akut sinüzit, osteomyelit, protez eklemlerde oluşan septik artrit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (impetigo, sellülit, fronkül, deri apsesi), cinsel yolla bulaşan hastalıklar (klamidya, gonore), prostatit, meningokokal menenjit ve brucelloz gibi hastalıklarda kullanılmaktadır (55).

2.3.4. Yan Etkiler

Kinolonlar genel olarak yan etkileri az olan antibiyotikler arasında yer almaktadır.

En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal semptomlar (%1-5); raş (<%2.5); baş ağrısı, baş dönmesi, uyku düzensizlikleri gibi santral sinir sistemi semptomlarıdır (%1-2). Serum transaminaz, alkalen fosfataz ve bilirubin düzeylerindeki artış %2-3 hastada bildirilmiştir (56).

Florokinolon kullanan hastalarda tendinit ve tendon rüptürü riski artmıştır. 17/100000 oranında görülmektedir ve yaşlılarda, steroid tedavisi alanlarda, transplantasyon hastalarında, böbrek yetmezliği olanlarda, ilaç alımı sonrası zorlu egzersiz yapanlarda daha fazla görülmektedir (57).

Florokinolon kullanımı, kalpte QT intervalinin uzamasına yol açarak ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve torsades de pointes oluşmasına sebep olabilir (58).

Dermatolojik yan etkiler %0.5-3 oranında görülmektedir. Fotosensitivite iki şekilde olmaktadır. Fotoallerjik reaksiyonlar daha nadir görülür ve daha önce maruz kalınan ajan tekrar alınırsa birkaç gün içinde ortaya çıkar. Fototoksik reaksiyonlar daha sık görülmektedir. Yeterli dozda florokinolon ve UVA maruziyeti sonrasında birkaç saat içinde ortaya çıkar. Fototoksik mekanizma, florokinolonların ışığı indirgeyerek serbest oksijen radikallerinin

oluşması ile açıklanmaktadır. Bu reaktif moleküller hücrelerin lipid membranına saldırır ve inflamatuvar süreç başlar (3).

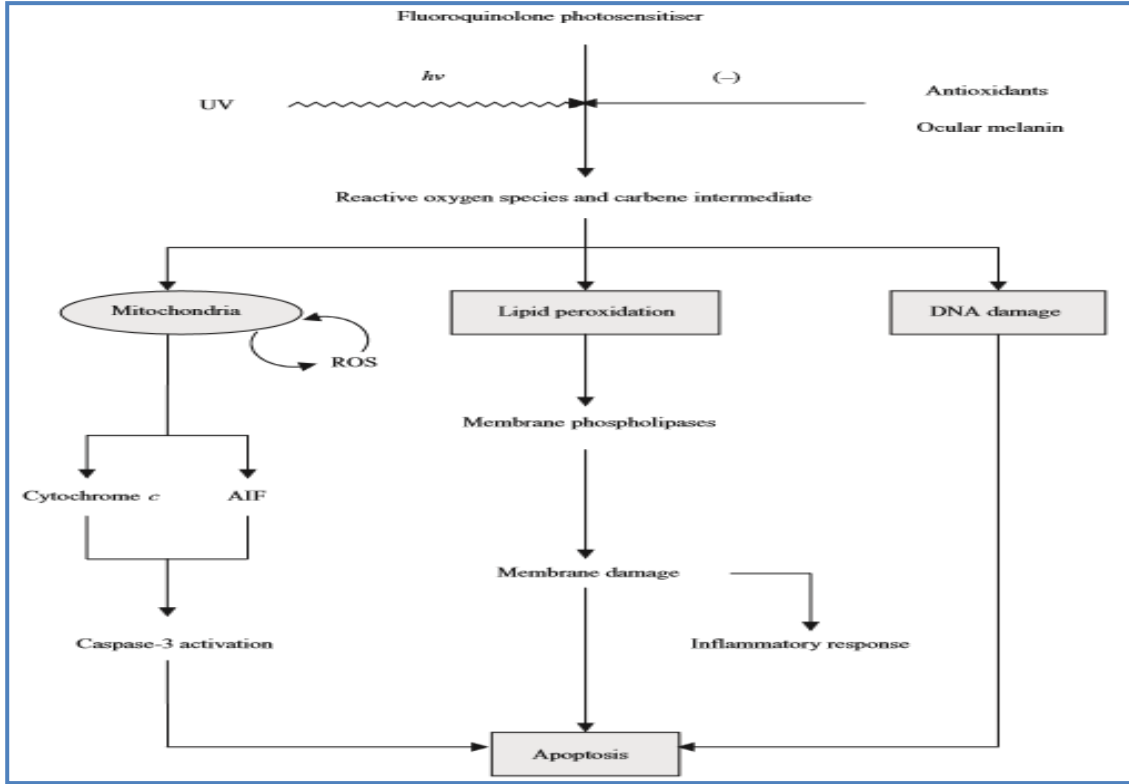
Klinik bulgular hafif eritemden geniş ve şiddetli büllöz dermatite kadar değişebilmektedir. Reaksiyonlar, direkt veya indirekt olarak güneş ışığına maruziyet sonrasında başlar. Topikal güneş koruyucu kremler UVA ve UVB'ye karşı koruma sağlasa da en güvenli yöntem vücudun her yerini örtmek ve dışarı çıkmamaktır.

Florokinolonların fototoksik potansiyelleri lomefloksasin, fleroksasin > sparfloksasin > enoksasin > pefloksasin > siprofloksasin, grepafloksasin > norfloksasin, ofloksasin, levofloksasin ve trovafloksasin şeklindedir. Bu farklılık 8. pozisyondaki atomdan kaynaklanmaktadır. Buraya bir halojen özellikle flor bağlanırsa fototoksik potansiyel artmaktadır (59, 60).

Florokinolonlar, retina ve vitreusa yüksek oranda geçebilen ilaçlardır (61, 62). Şimdiye kadar kornea perforasyonu, üveit, iris transillüminasyonu, optik nöropati, maküлада kanama ve seröz maküla dekolmanı gibi bazı bildirimlerden başka oküler yan etki rapor edilmemiştir (63, 64, 65). Bazı vaka-kontrol çalışmalarında da retina dekolmanı riskini arttırdığı öne sürülmüştür (66, 67).

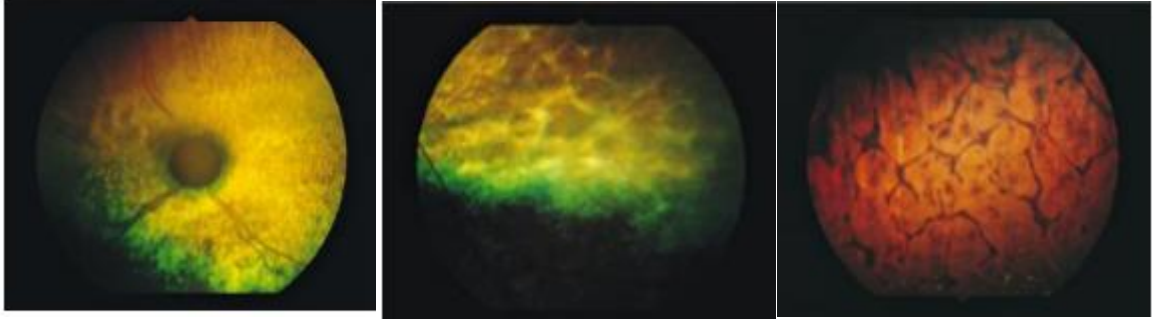
2.3.5. Florokinolon Kullanımı ve Oküler Toksisite

Retina, yaşam boyunca ışığa maruz kalan ve yüksek kan akımı olan bir doku olduğu için sistemik ve ışığa bağlı toksisite açısından risklidir. Bu nedenle retinayı koruyan defans mekanizmaları (kan-retina bariyeri, sitokrom p450 enzimleri, mikrozomal monooksijenaz sistemi, N-asetil-sistein, glutatyon, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz, melanin, lutein, zeaksantin, C ve E vitaminleri) gelişmiştir. Florokinolonların kullanımının retinada fototoksik etki oluşturabileceği hayvan modelleri üzerinde gösterilmiştir. Fototoksisite, reaktif oksijen radikallerinin oluşumu ve mitokondriyal hasar ile ilişkilidir. UVA-florokinolon etkileşimi reaktif oksijen radikalleri oluşumuna ve mitokondri membran hasarına yol açar. Açığa çıkan sitokrom-c, kaspaz 3 yolunu aktifler ve apoptozis oluşur. Aynı zamanda reaktif oksijen radikalleri DNA hasarına da yol açar (68, 69, 70).



Şekil 7. UVA-Florokinolon Etkileşiminin Oluşturduğu Fototoksik Etkiyi Gösteren Şema

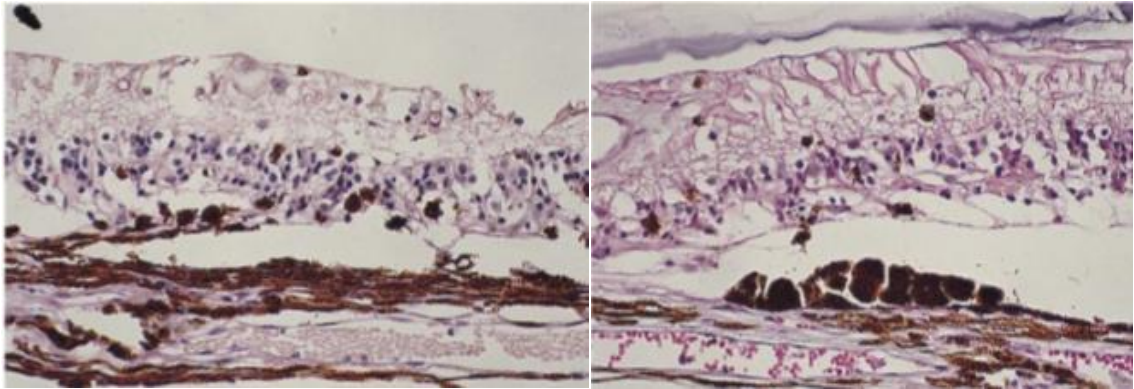
Gelatt ve arkadaşları, çeşitli dozlarda (4 mg/kg - 27 mg/kg) oral veya intravenöz enrofloksasin alan 17 kedinin oftalmoskopik incelemesini yapmışlar (günlük önerilen doz 11 mg/kg). En sık görülen oftalmik anormallik midriyazis ve anormal pupilla refleksi olarak gözlemlenmiştir. Bazı kedilerde akut körlük ve anormal davranışların olduğu not edilmiştir. Fundus incelemesinde tapetal reflektivite artışı, retinal damarlarda atenüasyon, altın renkli spotlar ve pigmenter değişiklikler görülmüştür. Bu etkiler ilaç uygulamasından 2 gün ile 12 hafta arasında gözlenmiştir. 6 gün boyunca günde 2 kez 4.4 mg/kg intravenöz enrofloksasin alan ve körlük gözlenen bir kedinin her iki gözü histolojik olarak incelenmiştir. Primer olarak dış nükleer ve fotoreseptör tabakasının etkilendiği diffüz retinal dejenerasyon görülmüştür. Hem periferik hem de santral retinanın etkilendiği ve retina pigment epitel hipertrofinin olduğu fokal alanlar saptanmıştır (71).



Şekil 8. Tapetal reflektivite artışı ve retinal damarlarda atenüasyon (71)



Şekil 9. Tapetal fundusun her yerinde küf-altın renkli spotlar ve non-tapetal fundusta pigmenter değişiklikler (71)



Şekil 10. Histolojik incelemede primer olarak dış nükleer ve fotoreseptör tabakasının etkilendiği diffüz retinal dejenerasyon alanları (71)

Shimoda ve arkadaşları, Balb/c farelerine tek doz intravenöz 5, 10, 20, 40 ve 80 mg/kg sitafloksasin uygulamış ve çeşitli dozlarda ve sürelerde UVA'ya maruz bırakmışlar. 40 ve 80 mg/kg sitafloksasin + UVA uygulanan farelerde fotoreseptör segmentlerinin kaybolduğu, dış nükleer tabakadaki hücrelerin piknotik nükleusunun olduğu ve bu tabakanın inceldiği, pigment epitel hücrelerinin vakuolize olduğu gözlenmiştir. Sitafloksasin uygulaması

sonrasında hemen UVA verilen farelerin hepsinde retina dejenerasyonu gelişirken, 30 dakika ve sonrasında UVA verilenlerin hiçbirisinde retina dejenerasyonu gözlenmemiştir. UVA'ya maruz kalma süresinin retina dejenerasyonuna etkisi varken, UVA dozunun etkili olmadığı bulunmuştur (72).

