

Florokinolon Kullanımı ve Retina Dekolmanı Riski

Fluoroquinolone Use and the Risk of Retinal Detachment

Osman ÇEKİÇ¹, Ümeyye TAKA AYDIN¹

ÖZ

Oral florokinolon kullanımının retina dekolmanı riskini arttırdığını iddia eden bir makale üzerine başlayan hararetli tartışmalar artarak devam etmektedir. Son iki yılda, elimizde aynı konuyla ilgili saygın dergilerde basılan beş ayrı çalışma var. Bunlardan bazıları ilk makaleyi teyit ederken diğerleri aykırı sonuçlar bildirdiler. Elinizdeki yazı, florokinolon kullanımı ve retina dekolmanı riskini inceleyen bahse konu önemli makaleleri mercek altına alarak bu tartışmalı konuyu okuyucular için kısaca derlemiştir.

Anahtar Kelimeler: Florokinolon, retina dekolmanı, ilaç yan etkisi.

ABSTRACT

An article claiming that oral fluoroquinolone use associates with a high retinal detachment risk has become a hot topic for the last two years. So far, we have five different published important study searching the same issue. Some of them confirmed the first article whilst the others reported contradictory results. The current article aimed to evaluate all those important reports published and summarize this conflicting issue briefly for the readers.

Key Words: Fluoroquinolone, retinal detachment, adverse drug effect.

GİRİŞ

Florokinolonlar, spektrumlarının genişliği, doku geçişlerinin ve emilimlerinin iyi olması ayrıca kolay uygulanabilmeleri nedeniyle çok yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerdendir. Halihazırda, solunum yolları, genitoüriner, cilt ve gastrointestinal enfeksiyonlarda bu grup ilaçlara sıklıkla başvurulmaktadır. Florokinolonların disglisemi, kardiyak aritmi ve tendon rüptürü gibi ciddi yan etkileri bildirilmiştir.¹⁻³ 2012 yılında JAMA dergisinde (etki faktörü: 29.98) yayınlanan bir çalışma, oral florokinolon kullanımı ile retina dekolmanı riskinin 4.5 kat arttığını bildirince, bütün dikkatler derhal bu konuya çevrildi.⁴ Florokinolonların insan gözüne penetrasyonu iyi bilirse de,⁵⁻⁸ şimdiye kadar kornea perforasyonu, üveit, iris transilüminasyonu, optik nöropati, retinada kanama ve seröz maküla dekolmanı gibi bazı bildirimlerden başka oküler yan etki rapor edilmemişti.⁹⁻¹¹ Bu yüzden, konuyu açıklığa kavuşturmaya yönelik diğer vaka-kontrol çalışmaları da ilk makaleyi takiben arka arkaya gelmeye başladı.¹²⁻¹⁵ Geldiğimiz noktada, ilk rapor edilen kadar yüksek risk oranları bildirilmese de, florokinolon kullanımı ve retina dekolman riskine dair şüpheler hala devam etmektedir.

1- M.D. Professor, Marmara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Istanbul/TURKEY
CEKIC O., ocekic@hotmail.com

2. M.D. Asistant, Marmara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Istanbul/TURKEY
TAKA AYDIN U., ummutak@yahoo.com

Geliş Tarihi - Received: 22.06.2014

Kabul Tarihi - Accepted: 16.08.2014

Ret-Vit 2014;22:324-327

Yazışma Adresi / Correspondence Adress: M.D. Professor, Osman CEKIC
Marmara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology,
Istanbul/TURKEY

Phone: +90 216 657 06 06

E-mail: ocekic@hotmail.com

Eksudatif Tip Yaşa Florokinolonların Retina ile Ne İlişkisi Var?

Hayvan çalışmalarında, florokinolonların tendon dokusunda kollajen sentezini azaltarak tendon rüptürüne, retinada ise oksidatif stres yoluyla pigment epitel hasarına neden olduğu gösterilmiştir.^{16,17} Florokinolonlarla retina dekolmanı arasındaki ilişki, tendon rüptürü patogenezinine benzer bir şekilde açıklanmaktadır. Kortikal vitreus ve retina arasında kollajen liflerden oluşan karmaşık bir bağlantı vardır. Yaşlanmayla retinaya yapışık vitreus korteksi, retinadan yavaşça ayrılmaya başlar. Bu ayrışmanın hızlı ve travmatik olması retina yırtıklarına ve sonrasında gelişebilecek dekolmanlara neden olabilir. Retina ve vitreusa yüksek oranda geçebilen oral florokinolonlar⁵⁻⁸ burada kollajen sentezini durdurarak vitreus kollajeninin yapısını bozabilirler. Sonra da muhtemel bir arka vitreus dekolmanı gelişimine sebebiyet verip yırtıklı retina dekolmanına zemin hazırlayabilirler.⁴

