

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TAVŞAN GÖZLERİNDE İNTRAVİTREAL DAPTOMİSİN
TOKSİSİTESİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Can ERZURUM

KIRIKKALE

2012

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TAVŞAN GÖZLERİNDE İNTRAVİTREAL DAPTOMİSİN
TOKSİSİTESİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Can ERZURUM

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Pelin YILMAZBAŞ

KIRIKKALE

2012

T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan Araştırma Görevlisi Dr.Can ERZURUM'un "Tavşan Gözlerinde İntravitreal Daptomisin Toksisitesinin Araştırılması" konulu çalışması, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

28.08.2012

Prof. Dr. Pelin YILMAZBAŞ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları A.D.

Jüri Başkanı

Yrd. Doç. Dr. Reyhan OĞUREL

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları A.D.

Üye

Yrd. Doç. Dr. Nesrin Büyüktortop

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları A.D.

Üye

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında, bilimsel ve manevi destekleriyle her zaman yanımda olan değerli hocalarım ve ağabeylerim; Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü öğretim elemanı sayın Dr. Abdullah MELEKOĞLU'na; Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji A.D öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Siyami KARAHAN'a, Veteriner Fakültesi Patoloji A.D öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Oğuz KUL'a ve Kırıkkale Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarları çalışanlarına teşekkürü borç bilirim.

Klinikte bulunduğum süre boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, tez çalışmam sırasında bilimsel tecrübeleriyle katkıda bulunan; akademisyen kimliğinin yanı sıra kişiliğiyle de bana örnek olan tez danışmanı hocam sayın Prof. Dr. Pelin YILMAZBAŞ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimin boyunca engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım hocalarım sayın Doç. Dr. Kemal ÖRNEK'e, sayın Yrd. Doç. Dr. Zafer ONARAN'a, sayın Yrd.Doç.Dr. Reyhan OĞUREL'e, sayın Yrd. Doç. Dr. Nesrin BÜYÜKTORTOP'a, ve sayın Yrd. Doç. Dr. Nurgül ÖRNEK'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yetişip bugünlere gelmemdeki sonsuz emeklerini kelimelerle ifade edemeyeceğim, varlıklarıyla ve destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan canımdan çok sevdiğim anneme ve babama teşekkürü borç bilirim.

ÖZET

Erzurum C, Tavşan gözlerinde intravitreal daptomisin toksisitesinin araştırılması, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2012

Bu çalışmanın amacı intravitreal daptomisin enjeksiyonunun tavşan retinası üzerindeki olası toksik etkilerini araştırmaktır.

Çalışmamızda 36 adet erişkin beyaz Yeni Zelanda tavşanı kullanılmıştır. Tavşanlar altışarlı altı gruba ayrılmış, beş deney grubuna 0,05 ml dengeli tuz çözeltisi (Balanced Salt Solution - BSS) içerisinde sırasıyla 100 µg, 150 µg, 200 µg, 350 µg ve 700 µg dozlarında daptomisin intravitreal enjeksiyonla uygulanmıştır. Kontrol grubundaki altı tavşana ise 0,05 ml BSS intravitreal olarak uygulanmıştır. Tavşan gözlerinden hazırlanan retina preparatları ışık mikroskobu altında incelenmiştir.

0,05 ml BSS içerisinde, 100 µg, daptomisin uygulanan gözlerin ışık mikroskopi bulguları kontrol grubuna benzer iken; 150 µg ve 200 µg daptomisin uygulanan tavşan gözlerinde minimal hücre hasarı ve hücrel organizasyonda minimal değişiklikler gözlenmiştir. 350 ve 700 µg daptomisin uygulanan tavşan gözlerinde ise hücre tabakalarında ödem ve vakuolizasyon görülmüştür.

0,05 ml BSS içerisinde intravitreal yolla enjekte edilen 100 µg dozundaki daptomisinin tavşan retinalarında kontrol grubuna göre anlamlı değişikliklere sebep olmaması ve vitreus boşluğundaki uzun yarı ömrü göz önüne alındığında, ileride halen endoftalmi tedavisinde kullanılan intravitreal antibiyotik ajanların yerini alabileceği kanaatine varılmıştır.

ABSTRACT

Erzurum C, Study of Retinal Toxicity of Intravitreal Daptomycin Injection in Rabbit Eyes, Kirikkale Universtiy School of Medicine Department of Ophthalmology, Thesis, Kırıkkale, 2012

The purpose of this study is to evaluate possible retinal toxicity of intravitreal daptomycin injection in rabbit eyes.

In our study, 36 adult white New Zeland rabbits were used. Daptomycin was applied by intravitreal injection in doses of 100 µg, 150 µg, 200 µg, 350 µg and 700 µg mixed with 0.05 ml balanced salt solution. The histological specimens were analyzed under light microscope.

In the light microscopic findings of rabbit eyes which 100 µg daptomycin was applied in 0.05 ml BSS were similar to the control groups whereas in eyes which we applied 150 µg and 200 µg daptomycin in 0.05 ml balanced salt solution, minimal retinal damage and cellular disorganisation were identified. There were edema and vacuolization in the retinal cell layers of rabbit eyes which 350 µg and 700 µg daptomycin were applied.

Considering that intravitreal injection of 100 µg daptomycin in 0.05 ml BSS doesn't cause significant changes in the rabbit retina and its long half-life in vitreous cavity; it was concluded that in the future daptomycin may replace current antibiotic agents used in endophthalmitis treatment.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ONAY SAYFASI	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VI
ŞEKİL LİSTESİ	VIII
TABLO LİSTESİ	X
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 Endoftalmi	4
2.1.1 Endoftalmide tanı	4
2.1.2 Endoftalmide tedavi	5
2.2. İntravitreal ilaç uygulamaları	5
2.3 Daptomisin	7
2.3.1 Daptomisinin yapısı ve etki mekanizması	8
2.3.2 Farmakodinami ve Farmakokinetik	9
2.3.3 Etki Spektrumu	10

2.3.4 İlaç Etkileşimi, Toksikite ve Direnç	10
3.MATERYAL METOD	12
3.1. İstatistiksel Analiz	14
4.BULGULAR	15
4.1 İntravitreal Daptomisin Enjeksiyonu Sonrası Retinada Oluşabilecek Değişiklikler	17
4.1.1 İntakt Tavşan Retinası	17
4.1.2 İntravitreal BSS Enjeksiyonu Sonrası Tavşan Retinasındaki Bulgular	18
4.1.3 İntravitreal Daptomisin Enjeksiyonu Sonrası Tavşan Retinasındaki Bulgular	19
5.TARTIŞMA	36
6.SONUÇLAR	39
KAYNAKLAR	40
ÖZGEÇMİŞ	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 : İntakt insan retinası	3
Şekil 2 : Daptomisinin moleküler yapısı	8
Şekil 3 : Daptomisinin etki mekanizması	9
Şekil 4: İntakt tavşan retinasının ışık mikroskopik görünümü	17
Şekil 5: Kontrol grubundaki tavşan retinasının ışık mikroskopik incelemede izlenen kesiti.	18
Şekil 6: 100 µg enjeksiyon grubundaki tavşan retinasının ışık mikroskopik incelemede izlenen kesiti	19
Şekil 7: 150 µg enjeksiyon grubundaki tavşan retinasının ışık mikroskopik incelemede izlenen kesiti	20
Şekil 8: 150 µg enjeksiyon grubundaki tavşan retinasının ışık mikroskopik incelemede izlenen kesiti	21
Şekil 9: 200 µg enjeksiyon grubundaki tavşan retinasının ışık mikroskopik incelemede izlenen kesiti	22
Şekil 10: 200 µg enjeksiyon grubundaki tavşan retinasının ışık mikroskopik incelemede izlenen kesiti	23
Şekil 11: 350 µg enjeksiyon grubundaki tavşan retinasının ışık mikroskopik incelemede izlenen kesiti	24
Şekil 12: 700 µg enjeksiyon grubundaki tavşan retinasının ışık mikroskopik incelemede izlenen kesiti	25
Şekil 13: İlaç uygulamasından 10 ve 15 gün sonra yapılan ganglion hücresi sayımı ortalamalarına ait çubuk grafiği	27

Şekil 14: İlaç uygulamasından 10 ve 15 gün sonra yapılan fotoreseptör hücre sayımı ortalamalarına ait çubuk grafiği	27
Şekil 15: Grupların ortalama ganglion hücresi sayılarına ait çubuk grafiği	32
Şekil 16: Grupların ortalama fotoreseptör hücre sayılarına ait çubuk grafiği	35

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Daptomisin konsantrasyonu-zaman eğrisi	16
Tablo 2: İlaç uygulamasından 10 ve 15 gün sonra yapılan hücre sayımlarının karşılaştırılması	26
Tablo 3: Farklı dozlarda daptomisin uygulamalarından 10 ve 15 günsonra yapılan ganglion hücre sayımı ortalamalarının karşılaştırılması	28
Tablo 4: Farklı dozlarda daptomisin uygulamalarından 10 ve 15 gün sonra yapılan fotoreseptör hücre sayımı ortalamalarının karşılaştırılması	29
Tablo 5: Grupların ortalama ganglion hücresi sayılarının karşılaştırılması	30
Tablo 6: Grupların ortalama ganglion hücresi sayılarının ikili karşılaştırmalarına ait anlamlılık değerleri	31
Tablo 7: Grupların ortalama fotoreseptör hücre sayılarının karşılaştırılması	33
Tablo 8: Grupların ortalama fotoreseptör sayılarının ikili karşılaştırmalarına ait anlamlılık değerleri	34
Tablo 9: EAA ile ganglion hücre sayısı ve fotoresptör hücre sayısının ilişkileri	35

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Gerek göz içi cerrahisini takiben, gerekse de travma ve endojen faktörlerin tetiklediği endoftalmi, acil tedavi gerektiren ve körlükle sonuçlanabilen enfektif bir durumdur. Son yıllarda cihazlardaki gelişmelere, ameliyatlarda kullanılan malzemelerin kalitesinin artmasına ve etkin profilaksiye rağmen endoftalmi sıklığı hala %0.04 ile %0,1 düzeylerindedir.

Hastanın klinik durumuna göre endoftalmi tedavisi iki ana grupta yapılır. Bunlardan birincisi hastanın görme keskinliği ışık persepsiyonu [P (+)] düzeyinden daha kötü durumda ise pars plana vitrektomi, ikincisi ise hasta P (+) düzeyinden daha iyi görüyorsa medikal tedavidir (Topikal, subkonjonktival, sistemik ve intravitreal antibiyotik uygulamaları).

İntravitreal uygulama için uzun yıllardan bu yana çeşitli ajanlar denenmiş ve bazıları tedavi protokolüne girmiştir. Fakat günden güne artmakta olan antibiyotik direnci ve yeni tanımlanan mikroorganizmalar dolayısıyla, yeni ajanların tedavi protokollerine girmeleri kaçınılmaz bir hal almıştır.

Bu çalışmada, yeni bir antimikrobiyal ajan olan daptomisin, intravitreal uygulama sonrasındaki olası toksik etkileri değerlendirilecektir.

2.GENEL BİLGİLER

Retina, gözün arkasını çevreleyen, arkada optik sinir başına, önde ise ora serrataya sıkıca yapışmış ince, zarımsı bir yapıdır. Merkezi ve çevresel kısımlara bölünmüş olan ışığa duyarlı bu tabaka, bir kısım görsel işlevlerin gerçekleştirilebilmesini mümkün kılar. Bu işlevler:

-Ayrıntıların fark edilebilmesi

-Renk algılama

-Loş ışıkta görme

-Periferik görme

Göz hacminin %80'ini oluşturan vitreus kollajen, hiyaluronik asit ve sudan oluşan saydam bir yapıdır. Vitreus yapısının ön sınırlayıcı yüzeyini ön hyaloid membran oluşturur. Vitreus en sıkı olarak vitreus tabanına yapışıyor olsa da, ayrıca retinal damarlar, optik sinir ve makülaya da sıkıca yapışıktır.

Nörosensöryal Retina:

Anatomistler tarafından maküla lutea veya sarı nokta olarak tanımlanan alan retina arka kutbunda ksantofil içeren bölgedir. Makülanın histolojik olarak tanımlanan sınırları, 5-6 mm çapında, iki veya daha fazla ganglion hücre tabakasından oluşan ve temporal damar yayları arasında dikey yerleşmiş alandır. Okside karotenoidler, özellikle lütein ve zeaksantin, merkezi maküla içinde birikir ve sarı rengi oluşturur. Bu karotenoidlerin antioksidan yetenekleri vardır ve muhtemelen ışığa bağlı hasarı azaltmak üzere mavi dalga boyundaki ışığı süzerler.