Bir başka çalışmada, balb/c farelerine tek doz oral 800 mg/kg siprofloksasin, 800 mg/kg levofloksasin, 100, 200 ve 400 mg/kg enoksasin, 100, 200 ve 400 mg/kg lomefloksasin ve 25, 50, 100 mg/kg sparfloksasin uygulanmış ve sonrasında 4 saat boyunca 21.6 J/cm² UVA verilmiştir. 200 veya 400 mg/kg enoksasin, 200 veya 400 mg/kg lomefloksasin, 50 veya 100 mg/kg sparfloksasin alan farelerde histolojik olarak retina dejenerasyonu gözlenmiştir. Fotoreseptör segmentlerinin disorganize olduğu, iç ve dış segmentlerin net olarak ayrılamadığı, dış nükleer tabaka hücrelerinin nükleuslarının piknotik olduğu görülmüştür. Siprofloksasin ve levofloksasin uygulanan farelerde retina dejenerasyonu saptanmamıştır. Kinolonların fototoksik potansiyelleri sparfloksasin > lomefloksasin > enoksasin > siprofloksasin ve levofloksasin şeklinde bulunmuştur. Fototoksitenin mekanizması: UVA altında kinolonların meydana getirdiği reaktif oksijen radikalleri fotoreseptör hücrelerindeki mitokondri membranını hasarlar ve mitokondriden sitokrom-c ve apoptozis indükleyici faktörler salınır. Fotoreseptör hücresinde kaspaz-3 aktivasyonu ve apoptozis oluşur (4).

2.4. Retina ve Retina Pigment Epitelini Değerlendiren Testler

2.4.1. Fotostres Testi

Fotostres testi, gözün belli bir süre şiddetli ışık maruziyeti sonrasında tekrar eski görme keskinliğine geri dönüş zamanını ölçmeye yaramaktadır. Işık maruziyeti ile görme keskinliğindeki azalma fotopigmentlerin tükenmesine bağlı olmaktadır ve geri dönüş zamanı da fotopigmentlerin rejenerasyonuna bağlıdır. Uzamış geri dönüş zamanları, idyopatik santral seröz koryoretinopati, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, diyabetik retinopati veya anandron veya dijital toksisitesine bağlı olarak bildirilmiştir ve bu anormal uzama patolojinin retinanın dış tabakasında ve RPE'de olduğunu göstermektedir (73).

Fotostres testi, optik sinir hastalıkları ile retina hastalıklarını ayırt etmek için de kullanılabilir. Optik sinir disfonksiyonunda fotostres testi etkilenmez.

2.4.2. Renkli Görmenin Değerlendirilmesi

Renk algısı, 400-700 nm dalga boyunda elektromanyetik enerjiye verilen bir yanıttır. Her kon 1 ila 3 tip fotolabil pigment içerir. Mavi-sensitif (kısa-dalgaboyu), yeşil sensitif (orta-dalgaboyu) ve kırmızı sensitif (uzun-dalgaboyu) konlar genel olarak renkli görmeyi başlatanlar olarak bilinir. Ayrıca retinadaki birleştirici hücreler ve üst görsel merkezler ışık ve renk kontrastını tanımlayabilmede organize olarak çalışırlar.

Renk görme disfonksiyonu, normal ışık altında renk görme veya renk farklılıklarını ayırt etmedeki yetersizliktir. Kazanılmış (ilaçlar, kimyasallar) veya genetik olabilir.

Renkli görmeyi değerlendirmede, psödoizokromatik kartlar (Ishihara, Hardy-Rand-Rittler kartları), Farnsworth paneli D 15 ve Farnsworth-Munsell 100-ton renk testi kullanılmaktadır. Psödoizokromatik kartlar, renk görme disfonksiyonunun saptanmasında faydalıdır ancak sınıflandırma için kullanılamazlar. Farnsworth paneli D 15 ve Farnsworth-Munsell 100-ton renk testi ise renk körlüğünü kesin sınıflandırmada kullanılmaktadır.

2.4.3. Kontrast Duyarlılık Değerlendirilmesi

Görme keskinliği, görsel aktivitenin yalnızca bir bölümünü ölçmemizi sağlar. Kontrast duyarlılık testleri, görme keskinliği testlerine önemli bir yardımcıdır ve yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Aydınlık ve karanlık inceliği, görsel algımızın zenginliğini sağlar. Bu testler, iyi görme keskinliği olan bir hastada neden subjektif görme zorlukları olduğunu net olarak gösterir. Göz hastalıklarının erken yakalanmasında görme keskinliği testlerinden daha sensitif testlerdir. Optik nörit, glokom, diyabetik retinopati, katarakt, ambliyopi, maküla hastalıklarında ve vitreus opasitesi olan durumlarda kontrast duyarlılık azalır. Hatta görme sistemi ile direkt ilgili olmayan Parkinson, şizofreni ve multiple skleroz gibi hastalıklarda da kontrast duyarlılık etkilenir (74, 75).

Hastalığa spesifik tanı paterni henüz belirlenemese de, kontrast duyarlılık testinin gerçek değeri tanıyı koymak değil tanıyı doğrulamak ve desteklemek şeklindedir (76). Birçok test yapılabilmesine karşın bunların çoğu uzaysal frekans ile ilgilidir. Normal kontrast duyarlılık 2-5 döngü/derece uzaysal frekansı arasındadır. Bu değerler hastalık durumlarında

değişir. Visitech VCTS 6000 kartı, Arden kartı, CSV 1000 kontrast duyarlılık testi, FACT (Functional Acuity Contrast Test), Pelli-Robson, Holladay kontrast duyarlılık testi, Regan kartı, Melbourne Edge testi, Mars Letter kontrast duyarlılık testi klinik kullanımda olan testlerdir.

2.4.4. Bilgisayarlı Görme Alanı

Görme yollarının herhangi bir yerinde oluşan harabiyet, ışık hassasiyetinin azalmasına neden olur. Optik sinir ve sinir lifi tabakasını değerlendiren, yapı ve fonksiyonlarını test eden ölçüm metodlarından biri de görme alanı (GA) testidir. GA ölçümünün yapılması anlamına gelen perimetride amaç, görme alanı topoğrafisini çıkararak normalden sapmayı tespit etmektir. GA, göz açık ve bir noktaya fıkse iken fiksasyon noktasının etrafındaki objeleri görebildiği maksimum alan olarak tanımlanır. Normal GA, fiksasyon noktasından üstte 60°, nazalde 65°, altta 70°-75°, temporalde 100°-110° lik bir eliptik alan tanımlamaktadır. GA'daki kör nokta optik sinir başı bölgesine uyar ve fiksasyon noktasının 15° temporalinde, merkezinde absolu skotom, periferinde ise rölatif skotom alanları içeren görmenin olmadığı bir alandır. Rölatif skotom, optik sinir başının özellikle alt ve üst kısımlarındaki peripapiller retinayı ifade eder. Pik noktası en fazla duyarlılığın olduğu bu nedenle en zayıf uyarıların bile görülebildiği noktadır (77).

Retinal hastalıkları değerlendirmede ideal olan GA otomatize edilmiş, kantitatif, eşik perimetrisidir. Humphrey GA analizörü, en çok kullanılan bilgisayarlı GA olması ve istenilen özelliklere sahip olması nedeniyle standart hale gelmiştir. Humphrey'de SITA (Swedish interactive threshold algorithm) standart ve SITA fast, yaygın olarak kullanılır. 60°'lik görme alanını test edebilme kabiliyeti vardır. Standart olarak 30/2, 24/2 ve 10/2 kullanılmaktadır. 10/2 protokolü, santral 10°'lik alanda 68 noktayı test eder ve maküler alandaki hafif GA kayıplarını saptamada daha sensitiftir (78).

Retinal toksisite yapan ilaçların başında klorokin ve hidroksiklorokin gelmektedir ve santral ve parasantral skotom yapmaktadır. Yine pigmente makülopatiye neden olan tioridazin de santral skotoma sebep olmaktadır. Erken toksisiteyi değerlendirmek için 10/2 beyaz üzerine beyaz standart otomatize edilmiş perimetri önerilmektedir. Erken perimetrik

değişiklikler toksik makülopati için nonspesifik olabilir ancak diğer testlerde de problem saptanırsa ilacın kesilmesi gerekir.

2.4.5. Optik Koherens Tomografi

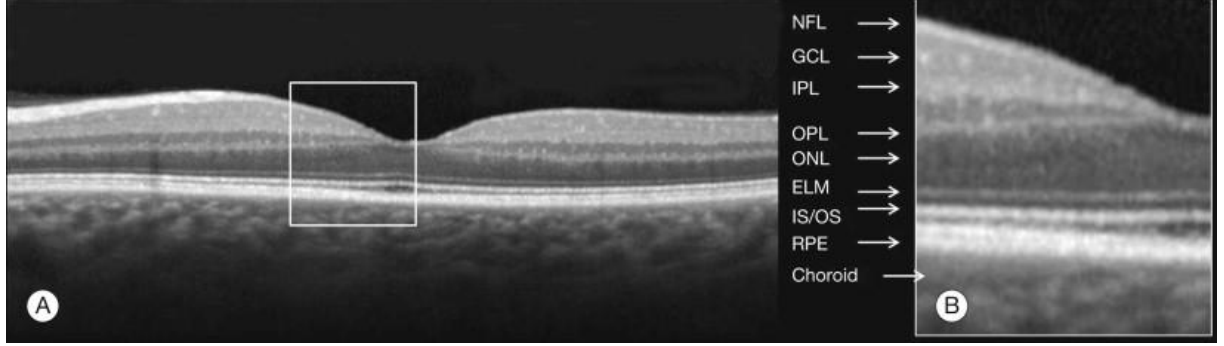
OKT, dokuların kesitsel görüntülenmesinde yüksek çözünürlük görüntü sağlayan non-invaziv ve non-kontakt bir yöntemdir. Biyolojik dokulardan mikron çözünürlüğünde tomografik kesitler almak için kullanılmaktadır (optik biyopsi). Görüntü almak için bir B tarama ultrasonda ses kullanılırken, OKT de ise ışık kullanılmaktadır. Görüntülemenin fiziksel temeli çeşitli dokuların ince yapıları arasındaki optik yansıma farklılıklarından meydana gelmektedir. OKT sisteminin çalışması, düşük koherens interferometri olarak bilinen bir optik ölçüm tekniğine dayanmaktadır (19).

OKT cihazlarında kullanılan kızıl ötesi ışığın dalga boyu 800-840 nm arasında yer almaktadır. Işık kaynağı 200 mikrowatt ışık salınımı yapan 830 nm dalga boyunda yüksek aydınlatmalı diode lazerdir. Kısa koherens uzunluğuna sahip diode ışığı, OKT görüntüleme sisteminin ideal longitudinal rezolüsyonunu sağlamaktadır. Görüntüler aksiyel planda retina yüzeyinden koroide 10 µm, transvers olarak ise 20 µm çözünürlükle elde edilmektedir.

Son dönemlerde piyasaya çıkan fourier-domain OKT cihazlarında (ileri derecede yüksek çözünürlüklü OKT (UHR-OCT) ise çözünürlük 5 µm düzeyine düşürülmüştür. Time-domain (zaman zeminli) OKT'yi fourier-domain (spektral zeminli) OKT'den ayıran iki parametre hız ve çözünürlüktür. Time-domain OKT sistemleri, retinanın farklı tabakalarının yansımalarını ölçmek için referans aynanın mekanik hareketine bağlı olarak gelişir. Bu nedenle saniyede sadece 400 A- tarama yapabilir. Buna karşın fourier-domain OKT, sabit bir referans aynası ve retinanın tüm tabakalarından eş zamanlı görüntü bilgisi almak için yüksek kapasiteli bir spektrometre kullanır. Bu da saniyede 27.000 A- taramaya eşdeğer bir görüntü elde edilmesini sağlar. Fourier-domain OKT daha geniş spektral bandı sayesinde time-domain OKT'den iki kat daha detaylı kesitsel görüntü sağlamaktadır (79).

Yüksek çözünürlüklü sistemlerin belirgin faydası, dış limitan membran ve iç ve dış fotoreseptör segmentleri arasındaki bileşke de dahil retina tabakalarını daha iyi ayırabilmesidir. Bu, retina patolojileri ve küçük anatomik değişiklikleri daha iyi lokalize

edebilmemizi sağlar. Günümüzde özellikle maküla bölgesini ilgilendiren patolojilerde OKT ile elde edilen kesitler birçok klinik tablonun tanınmasında önemlidir. OKT, maküla patolojilerinde retina yüzeyinin, retina yüzeyi ile vitreus ilişkisinin, retina içi yapıların ve RPE'nin değerlendirilmesinde diğer tanı metodlarını tamamlayıcı özelliğe sahiptir.



Şekil 11. Normal bir insan gözünün spektral-zeminli optik koherens tomografi imajı: Retinanın tüm tabakaları görülmektedir.

2.4.5.1. Enhanced Depth Imaging (EDI) OKT

Koroid insan vücudundaki en çok vaskülarizasyona sahip dokulardan biri olup dış retinanın oksijenizasyon ve beslenmesinde, retinanın ısı regülasyonunda, büyüme faktörlerinin salgılanmasında önemli görevler üstlenir.

SD-OKT'nin bir parçası olan bu teknik koroide odaklanıp in-vivo görüntüler elde etmektedir. Koroid kalınlığı ve yapısal anormallikleri göstermede faydalı bilgiler sağlamaktadır. Koroidden geniş kesitler şeklinde tarama yapması ve koroid kalınlığının manuel olarak ölçümü tekniğin kısıtlı yönleridir. Yapılan birçok çalışmada koroid kalınlığının yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, dejeneratif miyopi, santral seröz koryoretinopati gibi hastalıklardan; sigara ve kahve kullanımı, kan basıncı, hemodiyaliz gibi durumlardan etkilendiği ve diüurnal varyasyon gösterdiği saptanmıştır (80, 81, 82, 83).