Tartışmaları Başlatan Makalenin İddiaları

Kanada'da gerçekleştirilen bu araştırmaya göre oral florokinolon kullanan bireyler belirgin şekilde retina dekolmanı gelişimi riski ile karşı karşıyadırlar.⁴ Bu iddia, 2000-2007 yılları arasında kapsayan eyalet sağlık veri havuzundan göz hekimine başvuran yaklaşık 1 milyon kişinin geriye dönük taranmasıyla elde edilen sonuçlar üzerine temellendirilmiştir. Bu vaka-kontrol çalışmasında, retina dekolmanı teşhisi almış 4.384 kişi (ortalama yaş 61) tesbit edilmiş, bunların son bir yıl içinde de her türlü oral florokinolon kullanımları incelenmiş ve bulgular aynı yaş grubundaki 43.840 florokinolon kullanan bireyden elde edilenlerle de karşılaştırılmıştır. Çalışma grubu, retina dekolmanı teşhisi aldıktan sonraki 2 hafta içinde, skleral çökertme, vitrektomi veya pnömatik retinopeksi kodlu girişimlerden biri uygulanan olgulardan seçildi. Herhangi bir göz enfeksiyonu tanısıyla oral florokinolon kullananlar araştırmadan dışlandı.

Sonuçta, retina dekolmanı teşhisi esnasında oral florokinolon kullanmakta olan bireyler, kullanmayanlara oranla 5.5 kat daha fazla riske sahip olarak hesaplanmıştır. Bu risk, cinsiyet, katarakt cerrahisi, myopi, diyabet, kullanılan ilaç sayısı ve kontrol muayene sayısına göre düzeltildiğinde 4.5 kat olarak tesbit edilmiştir. Sebep, en fazla siprofloksasin (%83), sonra da levofloksasin ve norfloksasin olarak belirlendi.

Dekolman, ilaca başladıktan ortalama 4.8 gün sonra gelişiyordu. Yazarlar bu noktada florokinolonların muhtemel hızlı akut toksik etkisinden bahsederek siprofloksasin kültüründe kollajen sentezinin 3 günde %48 oranında azalmasını rapor eden hayvan deneyi¹⁶ ile florokinolon kullanımını takiben 7 günde (medyan) akut Achilles tendon rüptürü geliştiğini bildiren vaka-kontrol çalışmasına atıfta bulunmaktadır.¹⁸ Akut

değil ama teşhisten önceki bir yıl içindeki herhangi bir zamanda florokinolon kullananların retina dekolmanı geliştirme riski ise kullanmayanlarla benzerdi (1.4 kat). Yani akut safhada dekolman gelişmiyorsa, sonrasında risk düşüyordu. Elde edilen verilerin tüm nüfusa projeksiyonuyla, her yüz retina dekolmanından 4 tanesinin sorumlusunun akut oral florokinolon kullanımı olduğu, bunun mesela Amerika Birleşik Devletleri popülasyonuna uyarlanmasıyla da her yıl için yeni 1.440 dekolman vakasının doğrudan florokinolon kullanımıyla bağlantılı olabileceği tahmininde bulunmuşlardır.⁴ Bu durumda, eğer hiç florokinolon kullanılmasa Amerika Birleşik Devletlerindeki dekolman vakaları %4 azalacaktır.¹⁹

İddialara Eleştiriler

Bu kadar çok ses getiren bu çalışmanın bazı zayıf noktalar da yok değildi: Bunlardan en barizi, verileri incelenen olguların sadece göz kliniğine başvuranlardan seçilmesidir. Normal popülasyonda retina dekolmanı oranı 18/100.000 iken bu oran, göz kliniğine başvuran hastalarda 260/100.000'a yükselmektedir.^{20,21} Öte yandan bu çalışmada retina dekolmanı sınıflandırılması da dikkate alınmamıştı.

Dekolman tipleri içinde en çok yırtıklı retina dekolmanı görülse de, çekintili ve eksudatif tip retina dekolmanlar dışlanmamıştı.²² Ayrıca, göz travması, vitreus hastalıkları, retinopatiler çalışmadan çıkarılmamıştı. Laser retinopeksi hakkında da bilgi yoktu. Bunun yanında, madem oral florokinolon arka vitreus dekolmanı indüksiyonuyla retina dekolmanına sebebiyet veriyor, o halde ilgili kod ile de tarama yapılarak bu birliktelik de eldeki verilerden kolayca açıklığa kavuşturulabilirdi önerisi de getirilmiştir.²² Bir diğer eleştiri de, retina dekolmanı grubunda en fazla florokinolon indikasyonunun solunum sistemi enfeksiyonları olduğundan (%77) bahisle, bu hastaların muhtemelen çok fazla öksürerek arka vitreus dekolmanı, dolayısıyla retina dekolmanı gelişimiyle sonuçları etkileyebileceği ihtimalidir.²³