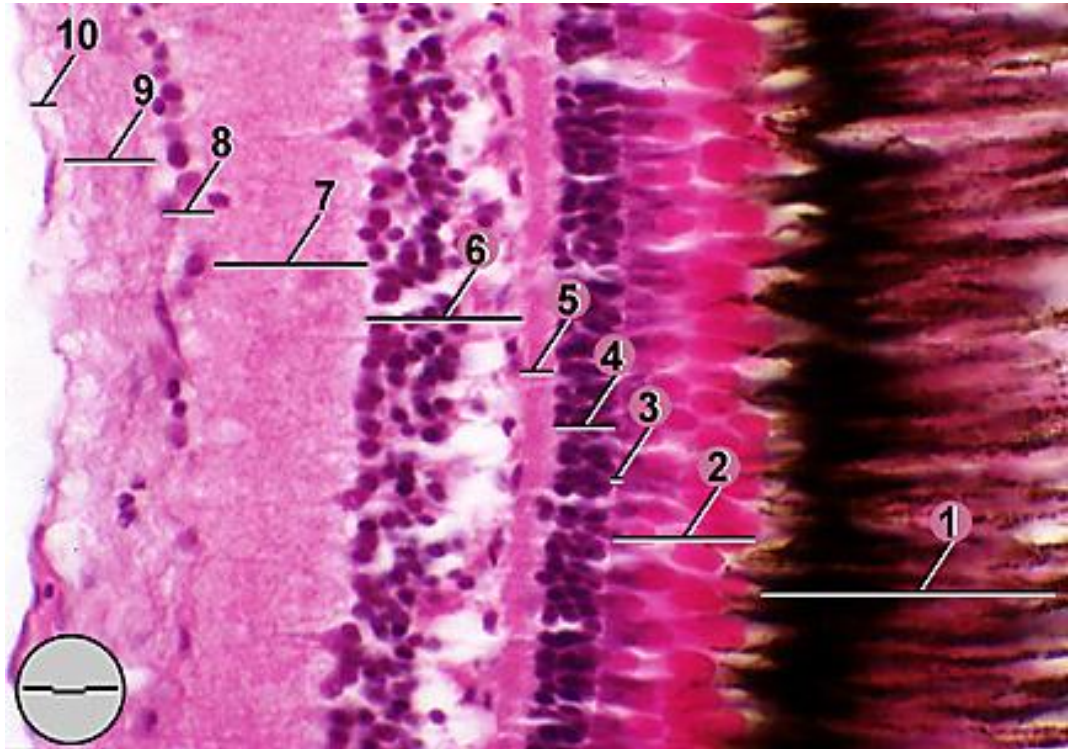
Fovea; makülanın merkezindeki 1,5 mm'lik bir kısımda bulunur. Anatomi ve fotoreseptör içeriği ile görme keskinliği ve renkli görmenin sağlanmasına yönelik özellik kazanmıştır.

Maküla dışındaki retina birkaç genel alana bölünebilir. Ekvator çevresindeki retina (ekvatoryal retina), bu alanın önündeki alan periferik retina

olarak adlandırılır. Perifer retinanın en uç kısmında, retina ve pars plana arasındaki alan is *ora serrata* 'dır.

Merkezi foveada rod hücresi bulunmaz, sadece konlar ve bunları destekleyen Müller hücreleri bulunur. Retinanın üzerine düşen ışınların, fotoreseptörlere ulaşabilmesi için retina kalınlığınca tüm katları aşması gerekir.

Retinanın tabakaları histolojik kesitlerde kolaylıkla görülebilir. Aşağıda dıştan içe doğru retina katları sıralanmıştır.



Şekil 1: İntakt insan retinası

- 1- Retina pigment epiteli
- 2- Fotoreseptör tabakası (Rod ve kon hücrelerinin dış ve iç kısımları)
- 3- Dış limitan membran
- 4- Dış nükleer tabaka
- 5- Dış pleksiform tabaka
- 6- İç nükleer tabaka
- 7- İç pleksiform tabaka

- 8- Ganglion hücre tabakası
- 9- Sinir lifi tabakası (ganglion hücrelerinin aksonları)
- 10- İç limitan membran

Ganglion hücrelerinin aksonları retina iç kısmında ilerledikten sonra, göz küresinin arka kısmında toplanarak optik siniri meydana getirirler.

2.1 Endoftalmi

Endoftalmi, oküler boşlukları tutan çoğunluğu enfeksiyonlara bağlı enflamatuvar bir süreç olup; panoftalmi ise tenon kapsülü veya orbita'nın yumuşak dokularını da tutacak şekilde genişleyen süreç olarak tarif edilmektedir.

Asepsi, antisepsi öncesi dönemlerde; yaklaşık %10 civarında olan endoftalmi sıklığı, 1950'li yıllardan sonra hızla azalmaya başlamıştır. Gerçekten de bu tarihlere endoftalmi sıklığı, literatür ortalaması olarak %1'lerde iken, günümüzde %0,04 düzeylerine kadar inmiştir. Yapılan cerrahinin şekline göre de oranlarda değişiklikler olmaktadır. Oküler cerrahi sonrası endoftalmi insidansı; katarakt cerrahisi için %0,1 , trabekülektomi için %0,15 , keratoplasti için %0,2 , sekonder göz içi lensi yerleştirilmesi için %0,3 , dekolman cerrahisi için %0,02 , vitrektomi için %0,15 , şaşılık cerrahisi için ise %0,03 olarak bildirilmektedir (1).

Endoftalmiye sebep olan patojenler %90 bakteriler, %10 virüsler, %10 mantarlar olarak izole edilmiştir. Etken bakterilerin de içerisinde %80 sıklıkla gram (+) , %20 sıklıkla gram (-) bakteriler suçlu bulunmuştur. Bakteri suşlarının prognozunu belirlemede önemi büyüktür; koagülaz pozitif bakteriler genellikle daha yıkıcı (ör: *Staphylococcus aureus*) , koagülaz negatif olanlar ise (ör: *Staphylococcus epidermidis*) daha iyi seyir göstermektedir (2).

2.1.1 Endoftalmide Tanı

Sıradan bir bakteri inokülasyonundan sonra her 20 dakikada bir bakteri sayısı ikiye katlanmaktadır. Enfeksiyon için gerekli olduğu kabul edilen, 1 gr dokudaki kolonizasyonda 100.000 bakteri sayısına teorik olarak 4 saat içinde ulaşılmaktadır. Endoftalmi şüphesi olan hastalar 4 saatte bir kontrol edilmelidir. Bazı olgularda klinik olarak endoftalmi ile toksik ön kamara sendromu (TACS)

birbirine karışabilir. Toksik ön kamara sendromunda oküler ultrasonografide vitreus kavitesinde herhangi bir bozukluk gözlenmezken; endoftalmili hastaların oküler ultrasonografi incelemelerinde vitreus kavitesinde yaygın opasite alanları görülür (3).

Endoftalmi şüphesi uyandıracak bulgular:

1. Ağrı
2. Görme kaybı
3. Kapak ödemi, konjonktiva ödemi, hiperemi, kemozis
4. Ön kamara reaksiyonu, hipopiyon
5. Pupil kenarında ve alanında eksüdatif membran oluşumu
6. Vitreus bulanıklığı
7. Kornea ödemi

Laboratuvar tanısı:

İlk adım olarak konjonktiva, kapak kenarı, kirpik dibi kültürlerinin alınmasıdır. İkinci adım göziçi sıvılarından örnek alınmasıdır. Ön kamara tap; 26G tüberkülin enjektörü ile ön kamaradan 0,2 ml aköz alınır ve pamuk aplikatörle kornea kesisine 30 saniye baskı uygulanır. Vitreus tap; 22G tüberkülin enjektörü ile alt temporalden, limbusa 3,5 mm uzaklıktan 0,2 ml vitreus aspire edilir. Alınan örneklerle direkt yayma (Gram, Giemsa boyama) ve kültür yapılır.

2.1.2 Endoftalmide Tedavi

Hasta ışık persepsiyonu [P (+)] düzeyinden daha kötü durumda ise acil pars plana vitrektomi yapılmalıdır. Hasta P (+) düzeyinden daha iyi görüyorsa medikal tedavi uygulanır (Topikal, subkonjonktival, sistemik ve intravitreal antibiyotik uygulamaları).

2.2 İntravitreal İlaç Uygulamaları

İntravitreal ilaç uygulamasının ilk örnekleri 1940'larda deneysel stafilokoksik endoftalmiyi tedavi eden toksik olmayan penisilin dozunu saptayan Von Sallman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalardır. Yaklaşık 20 yıl sonra

Dr.Peymann ve arkadaşları, intravitreal uygulanan bazı antibiyotiklerin toksik olmayan dozlarını saptayan gözlem, histolojik çalışmalar, vitreus örnekleri ve ERG takiplerine dayanan çalışma ile bugünkü endoftalimde lokal tedavi protokollerinin temelini oluşturmuşlardır.

Hayvan deneylerinde maymun ve köpek çalışmalarının sonuçları gerçeğe daha yakın olmalarına rağmen daha ekonomik ve bakımlarının kolay olmaları nedeniyle sıklıkla tavşanlar tercih edilmektedir.

Intravitreal uygulanan ilaçlar, enjeksiyonu takiben hızla yayılır ve homojen bir dağılım gösterirler. Erişkin insanlarda 4-5 ml olan vitreus hacmi, deney hayvanlarından tavşanlarda 1,2-1,5 ml, maymunlarda ise 3-4 ml olarak hesaplanmıştır (4).

İlacın vitreus sıvısından uzaklaştırılması iki ana yoldan olmaktadır.

A-Ön yol; lens etrafından, zonüller arasından ön kamaraya geçiş ve Schlemm kanalı boyunca episkleral yolla ilacın venöz dolaşıma katılmasıdır. Aminoglikozidler ve intravitreal uygulanan ilaçların büyük bir kısmı tamamen difüzyona dayalı bu yolla elimine olurlar ve yarı ömürleri retina yoluyla elimine olan ilaçlara göre daha uzundur.

B-Posterior (retinal) yol; bu yolun temel farklılığı aktif transport yolu oluşudur. Eliminasyonda en etkili iki doku ise iç ve dış kan-retina bariyerleridir. Geniş yüzey alanı, difüzyon mesafesinin kısalığı ve aktif transport pompasının varlığı nedeniyle bu yolla elimine edilen ilaçların yarı ömrü daha kısadır. Retinal yolla elimine edilen ilaçların aköz konsantrasyonları ön yolla elimine edilen ilaçlara oranla daha azdır.

İnflamasyon ilaçların yarı ömrünü ve eliminasyon zamanlarını etkileyen önemli bir faktördür. Ön yolla elimine edilen ilaçlar (aminoglikozidler gibi) inflamasyon varlığında daha kısa sürede elimine olurlar. Retinal yolla elimine olan ilaçlarda (sefalosporinler gibi) ise inflamasyonun etkisi daha karmaşıktır. İnflamasyon, aktif transport pompa fonksiyonunda azalmaya ve ilaç yarı ömründe

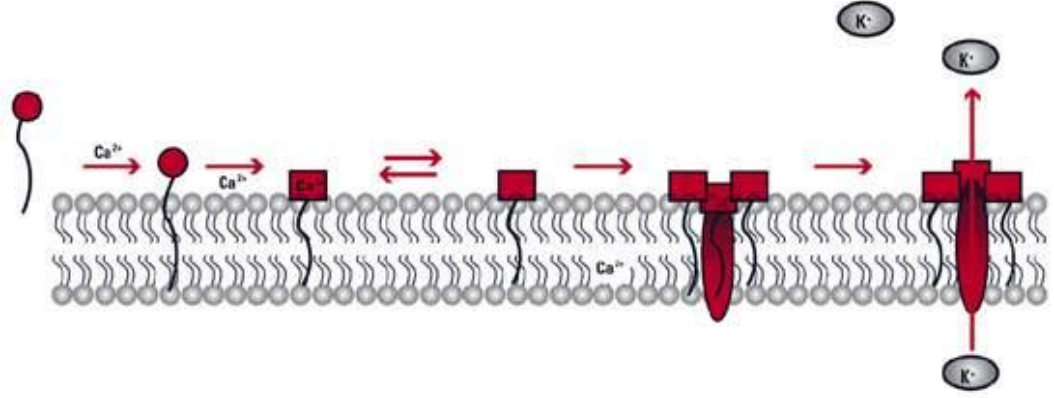
uzamaya yol açarken, inflamatuvar sızıntılar sebebiyle de eliminasyonda artış meydana gelmektedir. Buradaki net etki ise yarı ömrün uzaması şeklindedir.

İntravitreal enjeksiyon sırasında gelişebilecek lens yaralanmaları, retinal yırtıklar, enfeksiyon, kanama gibi komplikasyonlar enjeksiyon sonrası elde edilen maksimum ilaç konsantrasyonunun toksisiteye yol açmasına sebep olabilirler.

2.3 Daptomisin

Son yıllarda metisiline dirençli *Stapylococcus aureus* (MRSA), vankomisine orta dirençli *S.aureus* (VISA) , vankomisine dirençli *S.aureus* (VRSA) ve vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) gibi dirençli gram-pozitif bakteriler tüm dünyada artan bir sıklıkla görülmeye başlanmıştır (5,6). Dirençli türlerin mortalitesi ve tedavi maliyetinin duyarlı türlere göre daha fazla olması bilinen bir gerçektir. Dirençli gram-pozitif enfeksiyonlarda glikopeptidlerin kullanıma girmesi önemli bir tedavi imkanı sağlamıştır. Ancak glikopeptidlerin eradikasyon zayıflığı ve yan etkileri nedeniyle daha etkin antibiyotikleri araştırma çalışmaları devam etmektedir. Ayrıca genel olarak stafilokok suşlarının minimal inhibitör konsantrasyonları (MİK) da yükselmektedir (7). MİK değerindeki artışa, stafilokokların subinhibitör vankomisin konsantrasyonlarına maruz kalması neden olmaktadır. Geçmişte vankomisine maruz kalınması yüksek MİK değerleri ile korelasyon göstermekte ve vankomisinin metisiline duyarlı *Stapylococcus aureus* (MSSA) suşlarında ampirik olarak uygunsuz kullanımı direnç gelişim riskinin artmasına neden olmaktadır (8).

Son yıllarda gram pozitif bakterilere etkili linezolid ve tigesiklin gibi antibiyotikler ülkemizde kullanıma girmiştir (9). Daptomisin 1980'li yıllarda bulunmuş, fakat o yıllardaki klinik çalışmalar yüksek doz kullanıma bağlı gelişen kas toksisitesi nedeniyle durdurulmuştur. Klinik çalışmalar 1999 yılında tekrar başlamıştır.