2.4.5.2. Optik Koherens Tomografide Gangliyon Hücre Kompleksi Kalınlığı

Retina gangliyon hücreleri retina sinir lif katmanı, gangliyon hücre katmanı ve iç plexiform tabakadan oluşmaktadır. Her üç katman gangliyon hücre kompleksi (GCC) olarak adlandırılır. OKT ile gangliyon hücre kalınlığını (GHK) normal retinal tabakadan ayırabilmek mümkün olmuştur. GHK, deviasyon ve anlamlılık haritaları ile değerlendirilir.

Kalınlık Haritası: GHK renk haritası ile değerlendirilir.

Deviasyon Haritası: GHK haritası normotiv veri tabanına göre kıyaslanarak renk haritası oluşturulur.

Anlamlılık Haritası: Her bir noktada GHK normal verilere göre kıyaslanarak yeni GHK haritası normativ verilere göre karşılaştırılarak verilir. Normal verilere göre % 5'in altındaki kalınlık alanları sarı, %1'in altındaki alanlar kırmızı ve %5'in üzerindeki alanlar yeşil renge boyanır. Yeşil normal, sarı borderline, kırmızı anormal değerleri gösterir.

Bu değerlere göre tüm alanda GHK ortalaması, superior ve inferiorda GHK ortalaması, total volüm kaybı (deviasyon haritasında GHK volüm kaybı toplamının total harita alanına bölünmesi) ve fokal volüm kaybı (anlamlı GHK volüm kaybı toplamının harita alanına bölünmesi) değerlendirilir ve tüm parametreler renk kodları ile verilerek anlamlı GHK değerlendirilir ($p < \%1$, kırmızı, $p < \%5$ sarı, $p > \%5$, yeşil).

2.4.6. Fundus Otofloresans Görüntülemesi

FOF, gözdibi görüntülenmesinde yeni bir metod olup son yıllarda kullanımı artmıştır. Floresans, bazı moleküllerin belli bir dalga boyundaki ışıkla uyarılması sonucunda daha uzun bir dalga boyunda ışık yayması olarak tanımlanmaktadır. Otofloresans ise herhangi bir boya verilmeksizin gözdeki yapılardan floresan ışık yayılımı olarak tanımlanabilir.

Gözdibinde otofloresans özelliği olan moleküllerin (florofor) bulunması nedeniyle filtreler yardımıyla boya verilmeden fundus görüntüleri elde edilebilir. FOF'un RPE'deki

lipofusinden kaynaklandığı bildirilmiştir. Bu nedenle FOF, RPE'yi non-invaziv olarak değerlendirebilen bir görüntüleme yöntemidir.

Lipofusin, otofloresans özelliğine sahip, sarı- kahverengi, pek çok farklı molekülün karışımından oluşan bir birikim materyalidir ve tüm postmitotik hücrelerin lizozomlarında birirmektedir. RPE'deki lipofusin primer olarak fotoreseptör dış segmentlerinin yıkımı sonucu oluşmaktadır. Yani lipofusin; yağ asidi, retinoid ve proteinlerin oksidatif yıkım ürünlerinin bir karışımıdır. Lipofusindeki ana florofor A2E (N-retinylidene-N-retinylethanolamine), isimli fotoreseptör dış segment yıkım ürünüdür (84).

FOF denilince fundusun 488 nm dalga boyundaki mavi ışık ile uyarılmasına dayanan görüntüleme yöntemi anlaşılmaktadır (kısa dalgaboyu otofloresans, mavi ışık otofloresansı, AF488, lipofusin-ilintili otofloresans).

Kızılötesi FOF (near infrared autofluorescence/ NIR-AF, melanin-ilintili otofloresans) ise gözde 787 nm dalga boyundaki kızılötesi ışıkla uyarılması ve yayılan ışının 810 nm ve üzerini filtreleyecek (bariyer filtre) şekilde görüntülenmesi ile elde edilir. RPE ve koroiddeki melanin, kızılötesi FOF görüntülemeye otofloresans gösteren başlıca florofordur. Melanin, gözde RPE ve koroidde yoğun bir şekilde bulunmaktadır. Koroid kaynaklı melaninin katkısı RPE'ye göre daha azdır ve asıl kaynağın RPE'deki melanin olduğu gösterilmiştir (85, 86).

Normal gözden elde edilen FOF görüntüsünde optik disk ve retina damarlarında otofloresans sinyali olmadığı görülmektedir. Bunun nedeni optik diskte RPE bulunmaması, büyük retina damarlarının ve içerisindeki kan elemanlarının mavi ışığı absorbe etmesi ve alttaki RPE'yi bloke etmesidir. Fundusun geri kalanında RPE'de varolan lipofusin sebebiyle otofloresans izlenmektedir. Maküladaki otofloresansın şiddeti, luteal pigmentlerin neden olduğu emilim nedeniyle diğer retina sahalarına göre daha düşüktür.

FOF görüntülemesinde hipootofloresans ve hiperotofloresans terimleri kullanılmaktadır. Hipootofloresans nedenleri RPE atrofi ve blokaj (intraretinal-subretinal hemoraji, pigmentasyon, retina ödemi-subretinal sıvı, ortam opasiteleri) iken hiperotofloresans nedenleri artmış RPE lipofusin birikimi (Stargardt hastalığı, Best hastalığı, Pattern distrofi, Erişkin vitelliform maküla distrofi ve coğrafik atrofi sahalarının çevresindeki

bileşke bölgesi), pigment epitel dekolmanı, kronik santral seröz koryoretinopati, transmisyon hiperotofloresansı (maküla deliği, KMÖ) ve optik sinir drusenidir.



Şekil 12. Normal bir insan gözünün FOF imajı

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran ve çeşitli enfeksiyonlar nedeniyle oral florokinolon tedavisi (siprofloksasin, moksifloksasin, levofloksasin) başlanan çalışma grubu ve Göz Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran ve herhangi bir ilaç kullanmayan sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu olmak üzere toplam 126 birey çalışmaya katıldı. Çalışma grubuna 76 hasta, kontrol grubuna 50 hasta dahil edildi.

Çalışmaya katılmak üzere başvuran hastalardan florokinolon dışında herhangi bir başka ilaç kullananlar; sigara, alkol, uyuşturucu madde kullanımı olanlar; keratokonus, korneal skar, büllöz keratopati gibi kornea bozukluğu olanlar; diyabetik retinopati, senil maküla dejenerasyonu, santral seröz koryoretinopati, ven tıkanıklığı gibi retina bozukluğu olan veya optik disk hasarına sebep olmuş hastalık geçirenler; aktif veya geçirilmiş üveiti bulunanlar; daha önce FAKO, vitrektomi ameliyatı olanlar ile koroid kalınlığı sonuçlarını etkileyebileceğinden refraksiyon değerleri -3.00 D ile +3.00 D aralığının dışında olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm çalışma ve kontrol grubunun boy ve kilo ölçümleri yapılarak vücut kütle indeksleri (BMİ) hesaplandı.

Çalışma ve kontrol grubundaki hastalar özellikle aynı yaş ve cinsiyet grubundan ve benzer BMİ olanlardan seçildi. Yaş, cinsiyet ve BMİ'nin parametreler üzerindeki etkisi ortadan kaldırılarak iki grup da eşit şartlarda değerlendirilmeye çalışıldı.

Florokinolonların çoğu biyotransformasyona uğradığı için karaciğer yetmezliği olan hastalar ile böbrek yoluyla atıldığı için böbrek yetmezliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

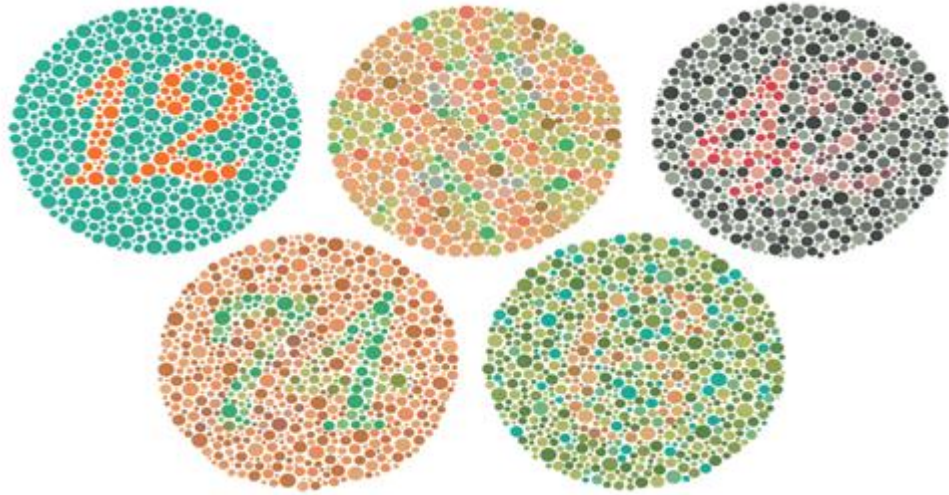
3.2. Hastaların Klinik Değerlendirilmeleri

Çalışmaya dahil edilen, çeşitli enfeksiyonlar (prostatit, idrar yolu enfeksiyonu, pnömoni, kronik sinüzit vs.) nedeniyle oral florokinolon tedavisi (siprofloksasin, moksifloksasin, levofloksasin) başlanan hastaların, tedavi süresi, herhangi bir başka ilaç kullanıp kullanmadığı, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner kalp hastalığı, sigara, alkol ve uyuşturucu madde kullanım öyküsü sorgulandı.

Tüm katılımcılara detaylı bir göz muayenesi uygulandı. Tüm katılımcıların en iyi düzeltilmiş görme keskinliklerine (EDGK), biyomikroskopik ön segment muayenelerine bakıldı ve nonkontakt pnömotonometre (Topcon) ile göz içi basınçları (GİB) ölçüldü. Hastaların pupillaları fenilefrin ve tropikamid damla yardımıyla dilate edilerek lens muayenesi ve katarakt durumu değerlendirildi. Dilate fundus muayenesi Volk SuperField NC lens yardımıyla tüm retina periferi de dahil olmak üzere ayrıntılı olarak yapıldı.

3.3. Renkli Görme Muayenesi

Renkli görmenin değerlendirilmesi, standart şekilde aydınlatılmış muayene odasında Ishihara testi (38 Plates Edition, 1990) kullanılarak yapıldı. Ishihara testi 75 cm'den kartlar 4 sn gösterilecek şekilde her göz için ayrı ayrı uygulandı.



Şekil 13. İshihara Testi

3.4. Pelli Robson Kontrast Duyarlılık Testi

Kontrast sensitivite ölçümleri, Pelli-Robson kontrast duyarlılık kartı kullanılarak, fotopik koşullarda hastanın optimum görme koşulları sağlandıktan sonra 3 metre mesafeden tek tek gözler kapatılarak her göz için ayrı ayrı kaydedildi.

Pelli-Robson kartı 16 harf üçlüsü içermektedir. Üçlü içindeki her bir harf aynı kontrasta sahiptir. Değişen boyutlarda ve kontrastlarda optotip kullanılarak oluşturulmuştur. Her üçlüde bir kontrast 0.15 log ünite azalır. Her bir harf doğru okundukça 0.05 log ünite değer verilir. Fotopik (85 cd/mm^2) koşullar, ışık ölçer cihazı ile (Light meter, LX-1108, Lutron Electronic Enterprise Co., LTD, Taipei, Taiwan) belirlenmek suretiyle ölçümler yapıldı.



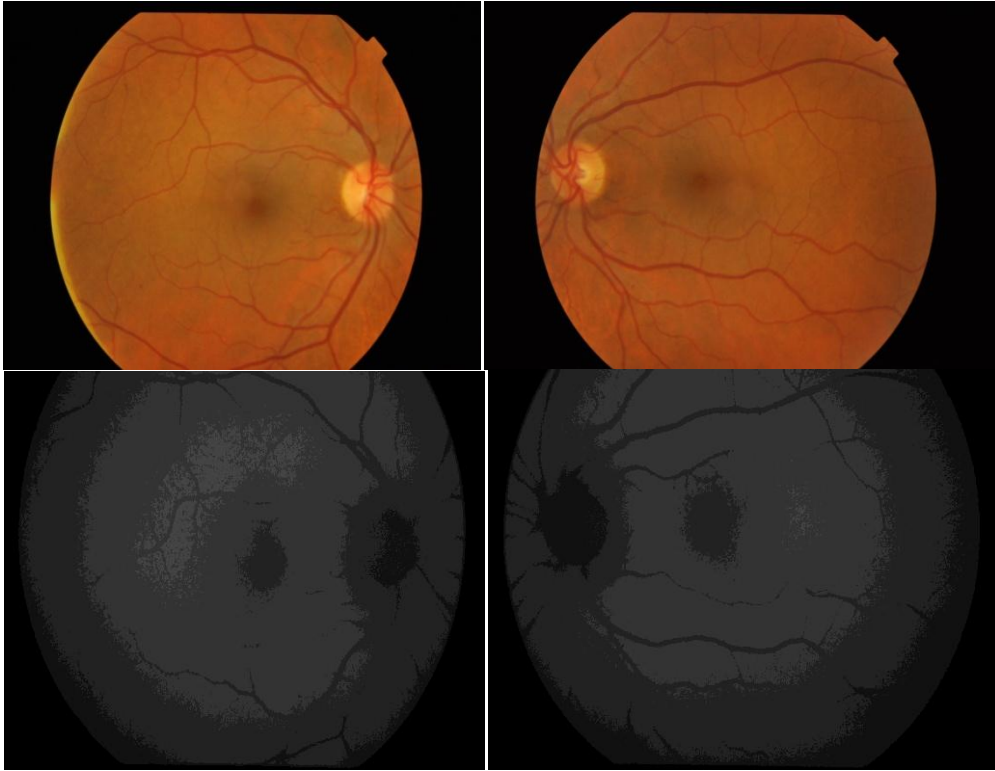
Şekil 14. Pelli Robson Kontrast Duyarlılık Kartı

3.5. Fotostres İyileşme Zamanı Değerlendirilmesi

Fotostres testi sırasında hastalar, diğer göz kapalı olacak şekilde gözüne olabildiğince yakın tutulan ve ışığı tam şiddette olan direkt oftalmoskopa 10 saniye süre ile fikse ettirildi. Fotostres iyileşme zamanı test öncesi tespit edilmiş görme keskinliği sırasında bulunan harflerden 3 tanesini görene kadar geçen zaman olarak kabul edildi. Aynı işlem diğer göze de uygulandı. Bu teknik ile retinaya düşen ışığın pupil çapından bağımsız olması ve yapan kişi tarafından hastanın fiksasyonunun görülmesi sağlandı. Fotostres iyileşme zamanı 60 saniye ve üzerinde ise anormal olarak kabul edildi.