Diğer Çalışmalar

İlk çalışmayı takiben benzer metodla yapılan diğer çalışmalar da 2013 yılından itibaren gelmeye başladı: Danimarka'da yapılan ve yine JAMA dergisinde yayınlanan ikinci çalışma, Kanada'daki gibi sadece göz kliniğine başvuranları değil, genel Danimarka popülasyonunu inceledi.¹² Ulusal sağlık veri havuzundan 1997-2011 yılları arasında bu kez 748.792 oral florokinolon (%88'i siprofloksasin) kullanan olgudan (ortalama yaş 58) retina dekolmanı tanısını takibeden 2 hafta içinde girişim (skleral çökertme, vitrektomi, pnömatik retinopeksi) geçirenlerin sayısı araştırıldı. Son bir ayda göz travması ve oküler cerrahi geçiren olgular dışlandı.¹² Kontrol grubu florokinolon kullanan 5.520.446 kişiden oluşturuldu (ortalama yaş 59). Sonuçta Kanada araştırmasında-

kinden 3 kat daha az ve anlamsız bir risk (1.3 kat) oranı bulunmuştur. Akut toksik florokinolon etkisi yönünde bir risk tespit edilmemiştir. Bu araştırmanın tüm nüfusa projeksiyonuyla, her bir milyon oral florokinolon kullanmakta olan kişiden 11 tanesinde retina dekolmanı birlikteliğinden bahsedilebileceğini öngörülmektedir. Bu araştırmanın da zayıf yönü sadece cerrahi geçirmiş dekolmanlı olguların çalışmaya dahil edilmesidir. Oysaki cerrahi gerektirmeyen retina dekolmanları da mevcut olabilir.

Üçüncü çalışma Ocak 2014'te Uzakdoğu'dan geldi. Bu kez Tayvan ulusal sağlık verilerinden yararlanılarak yapılan ve Clinical Infectious Diseases (etki faktörü: 9.37) dergisinde yayınlanan bu çalışmada oral florokinolon kullanan 178.149 kişi aynı sayıda oral amoksisilin kullanan bireylerle yırtıklı retina dekolmanı gelişim riski açısından karşılaştırıldı.¹³ Bu çalışmanın en önemli özelliği olguların yaş, cinsiyet, diyabet, solunum yolu enfeksiyonu gibi sistemik hastalıklarla mevcut göz bulguları (endoftalmi, travma, myopi gibi) açısından bire bir oranında dağılım yapılarak istatistiksel analiz yapılmış olması idi. Dolayısıyla bu durum araştırmanın sonuçlarının güvenilirliğini artırıyordu. Sonuçlar, florokinolonların yırtıklı retina dekolman riskini anlamlı olarak 2.1 kat artırdığını bildirmektedir. Üstelik bu risk yaş, cinsiyet, diyabet, ilaç indikasyonu ve altta yatan göz hastalığından bağımsızdı. Alt grup analizleri, riskin siprofloksasin (10.7 kat) ve levofloksasin (2.4 kat) kullananlarda arttığını ama ofloksasin ve norfloksasin kullananlarda artmadığını gösterdi.¹³

Dördüncü çalışma, Amerika Birleşik Devletleri adresli ve Mart 2014'te Drug Safety dergisinde (etki faktörü: 3.41) yayınlanan bir vaka-kontrol analiziydi.¹⁴ Bu çalışmada incelenen 2000-2012 yılları arası sağlık verileri iki ayrı özel sağlık sigortasının verileri idi ve diğer çalışmalara göre daha genç yaştaki kişilerden oluşuyordu. Bu iki veri havuzundan, biri Kanada çalışmasının replikasyonu olmak üzere 3 ayrı çalışma gerçekleştirildi. Sonuçta, herhangi bir zamanda oral florokinolon kullanımı ile retina dekolmanı gelişim riski oranı 1.2 olarak bulundu. Bu oran istatistiki olarak anlamlıydı. Akut ilaç kullanımında risk her iki veri tabanında 1.3 ve 0.9 olarak bulunmasına rağmen sonuç istatistik olarak anlamsızdı. Bu çalışmada da, Kanada çalışması kadar yüksek oranda olmasa da anlamlı bir risk oranı bulunması önemlidir. Ek olarak, bu çalışmadaki ortalama yaşların Kanada çalışmasından küçük (55 ve 53) olduğu, katarakt operasyonu sayısının da haliyle daha düşük kaldığını da hatırdan çıkarmamak gerekir.