Şekil 3: Daptomisinin etki mekanizması

Bu kanallar hücre içi iyonların (potasyum, magnezyum) ve ATP'nin sızmasına, hücre membranının depolarize olmasına ve makromoleküllerin sentezinin engellenmesine neden olur (10,11). Daptomisinin etki mekanizmasının bu depolarizasyon süreci olduğu düşünülmektedir (12). Bunun yanında; hücre duvarını rüptüre etmeden ve bakteri hücrelerini lizise uğratmadan bakterilerin ölümüne neden olduğundan toksin salınımına bağlı komplikasyon gelişme riski de azalmaktadır. Sonuç olarak daptomisin hedef noktası bakteriyel sitoplazmik membrandır.

2.3.2 Farmakodinami ve Farmakokinetik

Daptomisin konsantrasyona bağlı olarak hızlı bakterisidal etkinlik göstermektedir (13). Daptomisin; yaklaşık 8 saatlik bir yarı ömre ve 6-10 saatlik bir post antibiyotik etkiye sahiptir. *Stapylococcus aureus* ile yumuşak doku enfeksiyonu oluşturulan bir hayvan modelinde 6 saatlik bir postantibiyotik etkinlik göstermiştir (14). Ayrıca in vitro bir çalışmada postantibiyotik etkinin *Stapylococcus aureus* için 6,3 saat ve *Enterococcus faecalis* için de 6,7 saat olduğu gösterilmiştir (15). Bu değerler, vankomisin ile kaydedilenden daha fazladır. Bu nedenle günde tek doz kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Molekül yapısının çok büyük olması gastrointestinal sistemden emilimi engellediği için sadece intravenöz formu bulunmaktadır. 30 dakikalık intravenöz enjeksiyon şeklinde uygulanmakla birlikte 2 dakikalık enjeksiyon olarak da uygulanabilmektedir. Önerilen doz 4-6 mg/kg olmakla birlikte ciddi

enfeksiyonlarda doz 8-10 mg/kg'a kadar çıkılabilmektedir. Proteinlere bağlanma oranı %90-93'tür. Pulmoner surfaktan tarafından inaktive edildiğinden pnömoni tedavisinde rolü yoktur (16). Menenjit tedavisinde de BOS geçişine güvenilmediğinden önerilmemektedir (17). Sitokrom P450 enzim sistemi ile etkileşmediğinden bu yolla metabolize olan ilaçlarla etkileşime girmez. Kas toksisitesi nedeniyle benzer yan etki profili bulunan ilaçlarla birlikte (statinler, nükleotid veya nükleozid analogları) kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Primer olarak böbrek yoluyla ve %60'ı değişmeden idrar ile atılır. Kreatinin klirensi 30 ml/dk'nın altında olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalı ve ilaç 48 saatte bir 4mg/kg olarak uygulanmalıdır (18).

2.3.3 Etki Spektrumu

Etkinliği aerop ve anaerop Gram-pozitif bakterilerle sınırlıdır. Etkin olduğu bakteriler stafilokoklar [MRSA,VISA,VRSA dahil, enterokoklar (VRE'leri içeren *E.faecalis* ve *E.faecium*)] ve penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* dahil streptokoklardır (19-20-21-22). Daptomisin, anaerop bakterilerden peptostreptokoklara ve *Clostridium difficile* de dahil olmak üzere Clostridium türlerine de etkilidir (17). Daptomisin komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları için 2003'te, sağ kalp endokarditini de içeren *S.aureus* bakteriyemisi için ise 2006 yılında onay almıştır.

2.3.4 İlaç Etkileşimi, Toksikite ve Direnç

Daptomisinin önemli bir ilaç etkileşimi bulunmamaktadır. Statinlerle birlikte kullanıldığında kas toksisitesi açısından dikkatli izlem gereklidir. In vitro olarak diğer antibiyotikler ile antagonistik etki göstermez. Enterokoklara karşı aminoglikozid ve rifampisin ile, stafilokoklara karşı ise aminoglikozidlerle birlikte kullanıldığında sinerjistik etki meydana getirir. Primer toksisitesi myopatilerdir. Kendini kas ağrısı, güçsüzlük ve kreatin kinaz (CPK) yükselmesiyle gösterir. Bakteriyemi ve endokardit çalışmalasında CPK artışı daptomisin grubunda %6,7 kontrol grubunda %0,9 olarak tespit edilmiştir (23). Olguların çoğunda CPK değerleri tedavi sırasında normale dönmüştür. Rabdomiyoliz çok nadiren görülmektedir. Nadiren (<%0,1) parestezi ve geriye

dönüştürümlü paralizilere neden olabilmektedir. Hayvan çalışlarında gebelik kategorisi B sınıfındadır. İnsanlara ait yeterli bilgi bulunmamaktadır. Daptomisine direnç çok nadirdir. Stafilokokların daptomisin direncinde mprF (lizilfosfatidilgliserol sentazı kodlayan), yycG (histidin kinazı kodlayan), rpoB ve rpoC (RNA polimeraz subünitelerini kodlayan) genlerinin mutasyonları rol oynar (18). Daptomisine dirençli *S.aureus* suşlarında daptomisinin hücre membranına daha az bağlandığı gösterilmiştir (17), ancak yinede *S.aureus* ve enterokok kökenlerinde daptomisine karşı direnç oranları çok düşüktür (19).

3. MATERYAL METOD

İntravitreal daptomisin'in değişik dozlardaki enjeksiyonunun retina üzerindeki olası toksik etkisi; ağırlıkları 2000 ila 2500 gram arasında değişen 36 erişkin, dişi ve erkek, beyaz Yeni Zelandada tavşanının 42 gözünde, 16.02.2012 tarih ve 12/06 numaralı hayvan deneyleri yerel etik kurul onayı alınarak araştırıldı. 30 tavşan her biri altışarlı toplam beş çalışma grubuna alınırken; 6 tavşan ise kontrol grubu olarak değerlendirildi. Enjeksiyon uygulanmamış 6 göz ise, intravitreal enjeksiyonun ve enükleasyon sırasındaki manipölasyonların retina üzerindeki artefaktlarını incelemek amacıyla ayrı bir grupta incelendi.

Tedavi sürecinde intravitreal toksik dozu hesaplamak amacıyla tavşan gözünde yapılan çalışmamızda daptomisin; her biri altışar tavşandan oluşan beş farklı çalışma grubuna 100 µg ila 700 µg aralığında değişen beş farklı dozda ve 0,05 ml hacminde uygulandı ve olası retinal hasar değerlendirildi. Kontrol grubundaki 6 tavşana ise 0,05 ml hacminde dengeli tuz özeltisi (Balanced Salt Solution BSS®, Alcon Lab. ve Tic. A.ř) intravitreal yolla uygulandı.

Tüm tavşanlardaki muayene ve cerrahi uygulamalar, 35 mg/kg ketamin hidroklorid (Alfamine %10, Ege-Vet A.ř) ve 5 mg/kg ksilazin hidrokloridin (Alfazyne %2, Ege-Vet A.ř) kombine intramusküler enjeksiyonu ile genel anestezi altında gerçekleştirildi. Tavşanların her iki gözüne %2,5 fenilefrin HCl (Mydfrin, Alcon Lab. ve Tic. A.ř) ve %1 tropikamid (Tropamid Forte, Bilim İlaç ve San. Tic.) içeren damlalardan birer damla damlatıldıktan 15 dakika sonra kapaklar blefarosta ile açılarak ön segment, vitreus ve retina muayeneleri indirekt oftalmoskop (Heine Omega 180, Almanya) ile yapıldı. Enjeksiyon öncesi ve sonrası tavşanların göz içi basınçları taşınabilir bir tonometre ile (Tono-Pen VET, Reichert) ölçüldü.

Daptomisin 350 mg flakon (Cubicin, Novartis A.ř) değişik dozlarda dengeli tuz çözeltisi ile dilue edilerek, 100 µg, 150 µg, 200 µg, 350 µg ve 700 µg daptomisin'in 0,05 ml çözeltisi elde edildi. Genel anestezi devam ederken; hazırlanan solüsyonlardan 0,05 ml, 30 Gauge insülin enjektörü ile tavşanların sol gözüne, vitreus içerisine enjekte edildi. Kontrol grubundaki tavşanlara da 0,05 ml

dengeli tuz çözeltisi intravitreal enjeksiyonla uygulandı. İnvitreal enjeksiyon için limbusun 2 mm gerisindeki üst temporal kadran kullanıldı. Enjeksiyon sonrası tavşanların göz içi basınç ölçümleri ve retina muayeneleri tekrarlandı.

Enjeksiyonu takiben 10. günde, her çalışma grubundaki altı tavanın üçer tanesine ve kontrol grubundaki altı tavanın üçüne olmak üzere toplam 18 tanesine, 15. günde ise kalan 18 tanesine yüksek doz intravenöz anestezi verilerek ötenazi uygulandı. Enjeksiyondan sonraki farklı zaman dilimlerinde tavşanlara ötenazi yapılmasındaki amaç; intravitreal daptomisin enjeksiyonuna bağlı erken ve geç dönem etkilerin arasındaki farkı ortaya koymaktır. Altı tavanın enjeksiyon yapılmayan sağ gözleri ise, intakt tavşan retinasını değerlendirme amacı ile enükle edildi.

Histopatolojik inceleme için enükle edilen gözler pars planadan perfor edildi. Ön segment yapıları ayrıldı. Geride kalan dokular; retina, koroid ve skleral blok median hattan eşit iki parçaya kesilerek ışık mikroskopik inceleme için örnekler hazırlandı.

Yaptığımız çalışmada intakt tavşan retinasını da inceleme amacımız preparat hazırlanması sırasında iskemiye ve olası başka sebeplere bağlı oluşabilecek retinal hasarlanmayı cerrahi müdahaleye ya da kullandığımız ajana bağlama hatasından uzaklaşmaktır. Kontrol grubunda patolojik bulgu saptamamız kullandığımız yöntemlerin preparasyon artefaktına yol açmadığını göstermektedir.

Işık Mikroskopi Yöntemleri: Doku parçaları alındıktan hemen sonra nötral %10'luk formalin içerisine konuldu. Formalin solüsyonu içerisindeki dokular iki kez solüsyon değiştirilerek 48-72 saat süreyle tespit edildi. Tespit sonrası doku parçaları alkol ve ksilol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi. Dehidrate edilen dokular sıvı parafin içerisine infiltre edildikten sonra parafin içerisine gömüldü. Parafin bloklardan mikrotom ile 4-6 mikron kalınlığında histolojik kesitler alındı. Kesitler hematoksilin-eozin ile boyandı. Preparatlar x40 büyütme altında Leica DM5000-B ışık mikroskobu ile incelendi ve Leica DFC425-C dijital fotoğraf makinesi ile resimleri çekildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen tüm veriler bilgisayarda Windows işletim sisteminde, “Statistical Packages for the Social Science” (SPSS) 11.5 kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenlerin dağılım (normal veya değil) değerlendirmesi, *Shapiro Wilk Testi* ile yapıldı Tanımlayıcı istatistiksel analizler yapıldıktan sonra (ortalama [\pm standart sapma] ve medyan [minimum-maksimum]), çoklu karşılaştırmalar için *Kruskal Wallis Testi* ve ikili karşılaştırmalar için *Mann-Whitney U testi* kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler *Spearman Korelasyon Testi* ile değerlendirildi.

$p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

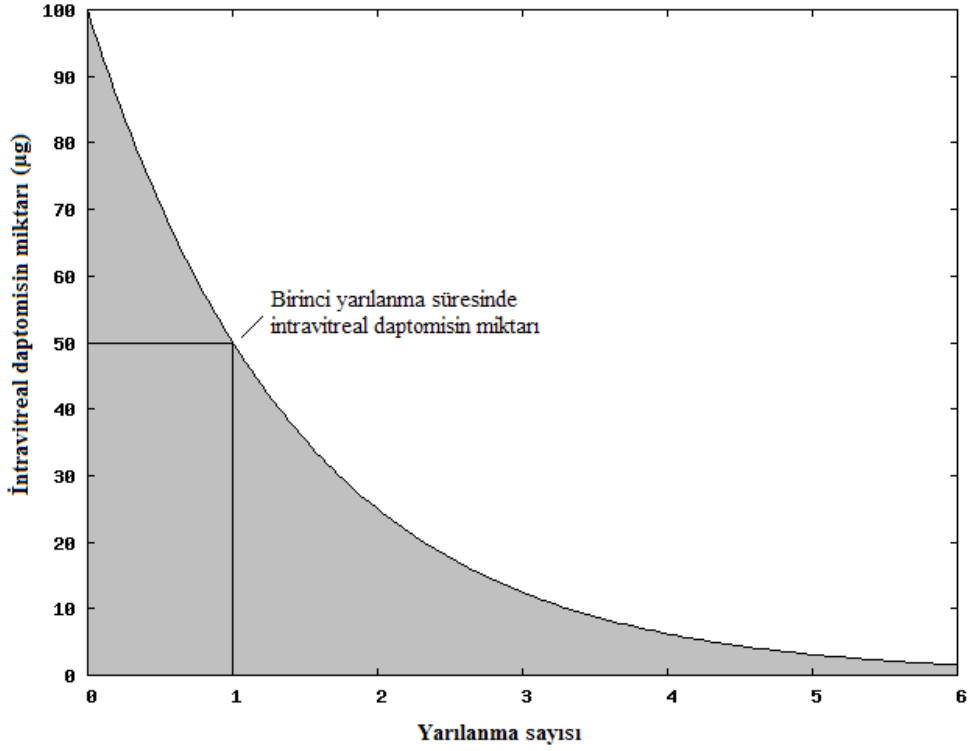
4. BULGULAR

İntravitreal daptomisin enjeksiyonu öncesinde yapılan muayenede tavşanların her iki gözlerinde de kornea, ön segment ve lens yapılarının normal olduğu ve retinanın tamamen aydınlandığı görüldü. Optik diskin tavşanda hafif yukarı yerleşimli olduğu ve derin bir çukurluğa sahip olduğu izlendi. Diskten çıkan retinal damarlar lateral ve mediale doğru uzanıyorlardı. Göz içi basınçları 8-16mm Hg arasında (ortalama 11,8 mmHg \pm 1,8) ölçüldü. Daptomisin enjeksiyonunu takiben ölçülen göz içi basınçları ise 17-36 mm Hg arasında (ortalama 23,5 mmHg \pm 4,7) idi. İntravitreal enjeksiyonun ardından tavşan gözlerinin 9 tanesinde göz içi basınç artışına bağlı korneal ödem geliştiği görüldü. Üç gözde ödemden dolayı retinal yapılar seçilemezken diğer gözlerde korneal ödem retinal yapıların ve optik diskin izlenmesini engelleyecek kadar yoğun değildi. Korneal ödemin dördüncü saatten itibaren azalmaya başladığı, yirmidördüncü saatte ise indirekt oftalmoskoplara fark edilmeyecek düzeye indiği görüldü. Enjeksiyon yapılan 36 gözün 7 tanesinde enjeksiyon bölgesinde minimal subkonjoktival hemoraji gözlemlendi. Gözlerin hiçbirisinde membran oluşumu veya katarakt gelişimi izlenmedi.