3.6. Renkli Fundus ve FOF Görüntülemesi

Topcon TRC-50DX fundus kamerası (Topcon, Tokyo, Japonya) yardımı ile hastaların fundus fotoğrafları ve FOF tetkiki çekildi. FOF görüntülemesi için eksitasyon ışığının dalga boyunun alt sınırı 535 nm, üst sınırı 585 nm iken, bariyer filtresinin dalga boyunun alt sınırı 615 nm üst sınırı 715 nm idi. Yüksek kalite görüntü elde etmek için pupil genişliğinin 6 mm'den az olmamasına dikkat edildi. En az 5 otofloresans çekimi yapıldı. Tüm hastaların görüntülemeleri bu konuda tecrübeli tek bir sağlık personeli (MM) tarafından yapıldı.



Şekil 15. Kontrol Grubunda A.T. İsimli Hastanın Renkli Fundus ve FOF Görüntülemesi

3.7. 10/2 Görme Alanı Testi

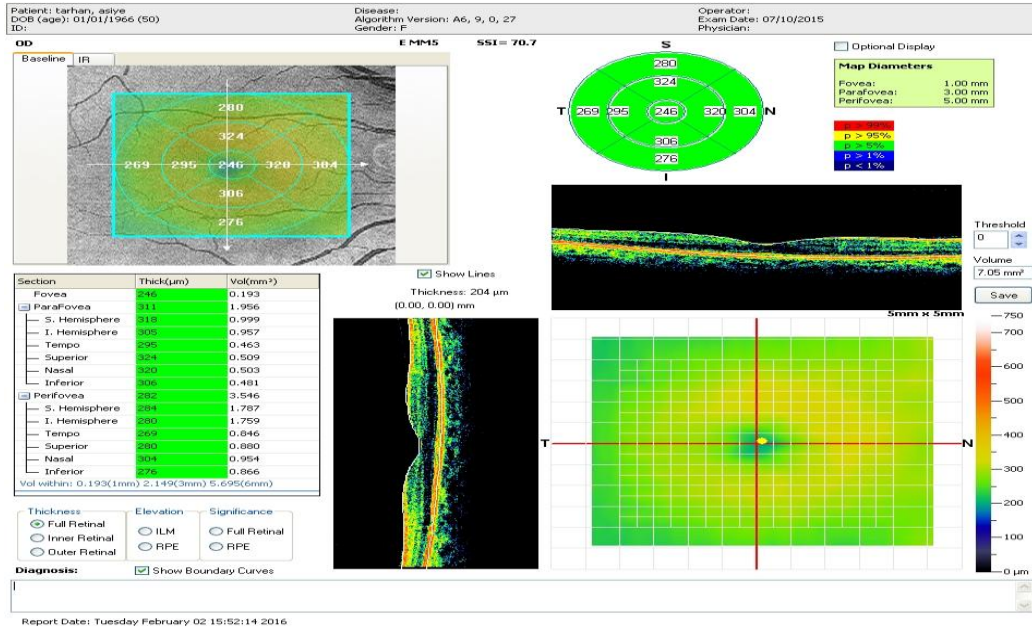
Bilgisayarlı GA testi, Humphrey Visual Field Analyzer (Carl Zeiss Inc., Dublin, CA, USA) ile santral 10°'lik alanda 68 noktayı test eden beyaz üzerine beyaz 10/2 SITA standart algoritması kullanılarak uygulandı. Fiksasyon kaybı %20 ve üzerinde olanlar ile yalancı pozitif ve negatif hata değerleri %33'ün üzerinde olanlar analizden çıkarıldı. Ortalama deviasyon (MD) ve patern standart deviasyon (PSD) değerlerine bakıldı. Rölatif veya absolu skotom oluşumu değerlendirildi.

3.8. Optik Koherens Tomografi

Hastaların retinadaki oluşan yapısal değişikliklerini değerlendirmek için RTVue RT-100 5.1 SD- OKT (Optovue Inc. Fremont, CA, USA) cihazı kullanıldı. Cihaza oturan hastanın başının dik ve aynı pozisyonda olmasına özen gösterildi. Cihazın yazılımında kalite kriteri olarak mevcut olan Sinyal Gücü İndeksi (Signal Strength Index- SSI) kullanıldı. Sinyal gücü düşük olan hastaların ölçümleri tekrarlandı. Ölçümler bu konuda tecrübeli tek bir hekim (AÖK) tarafından yapıldı.

3.8.1. Optik Koherens Tomografi ile Santral Maküla Kalınlığının Ölçümü

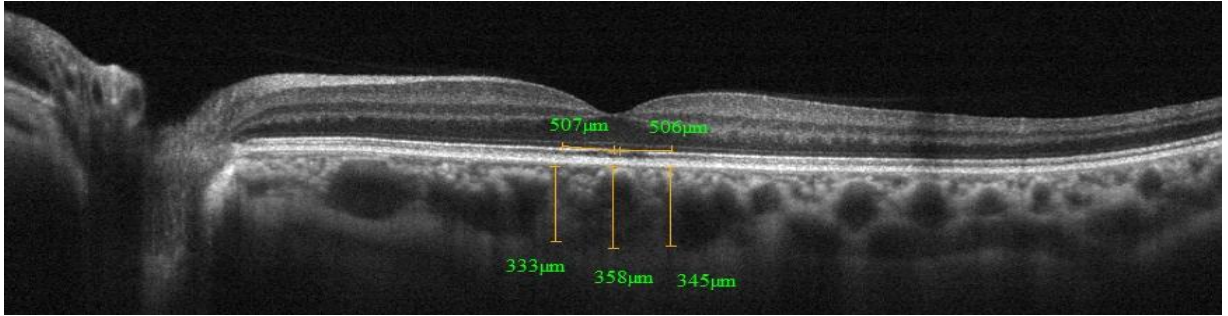
Santral maküla kalınlığı (SMK) için RTVue 100'ün EMM5 programı ve referans üç boyutlu maküla görüntüsü programları kullanıldı. Bu programda fovea merkezde olacak şekilde aralarında 0.5 mm aralık olan 6 mm uzunluğunda her biri 803 tarama yapan 13 yatay ve 13 dikey görüntü ile aralarında 0.5 mm aralık olan 4 mm uzunluğunda her biri 535 tarama yapan 8 yatay ve 8 dikey, toplam 21 yatay ve 21 dikey görüntüler alındı. Cihazın otomatik aldığı ve fovea merkezinden geçen yüksek çözünürlüklü maküler kesit bu çalışmada kullanılacak ölçümler için kullanıldı. Tüm ölçümlerde tekrarlanabilirliğin daha yüksek olduğu iç fiksasyon ışığı kullanıldı.



Şekil 16. OKT'de SMK için Kullanılan EMM5 Programı Görüntüsü

3.8.2. Optik Koherens Tomografi ile Subfoveal Koroid Kalınlığının Ölçümü

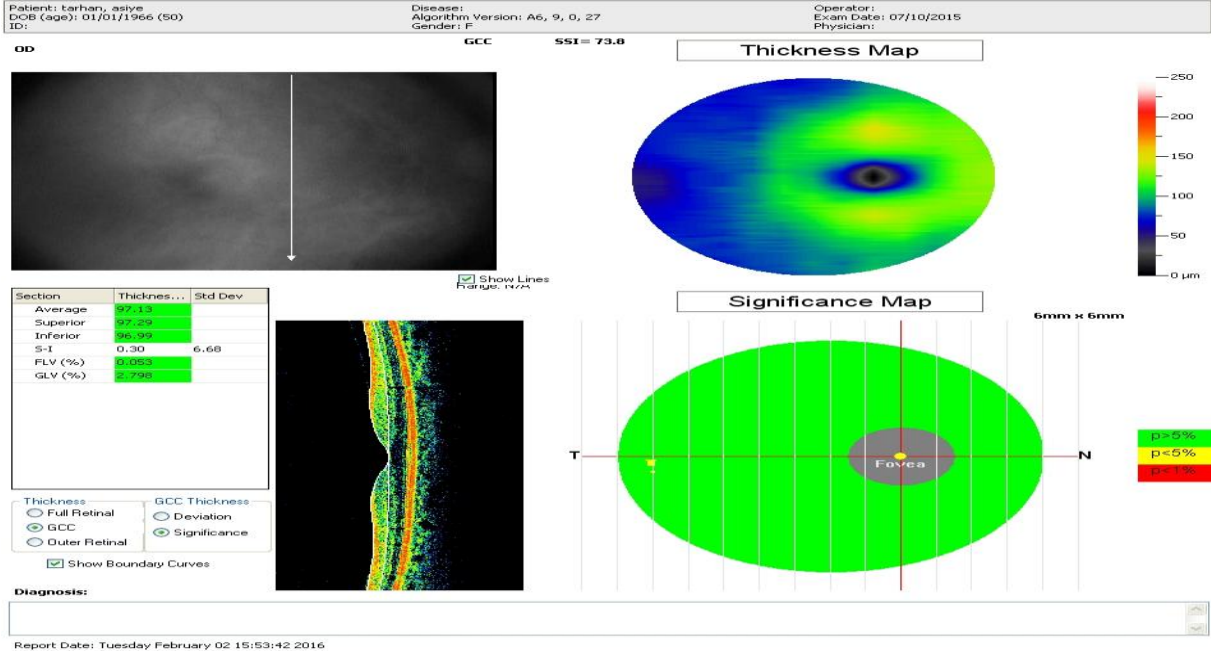
Koroid değerlendirilmesi amacı ile line modunda koryoretinal görüntüleme seçeneği seçildi ve fovea merkezde olacak şekilde yatay 12 mm uzunluğunda her biri ortalama 1000 tarama yapan 32 görüntü alınarak görüntülerin otomatik ortalaması alındı. Koroid görüntülemesi her iki gözde üç kez tekrarlanarak görüntünün en net olduğu çekim üzerinden ölçüm alındı. Koroid kalınlığı ölçümleri fovea merkezi, fovea merkezinin 500 mikron temporal ve 500 mikron nazalinden olmak üzere üç ayrı noktadan yapıldı. Koroid kalınlığı ölçümünde manuel olarak RPE'nin hiperreflektif bandının dış kenarı ile skleral hiperreflektivitenin iç sınırı arasındaki mesafe ölçüldü. Bu ölçüm, tüm katılımcılara daha önceden bildirilen koroid kalınlığındaki diüurnal varyasyondan kaçınmak üzere saat 11:00-13:00 arasında uygulandı.



Şekil 17. EDI OKT ile Merkez ile Temporal ve Nazalden Subfoveal Koroid Kalınlığı Ölçümü

3.8.3. Optik Koherens Tomografi ile Gangliyon Hücre Kalınlığının Ölçümü

GHK için RTVue 100'ün GCC programından yararlanıldı. 7x7 mm kare şeklinde 15 vertikal çizgisel tarama ile bunların ortasından geçen 1 horizontal çizgi alanının 0.58 sn'de 14.944 A-tarama görüntüsü alındı. GHK taramasında 7x7 mm'lik kare alan fovea merkezinin 1 mm temporaline (GHK'nin en fazla olduğu yer) santralize edildi. Ortalama GHK, superior GHK, inferior GHK, fokal volüm kaybı (FVK, %) ve global volüm kaybı (GVK, %) parametreleri değerlendirildi.



Şekil 18. OKT'de GHK için Kullanılan GCC Programı Görüntüsü

Tüm katılımcıların detaylı göz muayeneleri ve yapılan tüm tetkikleri oral florokinolon kullanımı öncesinde, tedavinin 1.haftasında ve 1. ayında tekrar edildi.

3.9. İstatistiksel Analizler

Araştırmada elde edilen bulguların istatistiksel analizler ile değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21.0 programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama $\pm$ standart sapma ve yüzde değerleri kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov - Smirnov testi ile değerlendirildi. İstatistiksel analiz yapılırken, dağılımın düzenli olduğu nümerik veriler için parametrik testler; dağılımın düzenli olmadığı nümerik veriler için non-parametrik testler yapıldı.

Parametrelerin gruplar arası ve grup için ikili karşılaştırmalarında Student's t testi veya non parametrik karşılığı olan Mann Whitney-U testleri kullanıldı. Çalışma grubunda tekrarlayan 3 ölçümün karşılaştırmasında tekrarlayan ölçümlerde tek yönlü ANOVA (Analysis of variance) testi veya non parametrik karşılığı olan Friedman testinden yararlanıldı. Oransal verilerin analizinde Ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Çalışma ve kontrol grubunun temel epidemiyolojik özellikleri Tablo 3'te özetlenmiştir. Çalışmaya oral florokinolon grubu antibiyotik başlanan 76 hastanın 152 gözü ile 50 sağlıklı kişinin 100 gözü dahil edildi. Çalışma grubunun 37'si (%48.6) kadın ve 39'u (%51.3) erkekti. Kontrol grubunun ise 26'sı (%52) kadın, 24'ü (%48) erkek idi. Çalışma grubunun yaş ortalaması 49.8 ± 11.3 iken kontrol grubununki 48.9 ± 11.2 yıldı. Çalışma grubunun ortalama BMİ'si 26.1 ± 3.3 kontrol grubunun BMİ'si 26.4 ± 2.9 idi. Yaş, cinsiyet ve BMİ'ler açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 3. Gruplarda Temel Epidemiyolojik Özellikler

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
Yaş (yıl)	49.8 ± 11.3 (21-76)	48.9 ± 11.2 (22-77)	0.70*
Cinsiyet Kadın:Erkek	37:39	26:24	0.51**
BMİ (kg/m ²)	26.1 ± 3.3	26.4 ± 2.9	0.72*

Veriler ortalama $\pm$ standart deviasyona göre sunulmuştur.*Student's t-testi ; ** Ki-kare; BMİ: Vücut kütle indeksi

Tüm hastaların refraksiyon değerleri -3.00D ile +3.00D aralığında idi. Hastaların hiçbirinde oral florokinolon kullanımı dışında ilaç kullanımı ve sistemik hastalık veya kronik bir göz hastalığı mevcut değildi.

Hastaların geçirdikleri enfeksiyonlar, kullandıkları florokinolon grubu ilaçlar ve tedavi süreleri Tablo 4'te bildirilmiştir. Hastaların %39.4'ü komplike İYE, %46'sı prostatit, %2.6'sı komplike olmayan piyelonefrit, %2.6'sı mesane enfeksiyonu, %1.3'ü akut sinüzit, %3.9'u kronik sinüzit, %2.6'sı toplum kökenli pnömoni nedeniyle 10-14 gün süre ile oral florokinolon grubu antibiyotik (siprofloksasin, moksifloksasin, levofloksasin) tedavisi aldı.

Tablo 4. Hastaların Geçirdikleri Enfeksiyonlar ve Tedavi Bilgileri

	Hasta Sayısı	Kullanılan İlaç	Tedavi Süresi
Komplike İdrar Yolu Enfeksiyonu	30 (%39.4)	Siprofloksasin 500 mg	10 gün 2X1
Prostatit	35 (%46)	Siprofloksasin 500 mg	14 gün 2X1
Komplike olmayan piyelonefrit	2 (%2.6)	Levofloksasin 500 mg	14 gün 2X1
Mesane Enfeksiyonu	2 (%2.6)	Siprofloksasin 500 mg	14 gün 2X1
Akut Sinüzit	1 (%1.3)	Moksifloksasin 400 mg	14 gün 1X1
Kronik Sinüzit	3 (%3.9)	Levofloksasin 500 mg	14 gün 2X1
Toplum Kökenli Pnömoni	2 (%2.6)	Moksifloksasin 400 mg	14 gün 1X1

4.2. Göz Muayene Bulguları

Tüm katılımcıların EDGK'leri Snellen GK eşeli ile değerlendirildi. İstatistiksel karşılaştırma için Snellen GK değerleri LogMAR değerlerine çevrildi. Çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. hafta ve 1. ay GK ve GİB değerleri karşılaştırması Tablo 5'te gösterilmiştir. Tedavi öncesinde ortalama GK LogMAR'a göre 0.03 ± 0.14 bulundu. 4 hastada ambliyopiye bağlı görme keskinliğinde azalma mevcut idi. Oral florokinolon tedavisi öncesi, tedavinin 1. haftası ve 1. ayında GK açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.975$). Göz içi basınçları açısından da tedavi öncesi, tedavinin 1. haftası ve 1. ayı arasında anlamlı bir yoktu ($p=0.147$).

Tablo 5. Çalışma Grubunda Görme Keskinliği (LogMAR) ve Göz İçi Basınç Değerleri Kıyaslaması

Çalışma Grubu	Tedavi Öncesi	Tedavinin 1. Haftası	Tedavinin 1. Ayı	p-değeri*
Görme Keskinliği (LogMAR)	0.03 ± 0.14	0.03 ± 0.14	0.03 ± 0.14	0.975
Göz İçi Basıncı (mm/Hg)	15.82 ± 2.74	15.76 ± 2.38	15.30 ± 2.21	0.147

Veriler ortalama ± standart deviasyona göre sunulmuştur.*Friedman testi

Oral florokinolon kullanımına bağlı olarak hastalarda bulanık görme, gözlerde ağrı, görme kaybı, uçuşan cisimler görme, ışık çakması gibi hiçbir semptom görülmedi.

Ön segment bulguları, göz hareketleri, posterior segment bulguları tüm gruplarda normal idi. İlaç kullanımına bağlı arka vitreus dekolmanı (AVD) veya retina dekolmanı gözlenmedi.

Fotostres iyileşme zamanı tedavi öncesi çalışma grubunda 11.7 ± 13.1 sn, tedavinin 1. haftasında 10.5 ± 11.4 sn ve tedavinin 1. ayında 10.3 ± 10.9 sn idi ve oral florokinolon kullanımından etkilenmediği görüldü ($p=0.874$). Kontrast duyarlılık ve renkli görme ölçümlerine bakıldığında tedavi öncesi ve tedavi sonrasında değişiklik olmadığı saptandı (sırasıyla $p=0.725$, $p=1$) (Tablo-6).

Tablo 6. Çalışma Grubunda Fotostres İyileşme Zamanı, Kontrast Duyarlılık ve Renkli Görme Ölçümleri Kıyaslaması

Çalışma Grubu	Tedavi Öncesi	Tedavinin 1. Haftası	Tedavinin 1. Ayı	p-değeri*
Fotostres İyileşme Zamanı (sn)	11.7 ± 13.1	10.5 ± 11.4	10.3 ± 10.9	0.874
Kontrast Duyarlılık (%)	4.56 ± 7.94	4.51 ± 7.95	4.49 ± 7.95	0.725
İshihara testinde okunan sayfa sayısı	19.93 ± 0.52	19.93 ± 0.52	19.93 ± 0.52	1

Veriler ortalama ± standart deviasyona göre sunulmuştur. *Friedman testi

4.3. Optik Koherens Tomografi Bulguları

Çalışma grubunda hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. hafta ve tedavi sonrası 1. ayda SMK ve subfoveal koroid kalınlığı (SFKK) karşılaştırıldığında retina ve koroid tutulumunu düşündürecek istatistiksel anlamlı bir fark izlenmedi. Katılımcıların SMK ve SFKK bulguları Tablo-7’de özetlenmiştir.

Tablo 7. Çalışma Grubunda Santral Maküla Kalınlığı ve Subfoveal Koroid Kalınlığı Değerleri Kıyaslaması

Çalışma Grubu	Tedavi Öncesi	Tedavinin 1. Haftası	Tedavinin 1. Ayı	p-değeri*
SMK (µm)	241.81±16.25	240.63±13.86	241.81±14.5	0.758
SFKK (µm)	301.32±67.16	296.45±66.4	299.68±66.83	0.792

Veriler ortalama ± standart deviasyona göre sunulmuştur.* Friedman testi; SMK: Santral Maküla Kalınlığı; SFKK: Subfoveal Koroid Kalınlığı

4.3.1. Gangliyon Hücre Kalınlığı Bulguları

Çalışma grubuna ait ortalama GHK, süperior GHK, inferior GHK, FVK ve GVK ortalamaları ve standart sapmaları Tablo-8’de gösterilmektedir. Oral florokinolon kullanımının GHK parametreleri üzerinde etkisi olmadığı görüldü.

Tablo 8. Çalışma Grubunda Gangliyon Hücre Kalınlığı Parametreleri Kıyaslaması

Çalışma Grubu	Tedavi Öncesi	Tedavinin 1. Haftası	Tedavinin 1. Ayı	p-değeri
Ortalama GHK (µm)	97.14 ± 13.66	97.99 ± 12.15	97.62 ± 7.44	0.765 **
Süperior GHK (µm)	96.54 ± 7.82	96.6 ± 8.07	97.1 ± 7.57	0.806 *
İnferior GHK (µm)	97.75 ± 8.02	97.98 ± 8.4	97.91 ± 7.6	0.970 *
FVK (%)	0.77 ± 1.06	0.82 ± 1.28	0.78 ± 1.1	0.997 **
GVK (%)	4.81 ± 4.47	4.75 ± 4.45	4.56 ± 4.35	0.848 **

Veriler ortalama ± standart deviasyona göre sunulmuştur.

* One-Way ANOVA ; ** Friedman testi; GHK: Gangliyon Hücre Kalınlığı; FVK: Fokal Volüm Kaybı; GVK: Global Volüm Kaybı

4.4. Bilgisayarlı Görme Alanı Bulguları

Tedavi öncesi grupta 29 hasta fiksasyon kaybı %20 ve üzerinde olduğu veya yalancı pozitif ve negatif hata değerleri %33'ün üzerinde olduğu için analizden çıkarıldı. Tüm grupların ortalama MD ve PSD değerleri ve standart sapmaları Tablo-9'da gösterilmektedir. Hastalarda ilaç tedavisi sonrası 1 aylık izlemde rölatif veya absölü skotom oluşumu gözlenmemiştir.

Tablo 9. Çalışma Grubunda Ortalama Deviasyon ve Patern Standart Deviasyon Değerleri Kıyaslaması

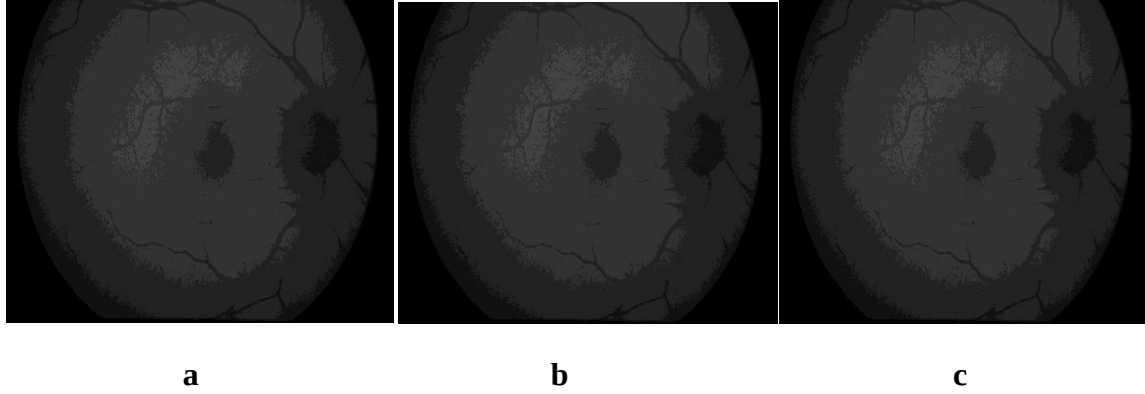
Çalışma Grubu	Tedavi Öncesi	Tedavinin 1. Haftası	Tedavinin 1. Ayı	p-değeri
MD (dB)	-1.34 ± 1.4	-0.94 ± 1.23	-0.81 ± 1.23	0.063
PSD (dB)	1.44 ± 0.57	1.33 ± 0.53	1.25 ± 0.48	0.509

Veriler ortalama ± standart deviasyona göre sunulmuştur.

* One-Way ANOVA ; ** Frieman testi; MD: Mean Deviasyon; PSD: Pattern Standart Deviasyon

4.5. FOF Bulguları

Tüm katılımcıların FOF görüntülemesi yapıldı. İlaç kullanımına bağlı hipootofloresans veya hiperotofloresans izlenmedi. Bir olgunun tedavi öncesi, tedavinin 1. haftası ve 1. ayındaki FOF görüntüleri Şekil-18’de gösterilmiştir.