Tavşanlarda, daptomisin'in intravitreal eliminasyon yarı ömrü dozdan bağımsız ve yaklaşık olarak 40 saattir (24).

İntravitreal miktar-zaman eğrisi oluşturulurken, intravitreal daptomisin konsantrasyonu yerine intravitreal daptomisin miktarı (vitreal içi anlık daptomisin konsantrasyonu ölçümü yapılamadığı için) ve zaman noktaları yerine yarılanma sayıları kullanılmıştır (Tablo 1). Yarılanma sayıları (daptomisin'in kaç kez yarılandığı) toplam süreler 40 saate bölünerek, 10 gün (240 saat) için 6 ve 15 gün (360 saat) için 9 olarak alınmıştır.

Tablo 1: Daptomisin konsantrasyonu-zaman eğrisi



Eğri altı alan (EAA), retinanın daptomisine kümülatif maruziyetin bir indeksi olarak kullanılmıştır. Tahmini EAA hesaplanırken aşağıdaki denklemden yararlanılmıştır.

D: çalışma başında verilen daptomisin dozu

x: yarılanma sayısı

a ve b: EAA hesabında kullanılan yarılanma sayıları

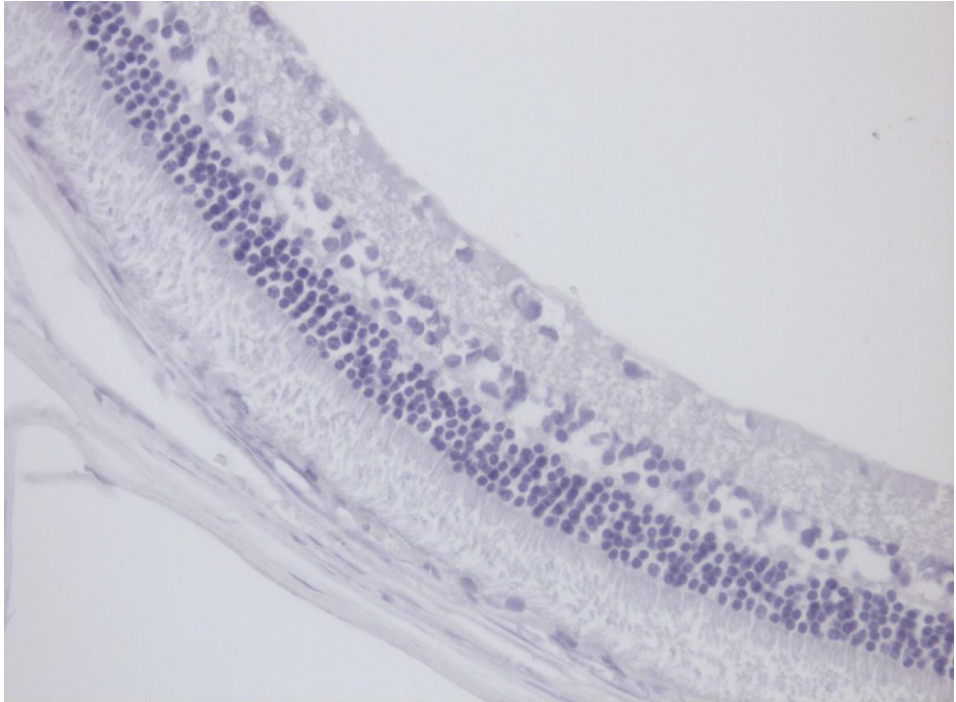
Belli bir zaman noktasındaki intravitreal daptomisin miktarı = $\frac{D}{2^x}$

$$EAA = \int_b^a \frac{D}{2^x} dx$$

4.1 İntavitreal Daptomisin Enjeksiyonu Sonrası Retinada Oluşabilecek Değişiklikler

4.1.1 İntakt Tavşan Retinası

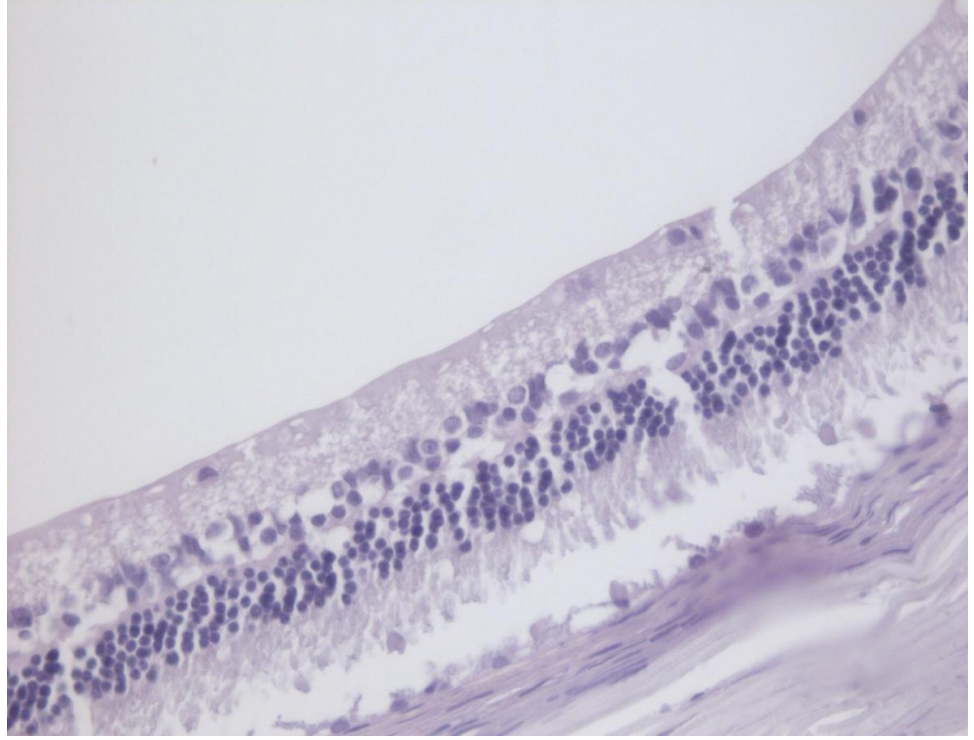
Yaptığımız intravitreal enjeksiyon uygulamasının ardından enükleasyon yönteminin normal tavşan retinasında oluşturabileceği değişiklikleri kontrol edebilmek amacıyla hazırlanmış olan intakt tavşan retinasının ışık mikroskopik incelemesinde; retina pigment epiteli, dış nükleer tabaka, dış pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka, iç pleksiform tabaka, ganglion hücre ve sinir lifi tabakaları belirgin olarak görülmektedir. Dış nükleer tabakada yer alan koni ve rod hücrelerinin retina pigment epiteline doğru uzantıları normal şekilde izlendi. Retina pigment epitelinin altta Bruch membranı üzerine oturduğu görüldü. Devamında koroidal dokudaki kan damarları belirgin olarak izlendi (Şekil 4).



Şekil 4: İntakt tavşan retinasının ışık mikroskopik görünümü, x40

4.1.2 İntravitreal BSS Enjeksiyonu Sonrası Tavşan Retinasındaki Bulgular

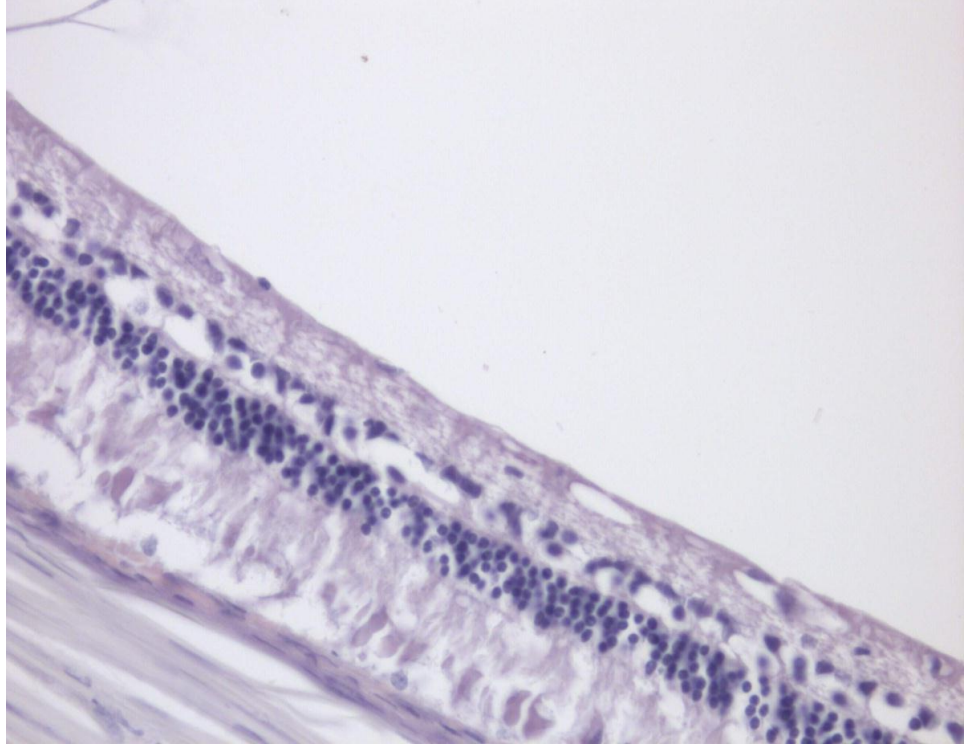
Işık mikroskopik incelemede; intravitreal 0,05 ml BSS enjeksiyonu yapılan kontrol grubundaki tavşanlarda retina tabakalarında intakt tavşan retinasına benzer bir organizasyon izlenmekteydi (Şekil 5).



Şekil 5: Kontrol grubundaki tavşan retinasının ışık mikroskopik incelemede izlenen kesiti. X40

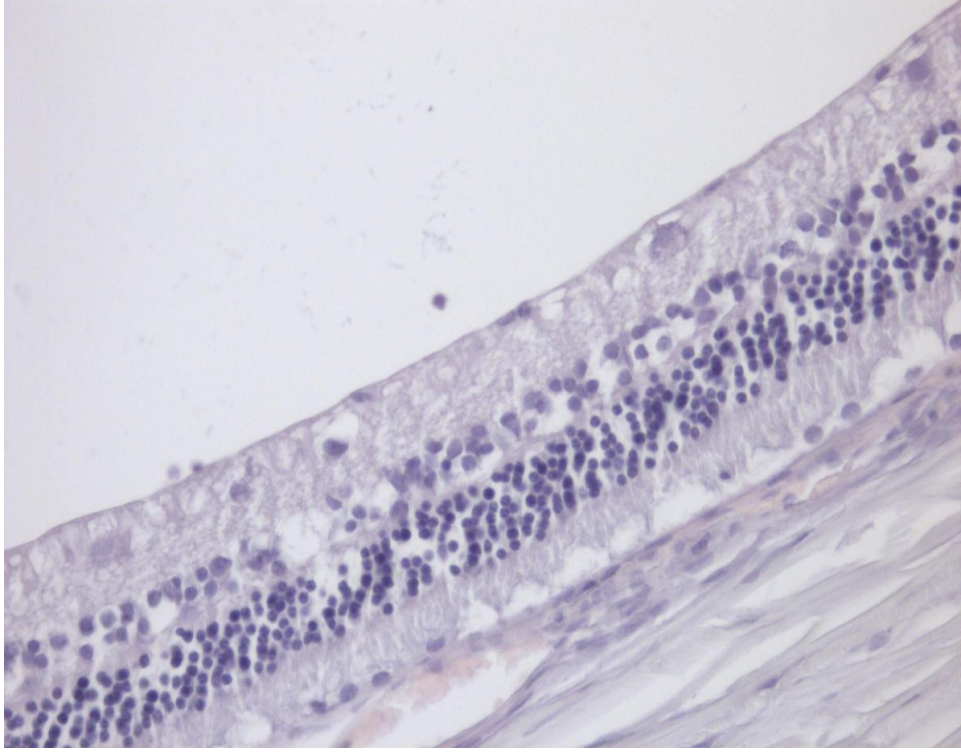
4.1.3 İntravitreale Daptomisin Enjeksiyonu Sonrası Tavşan Retinasındaki Bulgular

Işık mikroskopik incelemede, 100 µg daptomisin uygulanan tavşan retina kesitlerinde, intakt tavşan retinası ve BSS enjeksiyonu uygulanmış kontrol grubundaki kesitlerle benzer bulgular ve organizasyon izlenmekteydi (Şekil 6).