Şekil 19. Bir Olgunun FOF Görüntülemesi

a) Tedavi Öncesi b) Tedavinin 1. Haftası c) Tedavinin 1. Ayı

4.6. Kontrol Grubu ile Çalışma Grubunun Tüm Parametrelerinin Karşılaştırılması

Kontrol grubu ile çalışma grubunun tüm parametrelerinin ortalama ve standart sapmaları ile karşılaştırılmaları Tablo-10’da özetlenmiştir. Sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubunda ortalama GK (LogMAR) 0.009 ± 0.05 , ortalama GİB 15.23 ± 2.47 mmHg, ortalama fotostres iyileşme zamanı 12.6 ± 12.4 sn, ortalama kontrast duyarlılık ölçümü $\% 4.34 \pm 1.05$, ortalama Ishihara testinde okunan sayfa sayısı 20/20, ortalama SMK 243.4 ± 19.9 μm , ortalama SFKK 299.5 ± 56.9 μm , ortalama MD değeri -0.9 ± 1.4 dB, ortalama PSD değeri 1.32 ± 0.82 dB, ortalama GHK 96.1 ± 10.7 μm , ortalama süperior GHK 96.56 ± 6.29 μm , ortalama inferior GHK 97.87 ± 6.31 μm , ortalama FVK $\% 0.74 \pm 1.28$, ortalama GVK $\% 4.38 \pm 3.33$ idi. Tüm kontrol grubu hastalarının parametrelerinin tedavi öncesi, tedavinin 1. haftası ve tedavinin 1. ayındaki çalışma grubu hastalarının parametreleri ile karşılaştırmasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo. 10. Kontrol Grubu ile Çalışma Grubu Arasında Tüm Parametrelerin Karşılaştırılması

	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu					
		Tedavi Öncesi Ort±SD	Tedavi Öncesi - Kontrol Grubu p Değeri	Tedavinin 1. Haftası Ort±SD	1. Hafta - Kontrol Grubu p Değeri	Tedavinin 1. Ayı Ort±SD	1. Ay - Kontrol Grubu p Değeri
Görme Keskinliği ** (LogMAR)	0.009±0.05	0.03±0.14	0.105	0.03±0.14	0.075	0.03±0.14	0.1
Göz İçi Basıncı ** (mm/Hg)	15.23±2.47	15.82±2.74	0.105	15.76±2.38	0.127	15.30±2.21	0.93
Fotostres İyileşme Zamanı ** (sn)	12.6±12.4	11.71±13.13	0.202	10.53±11.41	0.099	10.35±10.95	0.21
Kontrast Duyarlılık *	4.34±1.05	4.56±7.94	0.744	4.51±7.95	0.801	4.49±7.95	0.82
Renkli Görme **	20.0±0.0	19.93±0.52	1	19.93±0.52	1	19.93±0.52	1
SMK ** (µm)	243.4±19.9	241.81±16.25	0.581	240.6±13.9	0.207	241.8±14.5	0.33
SFKK ** (µm)	299.5±56.9	301.3±67.2	0.974	296.5±66.4	0.442	299.7±66.9	0.73
MD * (dB)	-0.9±1.4	-0.83±1.04	0.69	-0.94±1.23	0.937	-0.81±1.23	0.62
PSD ** (dB)	1.32±0.82	1.32±0.33	0.12	1.33±0.53	0.721	1.25±0.48	0.87
Ortalama GHK ** (µm)	96.1±10.7	97.1±13.7	0.926	97.9±12.2	0.584	97.6±7.4	0.42
Süperior GHK * (µm)	96.6±6.9	96.5±7.8	0.978	96.6±8.1	0.966	97.1±7.6	0.56
İnferior GHK * (µm)	97.9±6.3	97.8±8.0	0.901	97.9±8.4	0.909	97.9±7.6	0.96
FVK ** (%)	0.74±1.28	0.77±1.06	0.465	0.82±1.28	0.469	0.78±1.10	0.44
GVK ** (%)	4.38±3.33	4.81±4.47	0.958	4.75±4.45	0.765	4.56±4.35	0.58

Veriler ortalama ± standart deviasyona göre sunulmuştur.

*Student's t testi; ** Mann – Whitney; SMK: Santral Maküla Kalınlığı; SFKK: Subfoveal Koroid Kalınlığı; GHK: Gangliyon Hücre Kalınlığı; FVK: Fokal Volüm Kaybı; GVK: Global Volüm Kaybı MD: Mean Deviasyon; PSD: Pattern Standart Deviasyon

4.7. Kontrol Grubu ve Çalışma Grubundaki Hastaların Sağ-Sol Göz Tüm Parametrelerinin Karşılaştırılması

Kontrol grubu ile çalışma grubundaki hastaların sağ ve sol göz için tüm parametrelerinin ortalama ve standart sapmaları ile karşılaştırılmaları Tablo-11’de özetlenmiştir. Hem kontrol grubunda hem de çalışma grubunda tüm parametrelerde sağ ve sol göz için anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 11. Kontrol Grubu ile Çalışma Grubunda Tüm Parametrelerin Sağ-Sol Göz İçin Kıyaslaması

	Tedavi Öncesi Grup			Kontrol Grubu		
	Sağ Göz	Sol Göz	p Değeri *	Sağ Göz	Sol Göz	p Değeri *
Görme Keskinliği (LogMAR)	0.03±0.16	0.03±0.11	0.9	0.01±0.06	0.008±0.04	0.84
GİB (mmHG)	16.1±2.8	15.8±2.7	0.61	15.2±2.5	15.2±2.5	0.97
İshihara testinde okunan sayfa sayısı	19.9±0.5	19.9±0.5	1	20±0	20±0	1
Fotostres İyileşme Zamanı	8.5±10.1	8.6±9.9	0.93	8.7±9	8.9±9.6	0.93
Kontrast Duyarlılık	3.8±1.6	3.9±1.8	0.8	4.4±1.3	4.2±0.7	0.37
SMK (µm)	240.7±15.9	240.2±16.5	0.89	244±19.4	242.8±20.5	0.79
SFKK (µm)	298.1±65.7	306.8±67.7	0.44	298.8±59	300.2±55.3	0.90
Ortalama GHK (µm)	97.9±7.5	96.8±17.9	0.65	97.7±5.7	94.4±14.1	0.16
Süperior GHK (µm)	97.3±7.4	96.1±8	0.35	97.2±6.3	96±5.6	0.35
İnferior GHK (µm)	98.4±8	97.5±7.5	0.49	98.3±6.3	97.6±6.3	0.65
FLV (%)	0.4±0.4	0.5±0.5	0.33	0.7±1.1	0.6±0.5	0.65
GLV (%)	3.4±2.9	3.8±3.2	0.57	4.2±3.4	4.4±3.1	0.74
MD (dB)	-2.9±5.5	-2.6±3.5	0.76	-0.8±1.2	-1±1.5	0.67
PSD (dB)	2.0±2.0	2.0±1.9	0.8	1.2±0.6	1.4±1	0.23

Veriler ortalama ± standart deviasyona göre sunulmuştur. * Student t test ; SMK: Santral Maküla Kalınlığı; SFKK: Subfoveal Koroid Kalınlığı; GHK: Gangliyon Hücre Kalınlığı; FVK: Fokal Volüm Kaybı; GVK: Global Volüm Kaybı; MD: Mean Deviasyon; PSD: Pattern Standart Deviasyon

5. TARTIŞMA

Florokinolon grubu antibiyotikler geniş spektrumlu olması ve yan etkilerinin az olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Oral florokinolon kullanımının insan gözünde saptanan herhangi bir yan etkisi yoktur. Ancak hayvan deneylerinde fototoksik etkiye bağlı olarak retina dejenerasyonu yaptığı gösterilmiştir (4, 6, 7, 8).

Retinal hücreler yaşam boyunca replike olmazlar. Oluşan DNA hasarları onarılmaz ve birikir. DNA hasarına yol açan önemli bir süreç de oksidasyondur. RPE hücreleri ışık ve oksijenden zengin bir ortamda bulunur. Bu da reaktif oksijen radikallerinin maruziyetini beraberinde getirir. Anti-oksidan defans mekanizmaları oksidatif hasarı kısıtlar ancak yaşla birlikte bu mekanizmaların zayıflaması makula dejenerasyonu oluşumunu artırır (87, 88).

Verna ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 8-Oxo-deoksiguanozin / 10^5 dG oranı kullanılarak yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile retina hücrelerindeki DNA hasarı ölçülüp insan RPE kültürü elde edilip sadece H_2O_2 ile, H_2O_2 +UVA ile, UVA ile ve sparfloksasin+UVA ile maruziyeti sağlandığında tek başına H_2O_2 ve UVA ile DNA'da düşük etkili hasar oluşurken H_2O_2 +UVA ve sparfloksasin+UVA'ya aynı anda maruziyette DNA hasarının fazlasıyla arttığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada, sodyum azid, 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidon hidroklorid (TMP), butil hidroksi toluen (BHT) ve N-t-butyl- α -fenil-nitron (TBP) antioksidanları ile RPE hücrelerinde meydana gelen oksidatif etkinin anlamlı miktarda azaldığı ve DNA hasarının %77-82 oranında inhibe olduğu gözlenmiştir (89).

Ramirez ve arkadaşlarının 2011'de yaptığı bir çalışmada kedilerde florokinolonlara bağlı retina dejenerasyonunun moleküler genetik temeli incelenmiştir. Kan-retina bariyerinde bulunan ve ilaçların retinaya geçişini engelleyen transport proteini ABCG2'deki florokinolon kullanımına bağlı defekti ortaya koymak için araştırmacılar. HEK-293 hücreleri hazırlayarak (FC-7, kedi; PC, plazmid kontrol; R2 insan) ve kedi ABCG2, insan ABCG2 ve plazmid kontrol ile transfekte etmişler ve bu hücrelerin bazıları 1 saat enrofloksasin (0, 1, 10, 20 ve 50 μ mol/l) ve sonrasında 1 saat UV ışığına maruz bırakılmışlar, bazılarını ise karanlık ortamda sadece enrofloksasin tedavisi uygulamışlar. Karanlık ortamdaki hiçbir hücrede canlılık açısından etkilenme görülmezken, UV maruziyeti ve enrofloksasinin artan konsantrasyonlarında bütün hücrelerde fototoksisite ve buna bağlı hücre ölümü gözlemişler ve en fazla hücre ölümünün ABCG2 bulunmayan PC hücrelerinde, en az hücre ölümünün ise insan hücrelerinde olduğunu bildirmişlerdir. Kedilerde ABCG2'nin enrofloksasine bağlı fototoksisitede minimal koruma sağladığı görülmüş. Kedilerdeki ABCG2'de 4 spesifik

aminoasitte değişikliklerin olduğu saptanarak fototoksisiteye karşı minimal korumanın da ABCG2'deki defektten dolayı olduğu düşünölmüştür (90).

Rampal ve arkadaşlarının 2008'de yaptığı başka bir çalışmada, tavşanlarda ofloksasine bağlı retinopati gelişimi araştırılmıştır. Pigmente 9 tavşan; birinci grup kontrol grubu, ikinci grup 21 gün boyunca günde 2 kez 10 mg ofloksasin verilen grup ve üçüncü grup ise 21 gün boyunca günde 20 mg ofloksasin verilen grup şeklinde 3 eşit gruba ayrılmıştır. Tedavinin 0, 7, 14, 21. günlerinde tavşanların kulak venlerinden kan örnekleri toplanarak glutatyon, lipid peroksidasyon, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, glutatyon-S-transferaz, katalaz ve süperoksit dismutaz aktiviteleri ölçölmüştür. Tedavi edilen her iki grupta da 7. günden itibaren glutatyon, glutatyon-S-transferaz, katalaz ve süperoksit dismutazda anlamlı bir düşme ve lipid peroksidasyonu, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktazda anlamlı bir artış olduğu görölmüştür. Yani bulgular reaktif okijen radikallerinin arttığını ve antioksidan enzimlerin de azaldığını göstermiştir. Histopatolojik incelemede, tedavi edilen her iki grupta da çeşitli dejeneratif değişikliklerin olduğu görölmüştür. Retinada hücrel hasar tespit edilmiş ve özellikle bu hasarlı 3. grupta daha fazla olduğu gözlenmiş ve RPE hücrelerinin fotoreseptör tabakasına göç ederek tesbih tanesi gibi dizildiği bildirilmiştir (7).

Schimoda ve arkadaşları, 100 Balb/c faresinde florokinolonların oluşturduğu fototoksik lezyonları inceledikleri çalışmalarında fareleri 5 gruba ayırmış ve 1. gruba sparfloksasin (50, 100 mg/kg), 2. gruba enoksasin (400, 800 mg/kg), 3. gruba levofloksasin (400, 800 mg/kg) uygulayarak 4. grubu kontrol grubu ve 5. grubu da UVA uygulanan grup olarak düzenlemişlerdir. Sparfloksasin ve enoksasin + UVA uygulanan gruplarda (tüm dozlarda) retinada dejenerasyon oluşurken levofloksasin, kontrol ve UVA gruplarında retinal değişiklik gözlenmemiştir. Histopatolojik incelemelerde fotoreseptör segmentlerde vakuolizasyon, RPE hücrelerinde şişme, dış nükleer tabakada kalınlaşma ve düzensizlik, nekrotik hücreler görölmüştür. Bu değişikliklerin daha sonra retinada dejenerasyon ve incelmeye sebep olduğunu bildirmişlerdir (6).

Murat Şaroğlu ve arkadaşlarının bildirdiği bir vakada evcil bir kedide enrofloxacin toksikasyonuna bağlı olarak gelişen retina dejenerasyonu değerlendirilmiştir. Kedi, 10 gün boyunca, günde iki kez 7,8 mg/kg oral enrofloksasin almıştı ve sahibi tarafından göz bebeklerinin büyüdüğü ve yeşil bir parlamanın olduğu şikâyetiyle getirilmişti. Hastanın klinik muayenesinde her iki pupillanın dilate olduğu izlendi. Her iki gözde pupilla ışık refleksi negatifti. Direkt ve indirekt oftalmoskopik muayenede, her iki gözde de normal bir kediye

göre tapetal hiperreflektivite geliştiği ve retina damarlarının hafif incelendiği belirlendi. Tedavinin 10. gününde de körlük geliştiği; 6, 12 ve 18. aydaki takiplerinde kedinin görmesinde herhangi bir iyileşme olmadığı, körlüğe adapte olduğu ve her iki pupillanın geniş kaldığı bildirilmiştir (91).

Sobolewska ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sıçanlarda moksifloksasinin retina gangliyon hücrelerindeki antiproliferatif ve sitotoksik etkilerine bakılması amacıyla retina gangliyon hücre kültürü elde edilip bu kültürler sırasıyla 5, 15, 50, 150, 300, 500 ve 1500 µg/mL moksifloksasin ile dilüe edilip 24 saat süreyle maruziyet sonunda 5-50 µg/mL arasında önemli bir sitotoksik etki görülmezken 50 µg/mL moksifloksasin olan kültürde hücrelerin %15,5'nin canlılığını kaybettiği gözlenmiştir; 150, 500 ve 1500 µg/mL konsantrasyonlarda da canlı hücre sayısında önemli bir azalma (sırasıyla %26.8, %50.7 ve %63.4) gözlenmiştir. Histopatolojik olarak da moksifloksasine bağlı retina gangliyon hücrelerinde morfolojik değişikliklerin doza bağlı olduğu görülmüş, 5 ve 15 µg/mL konsantrasyonlarda herhangi bir değişiklik izlenmezken artan konsantrasyonlarda binükleasyon ve iç şeklinde hücreler oluştđu bildirilmiştir (92).

Oral florokinolon kullanımının hayvan modellerinde retina dejenerasyonu yaptığını gösteren çalışmalar olmasına karşın insanlarda retina dejenerasyonu ile ilişkisi hakkında yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız, insanlarda oral florokinolon kullanımı ve retina dejenerasyonu ilişkini araştıran ilk prospektif klinik çalışmadır.

Bu çalışmada, çeşitli enfeksiyonlar nedeniyle oral florokinolon başlanan hastaların tedavi öncesi, tedavinin 1. haftası ve 1. ayında kontrolleri yapıldı. Hastaların ilaç alımına bağlı şikayetleri sorgulandı ve GK, GİB, biomikroskopik muayene, fundus muayenesi, fotostres testi, renkli görme ve kontrast duyarlılık muayenesi yapıldı. OKT'de SMK, SFKK, GHK değerlerine ve 10/2 bilgisayarlı görme alanı ile skotom oluşup oluşmadığına bakıldı. Fundus renkli foto ve FOF görüntülemeleri çekildi. Hiçbir hastada ilaç kullanımına bağlı şikâyet oluşmadı ve muayene bulguları ile yapılan tüm tetkiklerde anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$ herbir parametre karşılaştırması için).

Bu çalışmanın SFKK değerleri karşılaştırılması 15. European School for Advanced Studies in Ophthalmology 2015 (ESASO 2015)'de ve 10/2 bilgisayarlı görme alanı sonuçları ise Türk Oftalmoloji Derneği 49. Ulusal Kongresi'nde yayınlanmıştır (93, 94).

Oral florokinolonların retina üzerindeki etkisi çeşitli çalışmalarda retina dekolmanı açısından araştırılmış ve bazı çalışmalarda retina dekolmanı riskini arttırdığı bulunmuştur. Florokinolonların yan etkilerinden biri olan tendon rüptürü patogenezinin gözde de benzer bir şekilde olabileceği fikri ileri sürülmüştür. Florokinolonların kortikal vitreus ve retina arasındaki kollajen sentezini bozarak muhtemel bir AVD gelişimine ve yırtıklı retina dekolmanına sebep olabileceği üzerinde durulmuştur. Kanada’da gerçekleştirilen başka bir araştırmaya göre 2000-2007 yılları arasını kapsayan eyalet sağlık veri havuzundan göz hekimine başvuran yaklaşık 1 milyon kişinin geriye dönük taraması yapılmış, retina dekolmanı teşhisi almış 4.384 kişinin son 1 yıl içinde her türlü oral florokinolon kullanımı incelenmiş ve bu hastalar oral florokinolon kullanmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında oral florokinolon kullanan bireylerde 4.5 kat fazla retina dekolmanı gelişim riski bulunmuştur. Bu riskin ise en fazla siprofloksasin sonra da levofloksasin ve norfloksasin ile olduğu belirlenmiş ve retina dekolmanının ilaca başladıktan ortalama 4.8 gün sonra geliştiği ve bunun akut toksik etkiden kaynaklandığı; teşhisten önceki bir yıl içinde herhangi bir zamanda florokinolon kullananların retina dekolmanı geliştirme riskinin kullanmayanlarla benzer olduğu saptanmıştır (66).

Kanada’da yapılan bu çalışmadan sonra benzer vaka-kontrol çalışmalarının sonuçlarını gösteren bir derlemede çalışmalar tek tek incelenmiştir. İlk çalışma kadar yüksek olmasa da oral florokinolon kullanımının retina dekolmanı riskini arttırdığına dair başka çalışmalar da bulunmaktadır. Bazı çalışmalar ise tam tersi olarak böyle bir risk olmadığını göstermiştir. Bu çelişkili sonuçlarla hayat kurtarıcı olan florokinolonların kullanılmaya devam etmesine rağmen soru işaretleri oluşmuştur (95).

Bizim çalışmamızda ilaç kullanımı sonrasında hastaların hiçbirinde görme bulanıklığı, görme kaybı, uçuşan cisim görme veya ışık çakması şikayetleri gözlenmedi. Ön segment ve posterior segment bulguları tüm gruplarda normal saptandı. İlaç kullanımına bağlı AVD veya retina dekolmanı gözlenmedi.

Bu çalışma, bir ön çalışma olup, bazı eksikleri mevcuttur: Laboratuvar kısıtlılığı ve gönüllü hasta bulmaktaki zorluklar nedeniyle elektrofizyolojik testler yapılamamıştır. Levofloksasin ve moksifloksasin kullanan hasta sayısı yetersizdir. Daha fazla hasta sayısının ve daha farklı florokinolonların da kullanıldığı, kümülatif dozlardaki etkinin de araştırıldığı uzun süreli bir araştırma oral florokinolonların insan gözündeki etkisini göstermek için daha faydalı olacaktır.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, insan retinasında incelenen oral florokinolonlara karşı bir değişiklik bulunamamıştır. Çalışma süresi dahilinde, insan gözünde bu ilaçlara bağlı retina dejenerasyonu saptanamamıştır.

6. SONUÇLAR

1. Bu çalışma, insanlarda oral florokinolon kullanımına bağlı retina dejenerasyonu oluşumunu inceleyen ilk prospektif klinik çalışmadır.
2. Hastalarda ilaç kullanımına bağlı GK, GİB, biomikroskopik ve fundus muayenesi açısından değişiklik gözlenmedi.
3. Hastalarda ilaç kullanımına bağlı fotostres testi, renkli görme ve kontrast duyarlılık muayenesinde farklılık saptanmadı.
4. Hastalarda ilaç kullanımına bağlı SMK, SFKK, ortalama GHK, süperior GHK, inferior GHK, FVK ve GVK değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı.
5. Hastalarda ilaç kullanımına bağlı 10/2 bilgisayarlı görme alanı tetkikinde rölatif veya absolü skotom oluşumu izlenmedi.
6. Hastalarda ilaç kullanımına bağlı FOF görüntülemesinde hipo-hiperfloresans alan oluşumu görülmedi.
7. Çalışma ve kontrol grubu arasında da tüm muayene bulguları ve tetkikler açısından anlamlı bir fark saptanmadı.
8. Sonuç olarak incelenen oral florokinolonlara bağlı retina dejenerasyonu gelişimi çalışma süresi içinde saptanmamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Catlin RB. Eye and Vision Research Developments : Retinal Degeneration : Causes, Diagnosis, and Treatment. 2009, s:193.
2. Schaeffer AJ. The expanding role of fluoroquinolones. The American journal of medicine. 2002;113 Suppl 1A:45S-54S.
3. Gould JW, Mercurio MG, Elmetts CA. Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents. Journal of the American Academy of Dermatology. 1995;33(4):551-73; quiz 74-6.
4. Shimoda K, Kato M. Apoptotic photoreceptor cell death induced by quinolone phototoxicity in mice. Toxicology Letters. 1999;105(1):9-15.
5. Mesnard J. [Anesthesiology consultation in plastic and reconstructive surgery]. Aggressologie: revue internationale de physio-biologie et de pharmacologie appliquees aux effets de l'agression. 1976;17(3):147-53.
6. Shimoda K, Yoshida M, Wagai N, Takayama S, Kato M. Phototoxic lesions induced by quinolone antibacterial agents in auricular skin and retina of albino mice. Toxicologic pathology. 1993;21(6):554-61.
7. Rampal S, Kaur R, Sethi R, Singh O, Sood N. Ofloxacin-associated retinopathy in rabbits: role of oxidative stress. Human & experimental toxicology. 2008;27(5):409-15.
8. Ford MM, Dubielzig RR, Giuliano EA, Moore CP, Narfstrom KL. Ocular and systemic manifestations after oral administration of a high dose of enrofloxacin in cats. American journal of veterinary research. 2007;68(2):190-202.
9. Kolb H. Simple Anatomy of the Retina (<http://webvision.med.utah.edu/book/part-i-foundations/simple-anatomy-of-the-retina>).
10. Bron AJ, Tripathi RC, Tripathi BJ. Wolff's Anatomy of the Eye and Orbita : The Retina. 1997, s:460-465.
11. Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology: Retinal Pigment Epithelium.2014; s:515-517.
12. Ryan SJ. Retina : Cell Biology of the Retinal Pigment Epithelium.2006, s:401-414.
13. Tripathi RC, Wond M. American Academy of Ophthalmology: Basic and clinical science course. 1999; s:47-92.
14. King GL, Suzuma K. Pigment epithelium derived factor a key coordinator of retinal neuronal and vascular functions. The New England journal of medicine. 2000;342(5):349-51.
15. Adamis AP, Shima DT, Yeo KT, Yeo TK, Brown LF, Berse B, et al. Synthesis and secretion of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by human

- retinal pigment epithelial cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 1993;193(2):631-8.
16. Larsen JN. Somatostatin in the retina. *Acta ophthalmologica Scandinavica Supplement*. 1995(218):1-24.
 17. Hernandez C, Fonollosa A, Garcia-Ramirez M, Higuera M, Catalan R, Miralles A, et al. Erythropoietin is expressed in the human retina and it is highly elevated in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema. *Diabetes care*. 2006;29(9):2028-33.
 18. Li CM, Clark ME, Chimento MF, Curcio CA. Apolipoprotein localization in isolated drusen and retinal apolipoprotein gene expression. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2006;47(7):3119-28.
 19. Carl D, Regillo MWJ, Kaiser PK, Holekamp N, Schubert HD. *Retina and Vitreous: American Academy of Ophthalmology*. 2008-2009; s:13-16.
 20. Krebs W, Krebs IP. Quantitative morphology of the central fovea in the primate retina. *The American journal of anatomy*. 1989;184(3):225-36.
 21. Withering W. *An Account of the Foxglove and Some of Its Medical Uses: With Practical Remarks on Dropsy and Other Diseases*. 1785.
 22. Fraunfelder FT, Fraunfelder FW. Drug-induced ocular side effects. 2015; s: 9-15.
 23. Schwartz SG, Mieler WF. Medications and retinal toxicity. *Ophthalmology clinics of North America*. 2002;15(4):517-28.
 24. Ryan SJ. *Retina: Drug Toxicity of the Posterior Segment*. 2006; s:1532-1554.
 25. Hobbs HE, Sorsby A, Freedman A. Retinopathy following chloroquine therapy. *Lancet (London, England)*. 1959;2(7101):478-80.
 26. Johnson MW, Vine AK. Hydroxychloroquine therapy in massive total doses without retinal toxicity. *American journal of ophthalmology*. 1987;104(2):139-44.
 27. Easterbrook M. Ocular effects and safety of antimalarial agents. *The American journal of medicine*. 1988;85(4a):23-9.
 28. Kellner U, Renner AB, Tillack H. Fundus autofluorescence and mfERG for early detection of retinal alterations in patients using chloroquine/hydroxychloroquine. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2006;47(8):3531-8.
 29. Lai TY, Ngai JW, Chan WM, Lam DS. Visual field and multifocal electroretinography and their correlations in patients on hydroxychloroquine therapy. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology*. 2006;112(3):177-87.