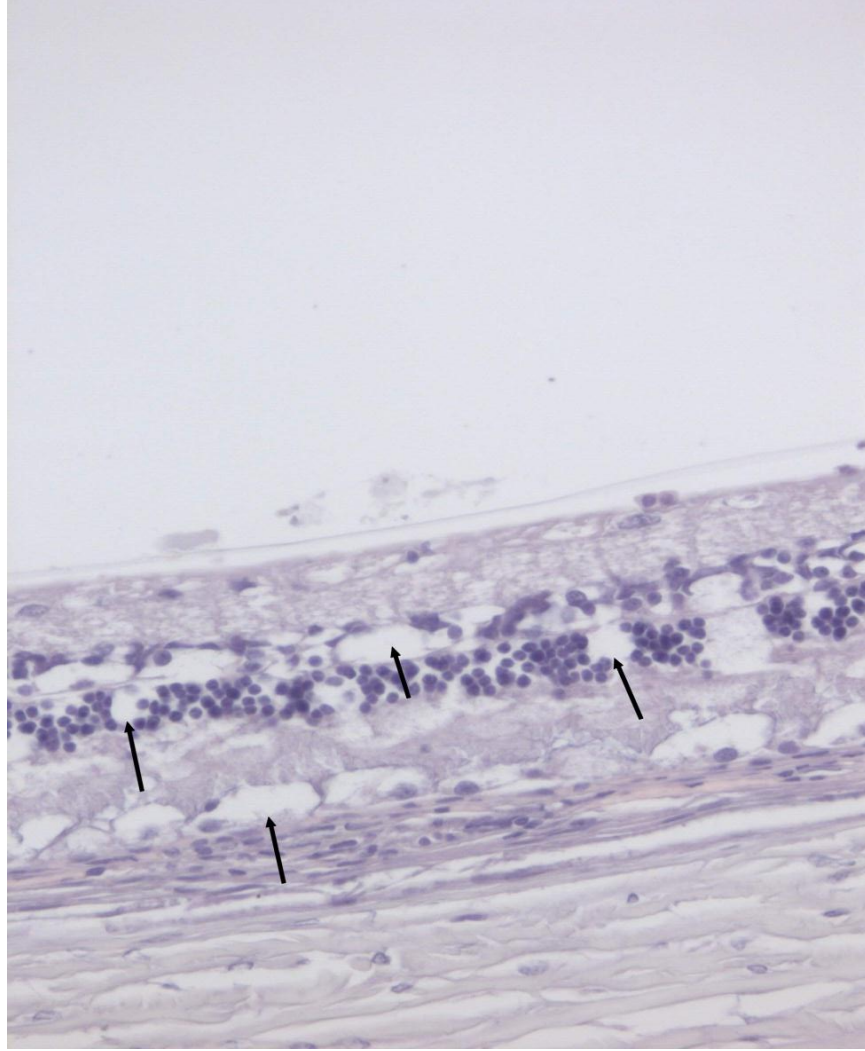
Şekil 6: 100 µg enjeksiyon grubundaki tavşan retinasının ışık mikroskopik incelemede izlenen kesiti. X40

150 µg daptomisin uygulanan tavşan retina kesitlerinde, genel olarak intakt tavşan retinası, kontrol grubu ve 100 µg enjeksiyon uygulanmış kesitlerle benzer bulgular ve organizasyon izlenmekteydi (Şekil 7).



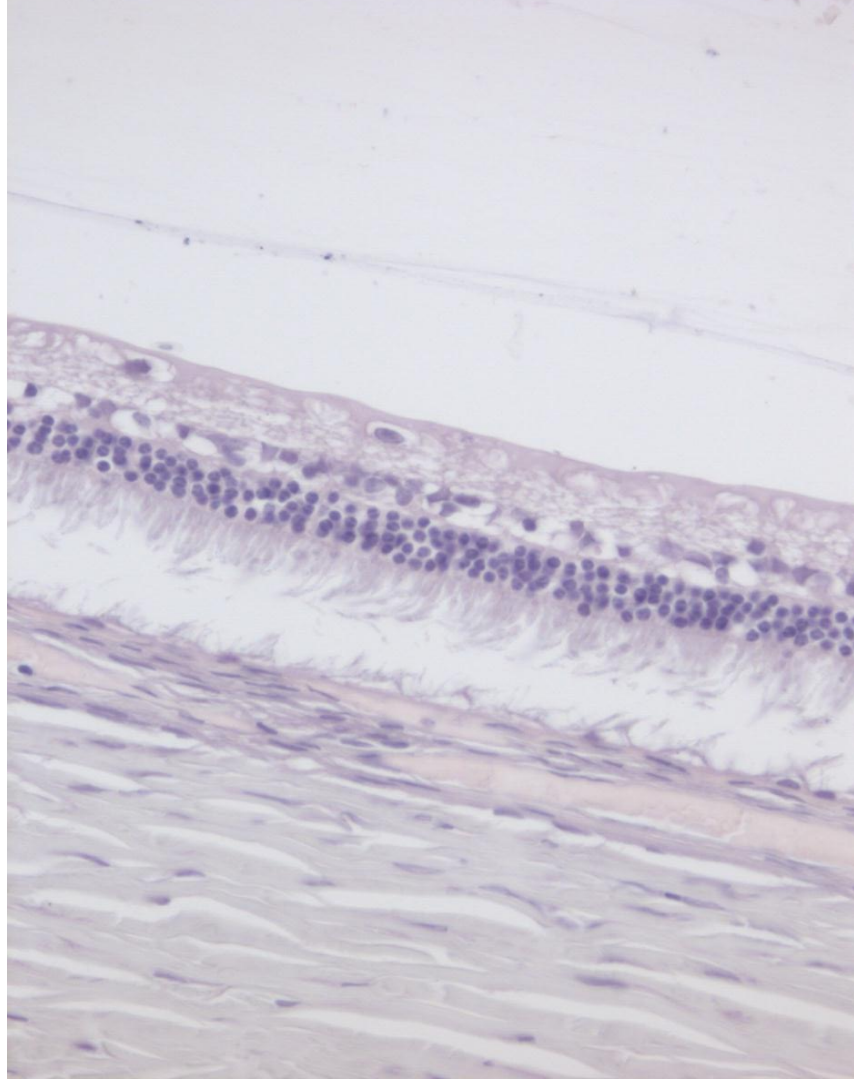
Şekil 7: 150 µg enjeksiyon grubundaki tavşan retinasının ışık mikroskopik incelemede izlenen kesiti. X40

150 µg daptomisin uygulanan bazı kesitlerde ise; özellikle fotoreseptör tabakasında ödem ve vakuolizasyon, dış nükleer tabakada yer yer vakuolizasyon, iç nükleer tabakada yer yer vakuolizasyon ve ödem izlendi (Şekil 8).



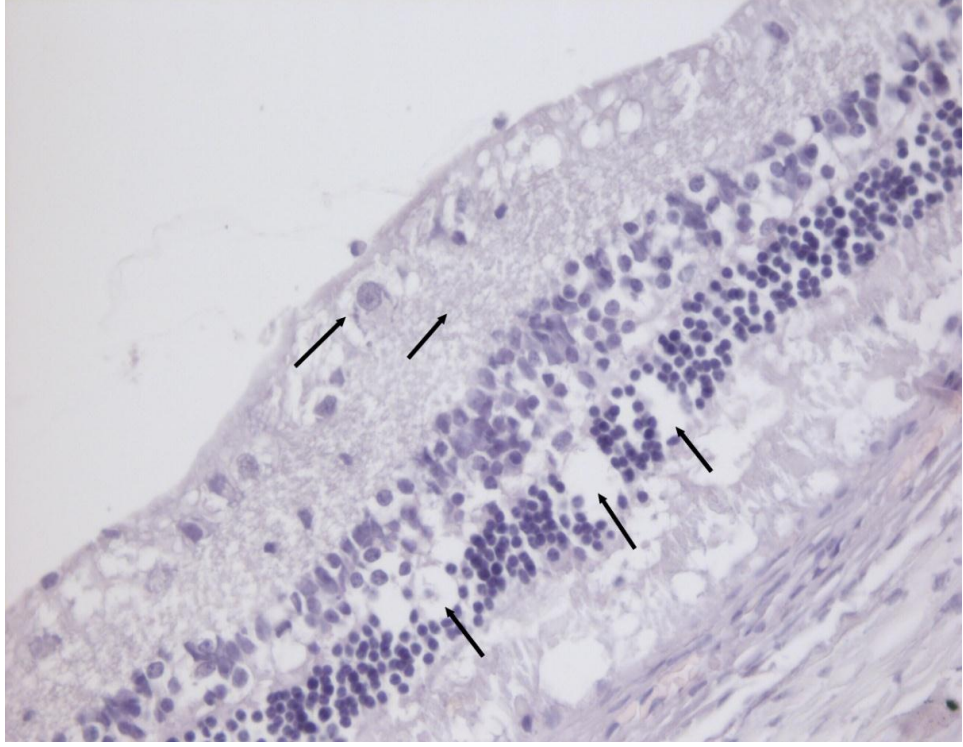
Şekil 8: 150 µg enjeksiyon grubundaki tavşan retinasının ışık mikroskopik incelemede izlenen kesiti. X40

200 µg daptomisin uygulanan tavşan retina kesitlerinde, genel olarak intakt tavşan retinası, kontrol grubu, 100 µg ve 150 µg enjeksiyon uygulanmış kesitlerle benzer bulgular ve organizasyon izlenmekteydi (Şekil 9).



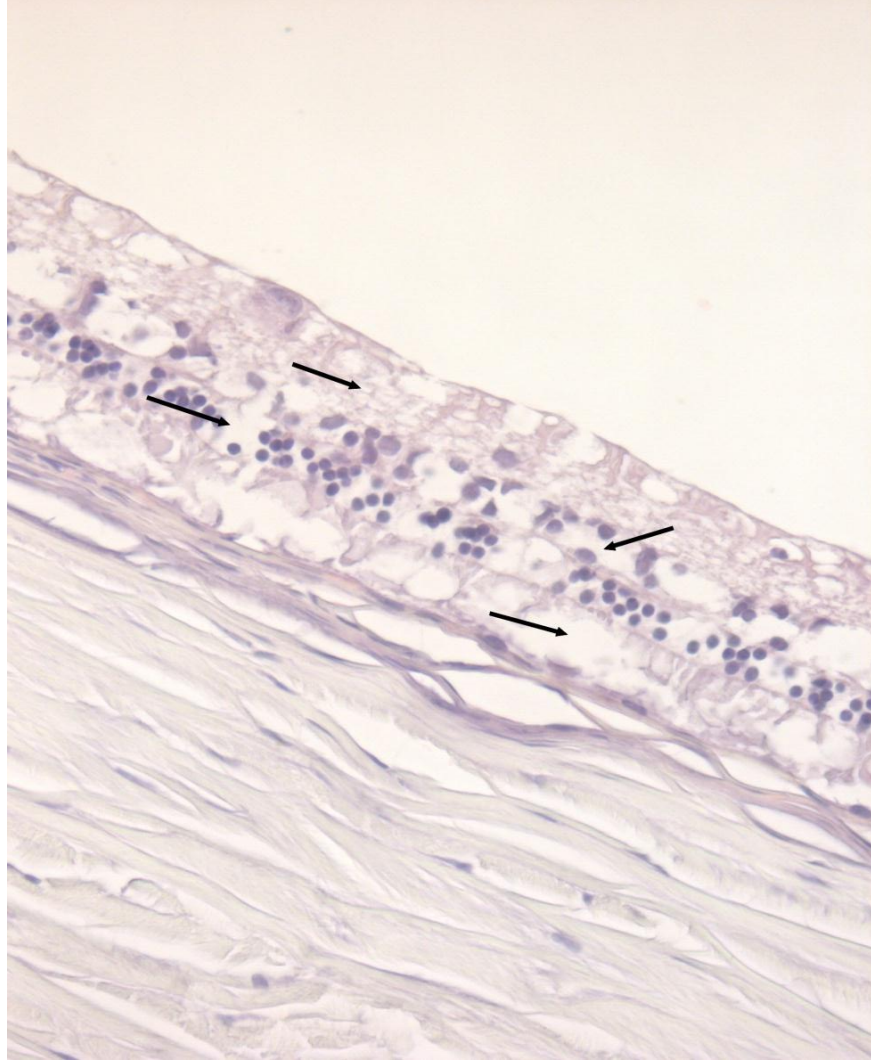
Şekil 9: 200 µg enjeksiyon grubundaki tavşan retinasının ışık mikroskopik incelemede izlenen kesiti. X40

200 µg daptomisin uygulanan bazı kesitlerde ise; özellikle ganglion hücre tabakası, iç nükleer ve iç pleksiform tabakada ödem, dış nükleer ve fotoreseptör tabakasında ödem ve vakuolizasyon, dış nükleer tabakada vakuolizasyonlar izlendi (Şekil 10).