30. Stepien KE, Han DP, Schell J, Godara P, Rha J, Carroll J. Spectral-domain optical coherence tomography and adaptive optics may detect hydroxychloroquine retinal toxicity before symptomatic vision loss. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 2009;107:28-33.
31. Kinross-Wright V. Clinical trial of a new phenothiazine compound: NP-207. *Psychiatric research reports*. 1956(4):89-94.
32. Weekley RD, Potts AM, Reboton J, May RH. Pigmentary retinopathy in patients receiving high doses of a new phenothiazine. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1960;64:65-76.
33. Hamilton JD. Thioridazine retinopathy within the upper dosage limit. *Psychosomatics*. 1985;26(10):823-4.
34. Fornaro P, Calabria G, Corallo G, Picotti GB. Pathogenesis of degenerative retinopathies induced by thioridazine and other antipsychotics: a dopamine hypothesis. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology*. 2002;105(1):41-9.
35. Razeghinejad MR, Nowroozzadeh MH, Zamani M, Amini N. In vivo observations of chlorpromazine ocular deposits in a patient on long-term chlorpromazine therapy. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2008;36(6):560-3.
36. Craythorn JM, Swartz M, Creel DJ. Clofazimine-induced bull's-eye retinopathy. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 1986;6(1):50-2.
37. Cunningham CA, Friedberg DN, Carr RE. Clofazamine-induced generalized retinal degeneration. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 1990;10(2):131-4.
38. Brinton GS, Norton EW, Zahn JR, Knighton RW. Ocular quinine toxicity. *American journal of ophthalmology*. 1980;90(3):403-10.
39. Lochhead J, Movaffaghy A, Falsini B, Winstanley PA, Mberu EK, Riva CE, et al. The effect of quinine on the electroretinograms of children with pediatric cerebral malaria. *The Journal of infectious diseases*. 2003;187(8):1342-5.
40. Canning CR, Hague S. Ocular quinine toxicity. *The British journal of ophthalmology*. 1988;72(1):23-6.
41. Whitcup SM, Butler KM, Caruso R, de Smet MD, Rubin B, Husson RN, et al. Retinal toxicity in human immunodeficiency virus-infected children treated with 2',3'-dideoxyinosine. *American journal of ophthalmology*. 1992;113(1):1-7.
42. Haimovici R, D'Amico DJ, Gragoudas ES, Sokol S. The expanded clinical spectrum of deferoxamine retinopathy. *Ophthalmology*. 2002;109(1):164-71.
43. Di Nicola M, Barteselli G, Dell'Arti L, Ratiglia R, Viola F. Functional and Structural Abnormalities in Deferoxamine Retinopathy: A Review of the Literature. *BioMed research international*. 2015;2015:249617.

44. Rahi AH, Hungerford JL, Ahmed AI. Ocular toxicity of desferrioxamine: light microscopic histochemical and ultrastructural findings. *The British journal of ophthalmology*. 1986;70(5):373-81.
45. Klettner A, Koinzer S, Waetzig V, Herdegen T, Roider J. Deferoxamine mesylate is toxic for retinal pigment epithelium cells in vitro, and its toxicity is mediated by p38. *Cutaneous and ocular toxicology*. 2010;29(2):122-9.
46. Hida T, Chandler D, Arena JE, Machemer R. Experimental and clinical observations of the intraocular toxicity of commercial corticosteroid preparations. *American journal of ophthalmology*. 1986;101(2):190-5.
47. Piccolino FC, Pandolfo A, Polizzi A, Eandi CM, Ventre L. Retinal toxicity from accidental intraocular injection of depo-medrol. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2002;22(1):117-9.
48. Kupersmith MJ, Seiple WH, Holopigian K, Noble K, Hiesiger E, Warren F. Maculopathy caused by intra-arterially administered cisplatin and intravenously administered carmustine. *American journal of ophthalmology*. 1992;113(4):435-8.
49. Khawly JA, Rubin P, Petros W, Peters WP, Jaffe GJ. Retinopathy and optic neuropathy in bone marrow transplantation for breast cancer. *Ophthalmology*. 1996;103(1):87-95.
50. Miller DF, Bay JW, Lederman RJ, Purvis JD, Rogers LR, Tomsak RL. Ocular and orbital toxicity following intracarotid injection of BCNU (carmustine) and cisplatin for malignant gliomas. *Ophthalmology*. 1985;92(3):402-6.
51. Andersson MI, MacGowan AP. Development of the quinolones. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2003;51 Suppl 1:1-11.
52. Hooper DC. Mechanisms of action of antimicrobials: focus on fluoroquinolones. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2001;32 Suppl 1:S9-s15.
53. Büke AÇ. Antibiyotikler, Akılcı Antibiyotik Kullanımı El Kitabı. 2003; s:37-70.
54. Van Bambeke F, Michot JM, Van Eldere J, Tulkens PM. Quinolones in 2005: an update. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2005;11(4):256-80.
55. Andriole V.T. The Quinolones: Clinical Uses of Quinolones. 2000; s:203-390
56. Fish DN. Fluoroquinolone adverse effects and drug interactions. *Pharmacotherapy*. 2001;21(10 Pt 2):253s-72s.
57. Kim GK. The Risk of Fluoroquinolone-induced Tendinopathy and Tendon Rupture: What Does The Clinician Need To Know? *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2010;3(4):49-54.

58. Rubinstein E, Camm J. Cardiotoxicity of fluoroquinolones. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2002;49(4):593-6.
59. Lietman PS. Fluoroquinolone toxicities. An update. *Drugs*. 1995;49 Suppl 2:159-63.
60. Paton JH, Reeves DS. Clinical features and management of adverse effects of quinolone antibacterials. *Drug safety*. 1991;6(1):8-27.
61. Çekiç O, Batman C, Yasar U, Basci NE, Bozkurt A, Kayaalp SO. Penetration of ofloxacin in human aqueous and vitreous humors following oral and topical administration. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 1998;18(6):521-5.
62. Çekiç O, Batman C, Yasar U, Totan Y, Basci NE, Bozkurt A, et al. Penetration of topical, oral, and combined administered ofloxacin into the subretinal fluid. *The British journal of ophthalmology*. 1999;83(10):1183-5.
63. Thompson AM. Ocular toxicity of fluoroquinolones. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2007;35(6):566-77.
64. Tugal-Tutkun I, Onal S, Garip A, Taskapili M, Kazokoglu H, Kadayifcilar S, et al. Bilateral acute iris transillumination. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 2011;129(10):1312-9.
65. Sirbat D, Saudax E, Hurault de Ligny B, Hachet E, Raspiller A. [Serous macular detachment of the neuro-epithelium and flumequine]. *Journal francais d'ophtalmologie*. 1983;6(10):829-36.
66. Etminan M, Forooghian F, Brophy JM, Bird ST, Maberley D. Oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment. *Jama*. 2012;307(13):1414-9.
67. Kuo SC, Chen YT, Lee YT, Fan NW, Chen SJ, Li SY, et al. Association between recent use of fluoroquinolones and rhegmatogenous retinal detachment: a population-based cohort study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;58(2):197-203.
68. Jeffrey AM, Shao L, Brendler-Schwaab SY, Schluter G, Williams GM. Photochemical mutagenicity of phototoxic and photochemically carcinogenic fluoroquinolones in comparison with the photostable moxifloxacin. *Archives of toxicology*. 2000;74(9):555-9.
69. Domagala JM. Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1994;33(4):685-706.
70. Umezawa N, Arakane K, Ryu A, Mashiko S, Hirobe M, Nagano T. Participation of reactive oxygen species in phototoxicity induced by quinolone antibacterial agents. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1997;342(2):275-81.

71. Gelatt KN, van der Woerd A, Ketring KL, Andrew SE, Brooks DE, Biros DJ, et al. Enrofloxacin-associated retinal degeneration in cats. *Veterinary ophthalmology*. 2001;4(2):99-106.
72. Shimoda K, Okawara S, Kato M. Phototoxic retinal degeneration and toxicokinetics of sitafloxacin, a quinolone antibacterial agent, in mice. *Archives of toxicology*. 2001;75(7):395-9.
73. Glaser JS, Savino PJ, Sumers KD, McDonald SA, Knighton RW. The photostress recovery test in the clinical assessment of visual function. *American journal of ophthalmology*. 1977;83(2):255-60.
74. Regan D, Silver R, Murray TJ. Visual acuity and contrast sensitivity in multiple sclerosis-hidden visual loss: an auxiliary diagnostic test. *Brain : a journal of neurology*. 1977;100(3):563-79.
75. Mestre D, Blin O, Serratrice G, Pailhous J. Spatiotemporal contrast sensitivity differs in normal aging and Parkinson's disease. *Neurology*. 1990;40(11):1710-4.
76. Owsley C. Contrast sensitivity. *Ophthalmology clinics of North America*. 2003;16(2):171-7.
77. Shaarawy TM, Hitchings RA, Sherwood MB, Crowston JG. *Glaucoma : Visual Fields*. 2015; s:109-124.
78. Shirato S, Inoue R, Fukushima K, Suzuki Y. Clinical evaluation of SITA: a new family of perimetric testing strategies.Graefes' archive for clinical and experimental ophthalmology. 1999;237(1):29-34.
79. Gabriele ML, Wollstein G, Ishikawa H, Kagemann L, Xu J, Folio LS, et al. Optical coherence tomography: history, current status, and laboratory work. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011;52(5):2425-36.
80. Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology*. 2009;147(4):644-52.
81. Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, Slakter JS, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *American journal of ophthalmology*. 2009;148(3):445-50.
82. Sizmaz S, Kucukerdonmez C, Pinarci EY, Karalezli A, Canan H, Yilmaz G. The effect of smoking on choroidal thickness measured by optical coherence tomography. *The British journal of ophthalmology*. 2013;97(5):601-4.
83. Vural AD, Kara N, Sayin N, Pirhan D, Ersan HB. Choroidal thickness changes after a single administration of coffee in healthy subjects. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2014;34(6):1223-8.

84. Feldman TB, Yakovleva MA, Arbukhanova PM, Borzenok SA, Kononikhin AS, Popov IA, et al. Changes in spectral properties and composition of lipofuscin fluorophores from human retinal pigment epithelium with age and pathology. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2015;407(4):1075-88.
85. Keilhauer CN, Delori FC. Near-infrared autofluorescence imaging of the fundus: visualization of ocular melanin. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2006;47(8):3556-64.
86. Kellner U, Kellner S, Weinitz S. Fundus autofluorescence (488 NM) and near-infrared autofluorescence (787 NM) visualize different retinal pigment epithelium alterations in patients with age-related macular degeneration. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2010;30(1):6-15.
87. Tate DJ, Jr., Miceli MV, Newsome DA. Phagocytosis and H₂O₂ induce catalase and metallothionein gene expression in human retinal pigment epithelial cells. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1995;36(7):1271-9.
88. Marutani K, Matsumoto M, Otabe Y, Nagamuta M, Tanaka K, Miyoshi A, et al. Reduced phototoxicity of a fluoroquinolone antibacterial agent with a methoxy group at the 8 position in mice irradiated with long-wavelength UV light. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1993;37(10):2217-23.
89. Verna LK, Holman SA, Lee VC, Hoh J. UVA-induced oxidative damage in retinal pigment epithelial cells after H₂O₂ or sparfloxacin exposure. *Cell biology and toxicology*. 2000;16(5):303-12.
90. Ramirez CJ, Minch JD, Gay JM, Lahmers SM, Guerra DJ, Haldorson GJ, et al. Molecular genetic basis for fluoroquinolone-induced retinal degeneration in cats. *Pharmacogenetics and genomics*. 2011;21(2):66-75.
91. Saroglu M, Erdikmen D. Retinal degeneration due to enrofloxacin intoxication in a Cat. *Turkish journal of veterinary and animal sciences* 2008;32(5):403-6.
92. Sobolewska B, Hofmann J, Spitzer MS, Bartz-Schmidt KU, Szurman P, Yoeuek E. Antiproliferative and cytotoxic properties of moxifloxacin on rat retinal ganglion cells. *Current eye research*. 2013;38(6):662-9.
93. Köse AÖ, Çekiç O. Choroidal thickness measurements in oral fluoroquinolone users: A pilot study. *ESASO 2015 Poster Presentations*.175.
94. Köse AÖ, Eraslan M, Çekiç O. Sistemik florokinolon kullananlarda 10-2 bilgisayarlı görme alanı testi sonuçları. . *Türk Oftalmoloji Derneği 49 Ulusal Kongresi*.1726.
95. Çekiç O, Aydın ÜT. Florokinolon kullanımı ve retina dekolmanı riski. *Retina-Vitreous/Journal of Retina-Vitreous*. 2014;22:324-7.



**Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**

BASVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2014.0343	70737436-050.06.04-
	PROJE ADI	Florokinolon grubu ilaç kullanan hastalarda retina pigment epitel tabakasındaki değişikliklerin incelenerek makula dejenerasyonu patogenezinin araştırılması	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof.Dr. Osman ÇEKİÇ	

KARAR BİLGİLERİ	Tarih 09.01.2015 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.
------------------------	--

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi		Toplantıya katılım		İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof.Dr. Atila KARAALE	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var	Yok	Evet	Hayır	
Doç.Dr. Elif AYDINER KARAKOÇ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet	Hayır	
Doç.Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet	Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var	Yok	Evet	Hayır	
Doç.Dr. Tolga GÜVEN	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet	Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet	Hayır	
Yrd.Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var	Yok	Evet	Hayır	
Yrd.Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet	Hayır	
Av.Ümit ERDEM	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var	Yok	Evet	Hayır	