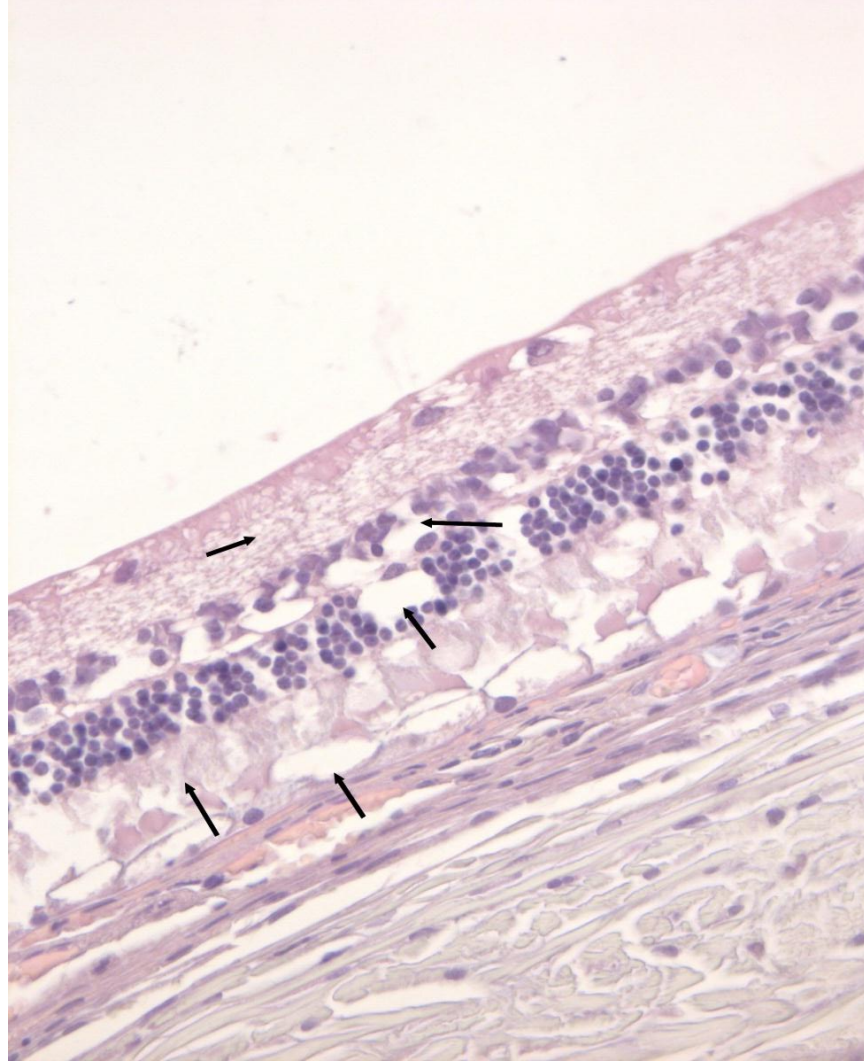
Şekil 10: 200 µg enjeksiyon grubundaki tavşan retinasının ışık mikroskopik incelemede izlenen kesiti. X40

350 µg daptomisin uygulanan tüm retina kesitlerinde ise; özellikle ganglion hücre tabakası, iç nükleer tabakada, dış nükleer tabakada ve fotoreseptör tabakasında yaygın vakuolizasyon ve hücre sayısında belirgin azalma ve hücresel düzensizlik; dış pleksiform tabakada yaygın vakuolizasyon ve ödem izlendi (Şekil 11).



Şekil 11: 350 µg enjeksiyon grubundaki tavşan retinasının ışık mikroskopik incelemede izlenen kesiti. X40

700 µg daptomisin uygulanan retina kesitlerinde ise; özellikle iç pleksiform tabakada ödem, iç nükleer tabakada yaygın vakuolizasyon ve hücre kaybı, dış nükleer tabakada yer yer vakuolizasyon alanları, fotoreseptör tabakasında ödem izlendi (Şekil 12).



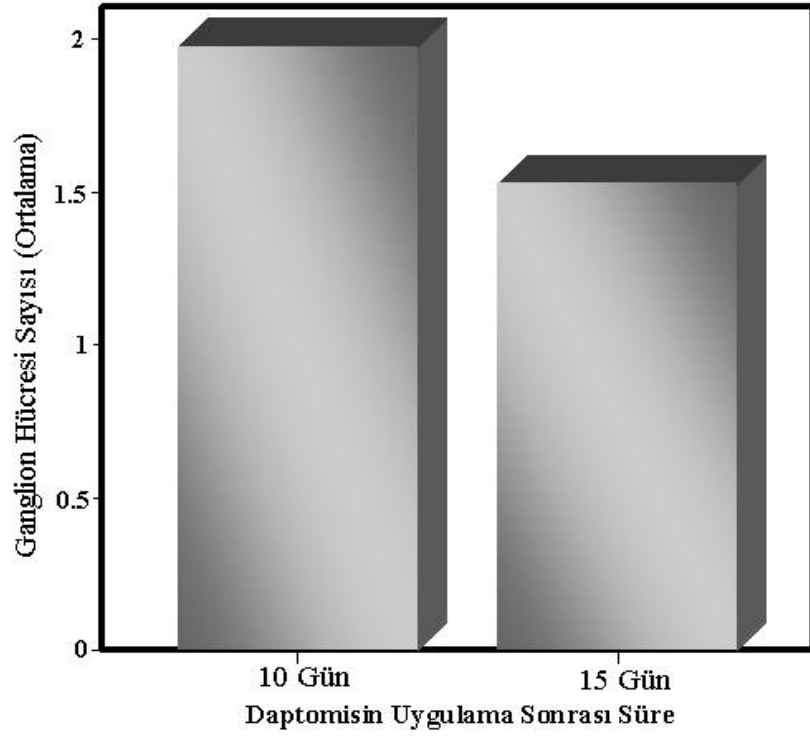
Şekil 12: 700 µg enjeksiyon grubundaki tavşan retinasının ışık mikroskopik incelemede izlenen kesiti. X40

Çeşitli dozlarda daptomisin uygulandıktan 10 gün sonraki ortalama ganglion hücresi ve ortalama fotoreseptör hücre sayıları ile 15 gün sonraki ortalama ganglion hücresi ve ortalama fotoreseptör hücre sayıları arasında anlamlı düzeyde fark yoktu (sırasıyla $p=0,187$ ve $p=0,713$) (Tablo 2, Şekil 13 ve Şekil 14).

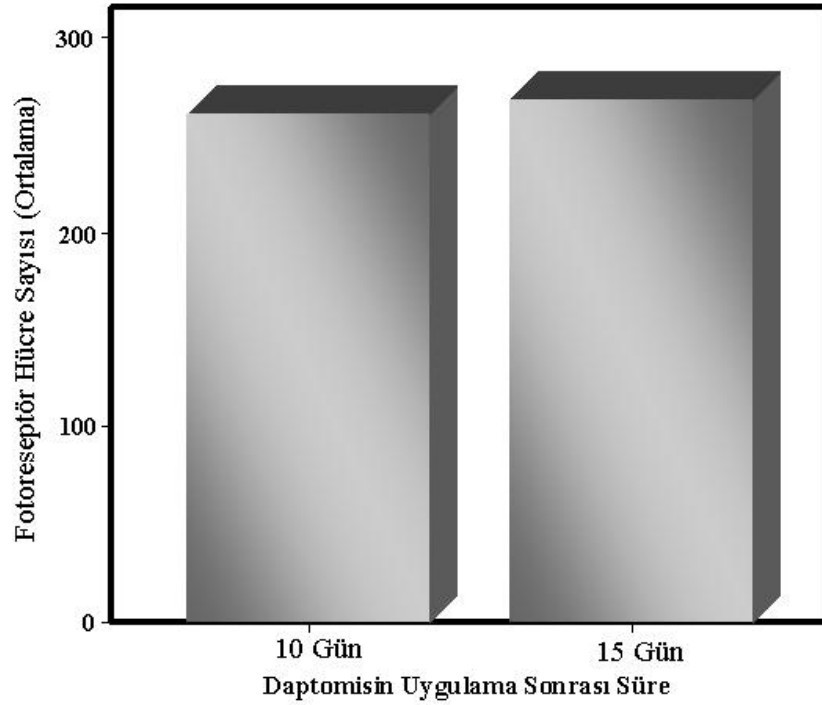
Tablo 2: İlaç uygulamasından 10 ve 15 gün sonra yapılan hücre sayımlarının karşılaştırılması (Mann-Whitney U testi)

	Daptomisin Uygulama Sonrası Süreye Göre Gruplar*										p
	10. Gün (n=15)					15. Gün (n=15)					
	Ort	SS	Medy	Min	Maks	Ort	SS	Medy	Min	Maks	
Ganglion Hücre Sayısı	1,97	1,68	1,40	0,40	6,20	1,53	1,52	0,80	0,30	4,70	0,187
Fotoreseptör Hücre Sayısı	260,59	65,35	265,10	143,70	434,80	268,49	89,11	271,20	124,70	410,50	0,713

*Dozdan bağımsız (Bu analize BSS grubu dahil edilmemiştir [$n_1=n_2=15$]).



Şekil 13: İlaç uygulamasından 10 ve 15 gün sonra yapılan ganglion hücresi sayımı ortalamalarına ait çubuk grafiği.



Şekil 14: İlaç uygulamasından 10 ve 15 gün sonra yapılan fotoreseptör hücre sayımı ortalamalarına ait çubuk grafiği

Daptomisin doz grupları kendi içinde değerlendirildiğinde; farklı daptomisin dozlarından 10 ve 15 gün sonra yapılan ganglion hücresi sayımı ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu (tüm karşılaştırmalar için $p>0,050$) (Tablo 3).

Tablo 3: Farklı dozlarda daptomisin uygulamalarından 10 ve 15 gün sonra yapılan ganglion hücre sayımı ortalamalarının karşılaştırılması (Mann-Whitney U test)

	GRUPLAR*										p
	10. gün					15. gün					
	Ort	SS	Medy	Min	Maks	Ort	SS	Medy	Min	Maks	
100 µg	4,23	1,76	3,70	2,80	6,20	4,23	0,50	4,30	3,70	4,70	0,700
150 µg	2,93	1,38	2,40	1,90	4,50	1,67	0,78	1,90	0,80	2,30	0,200
200 µg	1,10	0,36	1,00	0,80	1,50	0,63	0,21	0,70	0,40	0,80	0,100
350 µg	0,80	0,53	0,60	0,40	1,40	0,47	0,15	0,50	0,30	0,60	0,400
700 µg	0,80	0,10	0,80	0,70	0,90	0,63	0,35	0,60	0,30	1,00	0,700

*Her doz grubu kendi içinde değerlendirilmiştir (Tüm karşılaştırmalarda $n_1=n_2=3$).

Daptomisin doz grupları kendi içinde değerlendirildiğinde; farklı daptomisin dozlarından 10 ve 15 gün sonra yapılan fotoreseptör hücre sayımı ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu (tüm karşılaştırmalar için $p>0,050$) (Tablo 4).

Tablo 4: Farklı dozlarda daptomisin uygulamalarından 10 ve 15 gün sonra yapılan fotoreseptör hücre sayımı ortalamalarının karşılaştırılması (Mann-Whitney U test)

	GRUPLAR*										p
	10. gün					15. gün					
	Ort	SS	Medy	Min	Maks	Ort	SS	Medy	Min	Maks	
100 µg	316,80	108,58	294,50	221,10	434,80	397,43	11,82	394,30	387,50	410,50	0,700
150 µg	235,43	41,74	253,50	187,70	265,10	262,60	34,92	265,10	226,50	296,20	0,400
200 µg	291,33	14,46	296,50	275,00	302,50	296,70	5,28	293,70	293,60	302,80	1,000
350 µg	197,20	53,15	197,90	143,70	250,00	133,93	10,27	132,10	124,70	145,00	0,200
700 µg	262,20	13,86	270,10	246,20	270,30	251,80	18,32	294,40	234,80	271,20	1,000

*Her doz grubu kendi içinde değerlendirilmiştir (Tüm karşılaştırmalarda $n_1=n_2=3$).

Yeni Zelanda beyaz tavşanlarından süreden bağımsız (10 ve 15 gün sonra sakrifiye edilen tavşan retinalarında hücre sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır) biçimde oluşturulan gruplar arasında ortalama ganglion hücresi sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardı ($p<0,001$) (Tablo 5). Bu anlamlı farka neden olan grupları saptamak üzere ikili karşılaştırmalar yapıldı. Kontrol grubunun (BSS enjekte edilen) ortalama ganglion hücre sayısı, 100 µg, 150 µg, 200 µg, 350 µg ve 700 µg gruplarının ortalama ganglion hücre sayılarından anlamlı düzeyde yüksekti (tüm karşılaştırmalar için $p=0,002$). BSS grubu ile 100 µg grubunun ortalama ganglion hücre sayıları arasında anlamlı düzeyde fark saptanmadı ($p=0,053$). 100 µg grubunun ortalama ganglion hücre sayısı, 150 µg ($p=0,026$), 200 µg ($p=0,002$), 350 µg ($p=0,002$) ve 700 µg ($p=0,002$) gruplarının ortalama ganglion hücre sayılarından anlamlı düzeyde yüksekti. 150 µg grubunun ortalama ganglion hücre sayısı, 200 µg ($p=0,015$), 350 µg ($p=0,004$) ve 700 µg ($p=0,009$) gruplarının ortalama ganglion hücre sayılarından anlamlı düzeyde yüksekti. 200 µg grubu ile 350 µg ($p=0,132$) ve 700 µg ($p=0,589$) gruplarının ortalama ganglion hücre sayıları arasında anlamlı düzeyde fark yoktu. 350 µg ile 700 µg gruplarının ortalama ganglion hücre sayıları arasında anlamlı düzeyde fark bulunmadı ($p=0,310$) (Tablo 6, Şekil 15).

Tablo 5: Grupların ortalama ganglion hücresi sayılarının karşılaştırılması.
(Kruskal-Wallis test)

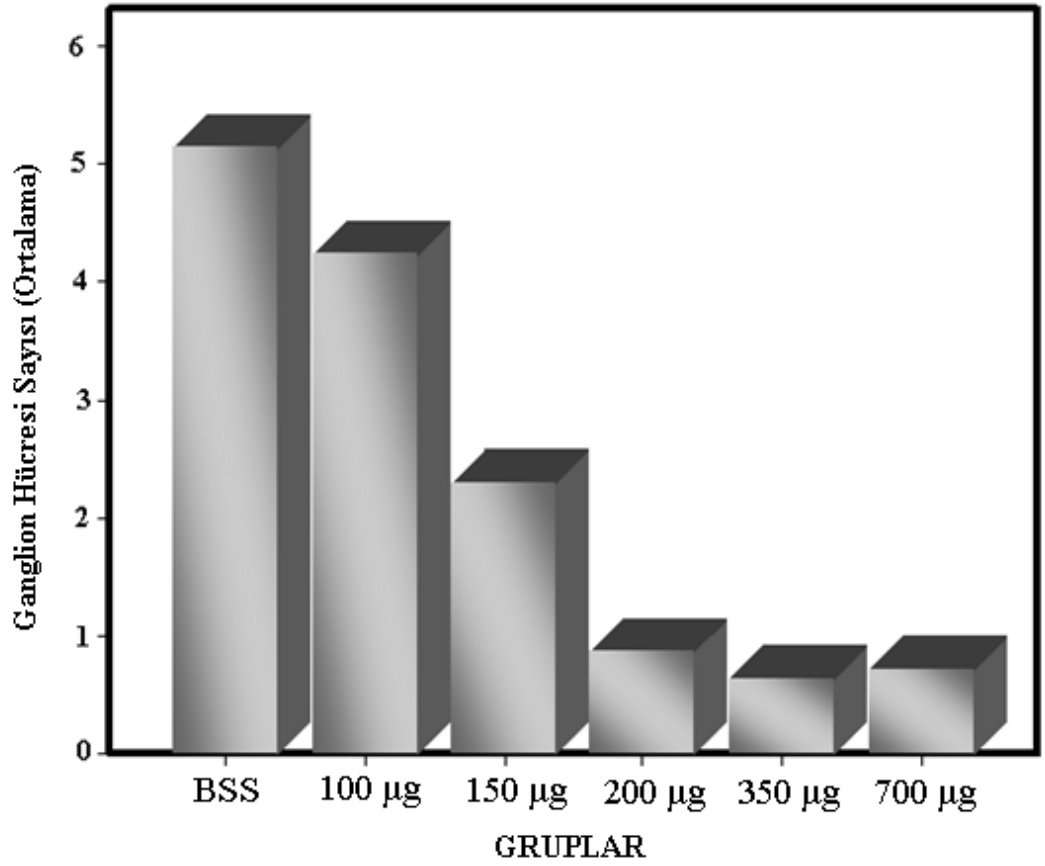
	Ganglion Hücresi Sayısı*					p
	Ort	SS	Medy	Min	Maks	
Kontrol Grubu (BSS) (n=6)	5,13	0,20	5,05	5,00	5,50	<0,001
100 µg Grubu (n=6)	4,23	1,16	4,00	2,80	6,20	
150 µg Grubu (n=6)	2,30	1,22	2,10	0,80	4,50	
200 µg Grubu (n=6)	0,87	0,37	0,80	0,40	1,50	
350 µg Grubu (n=6)	0,63	0,39	0,55	0,30	1,40	
700 µg Grubu (n=6)	0,72	0,25	0,75	0,30	1,00	

*Süreden bağımsız (Doz grupları, 10 ve 15 gün sonra hücre sayımı yapılan tavşanlardan oluşturulmuştur).

Tablo 6: Grupların ortalama ganglion hücresi sayılarının ikili karşılaştırmalarına ait anlamlılık değerleri (Mann-Whitney U testi)

Ortalama Ganglion Hücresi* Sayısı için İkili Karşılaştırmalarda Anlamlılık Düzeyleri	
BSS-100 µg	0,053
BSS-150 µg	0,002
BSS-200 µg	0,002
BSS-350 µg	0,002
BSS-700 µg	0,002
100 µg-150 µg	0,026
100 µg-200 µg	0,002
100 µg-350 µg	0,002
100 µg-700 µg	0,002
150 µg-200 µg	0,015
150 µg-350 µg	0,004
150 µg-700 µg	0,009
200 µg-350 µg	0,132
200 µg-700 µg	0,589
350 µg-700 µg	0,310

*Süreden bağımsız (Doz grupları, 10 ve 15 gün sonra hücre sayımı yapılan tavşanlardan oluşturulmuştur. Tüm karşılaştırmalarda $n_1=n_2=6$)



Şekil 15: Grupların ortalama ganglion hücre sayılarına ait çubuk grafiği

Ortalama fotoreseptör hücre sayısı açısından bakıldığında; çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardı ($p < 0,001$) (Tablo 7). Bu anlamlı farka neden olan grupları saptamak üzere ikili karşılaştırmalar yapıldı. Kontrol grubunun (BSS) ortalama fotoreseptör hücre sayısı, 150 µg ($p = 0,009$), 350 µg ($p = 0,002$) ve 700 µg ($p = 0,015$) gruplarının ortalama fotoreseptör hücre sayılarından anlamlı düzeyde yüksekti. Kontrol grubu (BSS) ile 100 µg ($p = 0,423$), 200 µg ($p = 0,394$) gruplarının ortalama fotoreseptör hücre sayıları arasında anlamlı düzeyde fark saptanmadı. 100 µg grubunun ortalama fotoreseptör hücre sayısı, 350 µg ($p = 0,004$) grubunun ortalama fotoreseptör hücre sayısından anlamlı düzeyde yüksekti. 100 µg grubu ile 150 µg ($p = 0,065$), 200 µg ($p = 0,180$) ve 700 µg ($p = 0,065$) gruplarının ortalama fotoreseptör hücre sayıları arasında anlamlı düzeyde fark bulunmadı. 150 µg grubunun ortalama fotoreseptör hücre sayısı, 200 µg ($p = 0,015$) grubunun ortalama fotoreseptör hücre sayısından anlamlı düzeyde düşüktü. 150 µg grubunun

ortalama fotoreseptör hücre sayısı, 350 µg (p=0,015) grubunun ortalama fotoreseptör hücre sayısından anlamlı düzeyde yüksekti. 150 µg grubu ile 700 µg grubunun ortalama fotoreseptör hücre sayıları arasında anlamlı düzeyde fark saptanmadı (p=0,699). 200 µg grubunun ortalama fotoreseptör hücre sayısı, 350 µg ve 700 µg gruplarının ortalama fotoreseptör hücre sayılarından anlamlı düzeyde yüksekti (tüm karşılaştırmalar için p=0,002). 350 µg grubunun ortalama fotoreseptör hücre sayısı, 700 µg (p=0,015) grubundan anlamlı düzeyde düşüktü (Tablo 8, Şekil 16).

Tablo 7: Grupların ortalama fotoreseptör hücre sayılarının karşılaştırılması (Kruskal Wallis test)

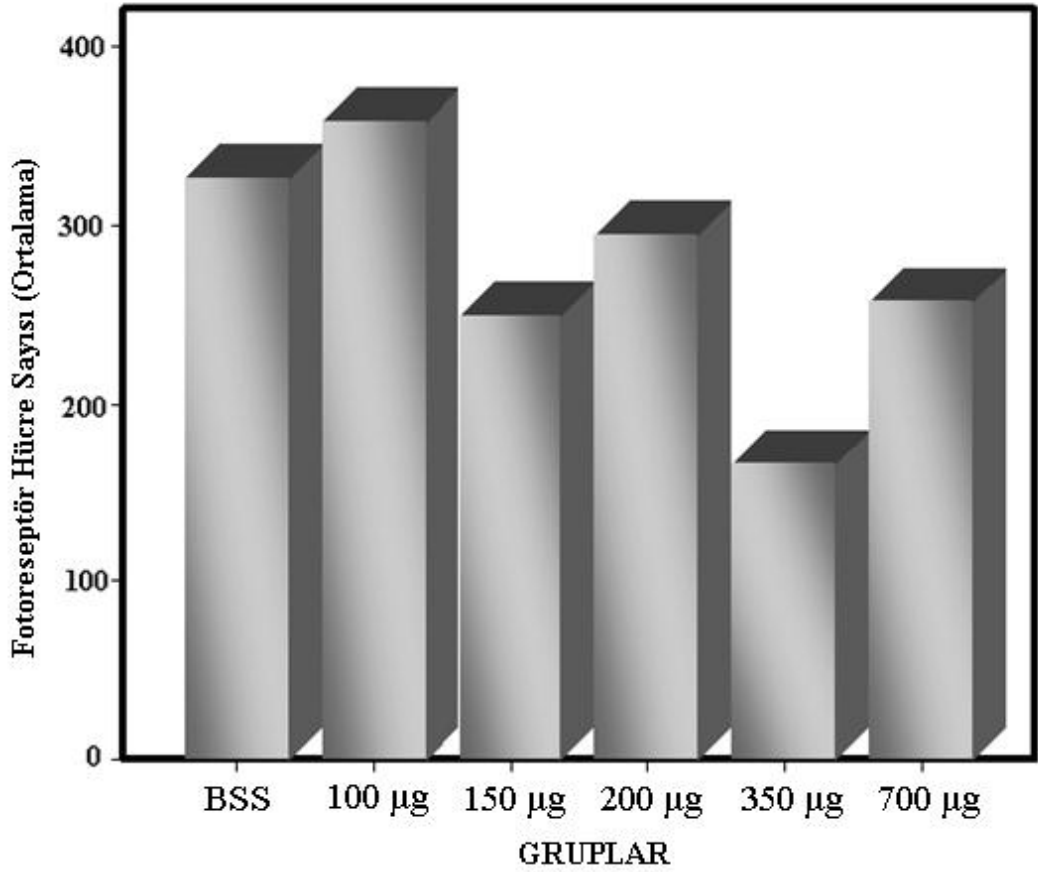
GRUPLAR	Fotoreseptör Hücre Sayısı*					p
	Ort	SS	Medy	Min	Maks	
Kontrol Grubu (BSS) (n=6)	326,23	62,02	305,95	267,60	421,20	<0,001
100 µg Grubu (n=6)	357,12	81,99	390,90	221,10	434,80	
150 µg Grubu (n=6)	249,02	37,50	259,30	187,70	296,20	
200 µg Grubu (n=6)	294,02	10,17	295,10	275,00	302,80	
350 µg Grubu (n=6)	165,57	48,71	144,35	124,70	250,00	
700 µg Grubu (n=6)	257,00	15,60	259,75	234,80	271,20	

*Süreden bağımsız (Doz grupları, 10 ve 15 gün sonra hücre sayımı yapılan tavşanlardan oluşturulmuştur).

Tablo 8: Grupların ortalama fotoreseptör hücre sayılarının ikili karşılaştırmalarına ait anlamlılık değerleri (Mann-Whitney U testi)

Ortalama Fotoreseptör Hücre* Sayısı için İkili Karşılaştırmalarda Anlamlılık Düzeyleri	
BSS-100 µg	0,423
BSS-150 µg	0,009
BSS-200 µg	0,394
BSS-350 µg	0,002
BSS-700 µg	0,015
100 µg-150 µg	0,065
100 µg-200 µg	0,180
100 µg-350 µg	0,004
100 µg-700 µg	0,065
150 µg-200 µg	0,015
150 µg-350 µg	0,015
150 µg-700 µg	0,699
200 µg-350 µg	0,002
200 µg-700 µg	0,002
350 µg-700 µg	0,015

*Süreden bağımsız (Doz grupları, 10 ve 15 gün sonra hücre sayımı yapılan tavşanlardan oluşturulmuştur. Tüm karşılaştırmalarda $n_1=n_2=6$).



Şekil 16: Grupların ortalama fotoreseptör hücre sayılarına ait çubuk grafiği.

Eğri altı alan (EAA) ile ganglion hücre sayısı ($r=-0.877$; $p<0,001$) ve fotoreseptör hücre sayısı ($r=-0.558$; $p<0,001$) arasında orta güçte negatif ilişkiler olduğu saptandı (Tablo 9). EAA arttıkça, ganglion hücresi ve fotoreseptör sayısı azalmaktaydı.

Tablo 9: EAA ile ganglion hücre sayısı ve fotoreseptör hücre sayısının ilişkileri

		Ganglion Hücresi Sayısı	Fotoreseptör Hücre Sayısı
EAA	r	-0,877	-0,558
	p	<0,001	<0,001

5. TARTIŞMA

Endoftalimde erken evrede tek başına intravitreal antibiyotik enjeksiyonunun tedavi edici olduğu bilinmektedir. Ancak mikroorganizmalarda günden güne gelişen antibiyotik direnci, tedavi protokolüne yeni ajanlar eklemeyi kaçınılmaz bir hale getirmektedir.

Sistemik yoldan uygulanan ilaçların göz içerisine geçişi kan-retina bariyeri nedeniyle kısıtlı olmaktadır. Arka üveal kapiller ve pigmentli silier cisim kapilleri fenestralı tipte kapiller olup ilaçların bu lokalizasyonda nispeten yüksek konsantrasyonlara ulaşmasını sağlasa da, iris damar endotelindeki ve silier cisim pigmentsiz epitelindeki sıkı bağlar ilaçların vitreus ve aköz sıvılarda yüksek konsantrasyonlara ulaşmasını engellemektedir. (25,26) Bu nedenle endoftalmi tedavisinde sistemik uygulama tercih edilmemektedir.

Günümüzde bakteriyel endoftalmi tedavisi protokollerinde en sık kullanılan intravitreal antibiyotik vankomisindir. Çoğu stafilokok ve streptokok türlerine karşı bakterisidal etkinlik göstermesine karşın, *Enterococcus faecalis* ve bazı stafilokok türlerine karşı sadece bakteriyostatik etkinlik göstermektedir. (27,28,29) Ayrıca vankomisine karşı günden güne gelişen direnç, tedavi protokolüne yeni antibiyotikler ekleme arayışını gündeme getirmektedir. Daptomisin bu konuda gündeme gelen antibiyotiklerden bir tanesidir.

Comer ve arkadaşlarının intravitreal daptomisin ile yaptıkları çalışmada, *Staphylococcus epidermidis* ile oluşturulan endoftalmi modelinde tek doz 200 µg intravitreal daptomisin enjeksiyonunun güvenilir ve yeterli olduğu, enjeksiyondan 48 saat sonra alınan vitreus kültürlerinin steril olduğunu belirtmişlerdir (30). Cafini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise; vankomisinin *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* türlerine karşı intravitreal enjeksiyondan 12 ila 24 saat sonra oluşturduğu bakteriyostatik etkinliğe karşın, aynı tür bakterilerin daptomisin enjeksiyonundan 6 ila 8 saat sonra %99.9'unun eradike edildiği tespit edilmiştir. (31)

Daptomisin yeni bir antibiyotiktir. *Streptomyces roseosporus* tarafından üretilen, siklik polipeptid yapıdaki antibiyotiklerin ilk ve tek üyesidir. Daptomisin

konsantrasyona bağlı olarak hızlı bakterisidal etki göstermektedir.(13) Yaklaşık 8 saatlik bir yarılanma ömrüne ve 6-10 saatlik bir post antibiyotik etkiye sahiptir. *Stapylococcus aureus* ile yumuşak doku enfeksiyonu oluşturulan bir hayvan modelinde 5 saatlik bir post antibiyotik etkinlik göstermiştir.(14) Ayrıca in vitro bir çalışmada post antibiyotik etkinin *Stapylococcus aureus* için 6,3 saat ve *Enterococcus faecalis* için de 6,7 saat olduğu belirtilmiştir.(15) Bu değerler, vankomisin ile kaydedilenden daha fazladır. Bu nedenle günde tek doz kullanım kolaylığı sağlamaktadır.

Literatürde daptomisinin göz dokularına etkisi ve göz enfeksiyonlarındaki etkinliği ile ilgili çok az sayıda araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmada, yeni bir antibiyotik olan daptomisinin intravitreal kullanıldığı takdirde retina dokusuna zararlı bir etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Bunun için tavşan gözüne farklı dozlarda daptomisin enjeksiyonu yapılarak, olası retinal toksisite mikroskopik düzeyde değerlendirilmiştir.

Comer ve arkadaşlarının yaptığı tavşan çalışmasında, 4 farklı dozda daptomisin enjeksiyonu sonrası klinik, elektrofizyolojik ve histolojik olarak retina dokusuna bakmışlar ve intravitreal uygulanan 75 µg ve 188 µg dozların güvenli olduğunu saptamışlardır. Dozun yükselmesiyle birlikte katarakt gelişimi, elektrofizyolojik baskılanma ve fotoreseptör hasarı görölmüştür.

Bizim alışmamızda ise sakrifiye edilen tavşanların retinaları incelendiğinde; 100 µg ve 150 µg dozlarda düşük miktarda izlenen ganglion ve fotoreseptör hücre hasarı, bu dozların üzerine çıkıldığında anlamlı olarak artış göstermiştir. Fotoreseptör hasarı ise 100 µg dozda anlamlı değerlerde değilken, doz artışıyla birlikte anlamlı olarak artış göstermiştir. Onuncu ve onbeşinci günde yapılan incelemeler karşılaştırıldığında hücre sayıları açısından süreye göre anlamlı bir fark tespit edilmemekle birlikte onbeşinci gün yapılan ölçümlerde, ganglion hücre sayılarında azalmanın devam ettiği gözlenirken, fotoreseptör hücre sayılarında değişiklik olmamıştır. Klinik olarak ise diğer göz dokularında anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Bu sonuçlara göre, daptomisin için tavşan gözlerinde güvenli dozun 100 µg ve altı olduğu görölmüştür.

Tavşan gözlerinde daptomisin toksik etkisinin oluşması ya da doza bağlı değişimi pek çok parametreye göre değişebilir. İlacın yarı ömrü, vitreus hacmi, bakteriye immun direncin düzeyi, lokal koruyucu faktörlerin varlığı gibi pek çok nedenin elde ettiğimiz sonuca etkisi olmuş olabilir. Buna bir de enfeksiyon varlığında doku hassasiyetinin artabileceği de eklenecek olursa, insan gözlerinde toksisite ve etkinlik için bir şey söylemek zor olacaktır.

Yayınlanan bir olguluk bir çalışmada, vankomisine dirençli *S.aureus* endoftalmisi olan bir hastaya intravenöz yolla verilen daptomisin ölçümler sonunda vitreusa yeterli miktarda geçtiği bilinmektedir. Ama geçen miktarın kültür sonuçlarına etkisine bakılmadığından, tedaviye etkisi değerlendirilmemiş görünmektedir.

Comer ve arkadaşlarının tavşan gözlerinde oluşturdukları endoftalmi modelinde, 200 µg tek doz daptomisin bakteri eradikasyonu için yeterli olduğu görülmektedir. Ancak biz bu dozlarda ganglion hücre tabakasında ve fotoreseptör tabakada bozulmalar olduğunu gözledik. İkiye bölünerek farklı zamanlarda yapılacak dozların bakteriler üzerine etkinliğinin ve doku güvenilirliğinin ise araştırılması gerekmektedir.

Sonuç olarak; biz yeni bir antibiyotik olan daptomisin düşük dozlarda hayvan gözlerinde retina toksik etki göstermediğini tespit ettik. Ganglion hücre sayısı ve fotoreseptörlerdeki histolojik değişiklikler göz önüne alındığında güvenli dozun 100 µg olduğunu, 100 µg üstü dozlarda ise ganglion ve fotoreseptör tabakalarında patolojik değişikliklere yol açtığını gösterdik. İlacın insan dokularında oluşturabileceği etkiler ve insan gözünün enfeksiyonlarına etkisi açısından yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

1. İntravitreal daptomisin enjeksiyonunun 100 µg doza kadar güvenilir olduğu, 150 ve 200 µg dozlarında ise minimal retinal hasar meydana getirdiği belirlendi. Bu hasarın kalıcı olup olmadığının daha uzun dönemli takipler ile belirlenmesi gerekmektedir.

2. Retinada izlenen minimal hasarın görsel fonksiyonlara yansıması elektrofizyolojik tetkiklerin yer alacağı çalışmalar ile belirlenmelidir.

3. Daptomisinin vitreus içi uzun yarılanma ömrü ve minimal retinal toksisitesi göz önüne alındığında günümüzde endoftalmi tedavisinde kullanılan intravitreal antibiyotik ajanlara alternatif olarak kullanılabilmesi için ileri klinik vaka kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Özçetin H, Kaynak S. Vitreoretinal Cerrahi. Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları No: 3, 1.baskı, Bölüm XIV Endoftalimde Klinik Tanı ve Tedavi Yöntemleri, İstanbul, Scala Basım yayım 2005; s. 325-401.
2. Akbatur HH, Şengün A. Behçet Hastalığı, Endoftalmiler ve Üveitler. 1. Baskı, Ankara: Atlas kitapçılık, 2002;31: 415-61.
3. Mamalis N, Edelhauser HF, Dawson DG, et al.: Toxic anterior segment syndrome, Review/Update, J Cataract Refract Surg. 2006;32:324- 333.
4. Bardenstein DS, Intraocular lymphoma, Cancer Control Journal (Electronic Journal), 1998 Jul;5(4):317-325.
5. European Antimicrobial Resistance Surveillance System . [www.rivm.nl / earss/database](http://www.rivm.nl/earss/database)
6. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, Beach M SENTRY Participants Group. Survey of infections due to Staphylococcus species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the western Pacific region for SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999 Clin Infect Dis 2001;32 Supp 2:S 114-32
7. Wang G, Hindler JF, Ward KW, Bruckner DA. Increased vancomycin MICs for staphylococcus aureus and clinical isolates from a university hospital during 5-year period. J Clin Microbiol 2006;44 (11) : 2883-6
8. Gould IM, The problem with glycopeptides. Int J Antimicrob Agents 2007;30 (1): 1-3
9. Straus SK, Hancock RE. Mode of action of the new antibiotic for Gram-positive pathogens daptomycin: comparison with cationic antimicrobial peptides and lipopeptides. Biochim Biophys Acta 2006;1758:1215-23.
10. Hobbs JK, Miller K, O'Neill AJ, Chopra I. Consequences of daptomycin-mediated membrane damage in Staphylococcus aureus. J Antimicrob Chemoter. 2008;62(5): 1003-8

11. Tedesco KL, Rybak MJ. Daptomycin. *Pharmacotherapy*. 2004;24(1):41-57
12. Silverman JA, Perlmuter NG, Shapiro HM, Correlation of daptomycin bactericidal activity and membrane depolarization in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemoter* 2003;47:2538-44
13. Cha R, Grucz RG Jr, Rybak MJ, Daptomycin dose-effect relationship resistant gram-positive organisms. *Antimicrob Agents Chemoter* 2003;47:1598-603
14. Safdar N, Andes D, Craig WA. In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemoter* 2004;48(1):63-8.
15. Hanberger H, Nilsson LE, Maller R, Isaksson B. Pharmacodynamics of daptomycin and vancomycin on *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus Aureus* demonstrated by studies of initial killing and postantibiotic effect and influence of Calcium and albumin on these drugs. *Antimicrob Agents Chemoter* 1991;35(9):1710-16
16. Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, Li T, Adler J, Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact, *J Infect Dis* 2005;191(12): 2149-52
17. Kosmidis C, Levine DP: Daptomycin: pharmacology and clinical use, *Expert Opin Pharmacother* 2010;11 (4): 615-25
18. Chakaborty A, Roy S, Loeffler J et al. Comparison of the pharmacokinetics, safety and tolerability of daptomycin in health adult volunteers following intravenous administration by 30 min infusion or 2 min injection. *J Antimicrob Chemoter* 2009;64(1):151-158
19. Barry AL, Fuchs PC, Brown SD. In vitro activities of daptomycin against 2,789 clinical isolates from 11 North American medical centers. *Antimicrob Agents Chemoter*. 2001; 45(6): 1919-22.

20. Carpenter CF, Chambers HF. Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis.* 2004; 38(7): 994-1000.
21. Critchley IA, Blosser-Middleton RS, Jones ME, Thornsberry C, Sahn DF, Karlowsky JA. Baseline study to determine in vitro activities of daptomycin against gram-positive pathogens isolated in the United States in 2000-2001. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47(5): 1689-93.
22. Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA, Lonks JR, Boyce JM. Comparative in vitro activities of daptomycin and vancomycin against resistant gram-positive pathogens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000; 44(2): 3447-50.
23. Fowler VG, Boucher HW, Corey R, et al. Daptomycin versus Standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 2006; 355(7): 653-65.
24. Lefèvre S, Saleh M, Marcellin L, Subilia A, Bourcier T, Prévost G, Jehl F. Daptomycin versus vancomycin in a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endophthalmitis rabbit model: bactericidal effect, safety, and ocular pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56(5): 2485-9
25. Kaufman PL, Gabelt BT. Aqueous humor hydrodynamics. In: Alm A, Kaufman PL Eds. *Adler's Physiology of the Eye*, 10th ed, St. Louis: Mosby; 2003: 237-292
26. Andersen HL. Vitreous. In: Alm A, Kaufman PL Eds. *Adler's Physiology of the Eye*, 10th ed, St. Louis: Mosby; 2003: 293-318
27. Brauers J, Kresken M, Menke A, et al. Bactericidal activity of daptomycin, vancomycin, teicoplanin and linezolid against *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* using human peak free serum drug concentrations. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 322-325.

28. Pankuch GA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Bactericidal activity of daptomycin against *Streptococcus pneumoniae* compared with eight other antimicrobials. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:443–446.
29. Rouse MS, Steckelberg JM, Patel R. In vitro activity of ceftobiprole, daptomycin, linezolid, and vancomycin against methicillin-resistant staphylococci associated with endocarditis and bone and joint infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;58:363–365.
30. Grant M. COMER, John B. MILLER, Eric W. SCHNEIDER, MD, Naheed W. KHAN, David M. REED, Victor M. ELNER, David N. ZACKS, Intravitreal daptomycin, A Safety and Efficacy Study; *RETINA* 31:1199–1206, 2011
31. Cafini F, Aguilar L, Gonzalez N, et al. In vitro effects of the presence of human albumin or human serum on the bactericidal activity of daptomycin against strains with the main resistance phenotypes in Gram-positives. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:1185–1189.

ÖZGEÇMİŞ

Adı soyadı: : Can ERZURUM

Doğum yeri ve tarihi : Bornova 18.11.1982

Medeni durumu : Bekar

Adres : Yaylacık mahallesi 11 sok. No:35 D:5
KIRIKKALE

Telefon : 0 318 225 24 85

Fax

E-mail : canerzurum@yahoo.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi – 2007

Görev Yerleri : Yusufeli Merkez Sağlık Ocağı / ARTVİN
30.10.2007-18.08.2008

Dernek Üyelikleri : Türk Oftalmoloji Derneği Ankara Şubesi

Yabancı diller : İngilizce