Son olarak, Haziran 2014'te Ophthalmology dergisinde (etki faktörü: 5.56) yayınlanan bir makalede, 2003-2011 yılları arasında Minnesota, Olmsted County bölgesindeki oral florokinolon kullananlarla

(38.046 kişi) oral makrolid (48.074 kişi) ve β -laktam antibiyotik kullananlar (69.079 kişi) karşılaştırıldı.¹⁵ Her üç tip ilacı kullananlarda, bir yıl boyunca yırtıklı retina dekolmanı ve semptomatik retina yırtığı gelişme oranları arasında fark bulunamadığından, oral florokinolonların retina dekolman riskini arttırmadığı sonucuna varıldı.

SONUÇ

Tartışmayı başlatan Kanada adresli çalışma, yaklaşık 1 milyon kişinin verileri gözden geçirilerek yapılmış, klinisyenlere güven veren ve etki faktörü çok yüksek bir dergide de yayınlanmıştır. Bu sebeptendir ki, makale yayınlandığı aydan (Nisan 2012) itibaren florokinolon ürünleri Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından ciddi retina dekolmanı için -potansiyel risk oluşturabileceği endişesiyle- derhal izlem listesine alınmış bulunmaktadır.²⁴ Enteresan olan ise Kanada çalışmasını 'motive ederek araştırmanın başlamasına sebep olan' tek florokinolona bağlı retina dekolman vakasının literatürde değil (belki de yayına hiçbir zaman kabul edilmeyen bir vaka bildirimiydi? OÇ, ÜTA), Kanada Sağlık Bakanlığının 1999 yılı ilaç yan etkileri raporları listesinde²⁵ yer alan ve mahiyeti belirsiz bir yan etki bildiriminden ibaret olmasıdır.

Bir ilaç ve hastalık beraberliğinin anlamlı olarak yüksek bulunması, elbette ki, o ilacın o hastalığın sebebi olduğu manasına gelmemektedir. Fakat aynı konuyla ilgili sonradan gelen çalışmaların bazılarında ilki kadar yüksek olmasa da anlamlı sonuçlar da rapor edilmesi dikkate şayandır. Bu durum florokinolon grubu ilaçlar hakkındaki olumsuz fikirleri düzeltmeyi zorlaştırabilir. Anlaşılan, bu sıcak konu önümüzdeki günlerde artarak tartışılmaya devam edecektir. Zaten elinizdeki bu makale kaleme alındığında, aynı konuyla ilgili PubMed'de basıma kabul edilen iki araştırma daha yayın sırasını bekliyordu. Oftalmologlar olarak oral florokinolonları çok reçetelemiyoruz ama bundan sonraki araştırmalar oftalmolojiyi biraz daha yakından ilgilendirecek ve şu anda çok yaygın kullandığımız topikal florokinolonlar da muhtemelen mercek altına alınacaktır. Çünkü topikal florokinolonların aköz hümör yanında vitreusa ve hatta subretinal sıvıya geçişleri de iyi bilinmektedir.^{5-8,26-29}

Son tahlilde, hayat kurtarıcı florokinolonlar tabii ki kullanılmaya devam edecektir ama şimdilerde popüler hale gelen benzer ilaç-hastalık birliktelik çalışmaları kafaları da karıştırmıyor değil.³⁰ Aspirin-yaşa bağlı maküla dejenerasyonu,³¹ statin-katarakt³² ve bu makalenin konusu olan florokinolon-retina dekolmanı. Allan Brett,³⁰ bu 3 ilacı da kullanmak zorunda kalan birinin sonunu düşünmek bile istemiyorum diyerek durumu karikatürize etmektedir. Burada bize düşen, herhalde temkini elden bırakmamak ve gelişmeleri

bilim ışığında izlemektir. Sonuç ne olursa olsun, Steve Charles'ın olaya getirdiği yorumla 'retina cerrahlarının pratiği açısından zaten bir değişiklik olmayacak'³³ ve retina dekolmanı eskiden nasıl tedavi ediliyorsa bundan sonra da aynı şekilde tedavi edilmeye devam edecektir. Fakat galiba buzdağının altı her zamanki gibi en son cümlede saklı: Bu kadar yaygın kullanılan bir ilacın 'yakında geliyorum' işaretleri veren retina konsültasyonu yüküne hazır mıyız?

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Szarfman A, Chen M, Blum MD. More on fluoroquinolone antibiotics and tendon rupture. *N Engl J Med* 1995;332:193.
2. Park-Wyllie LY, Juurlink DN, Kopp A et al. Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. *N Engl J Med* 2006;354:1352-61.
3. Leone R, Venegoni M, Motola D et al. Adverse drug reactions related to the use of fluoroquinolone antimicrobials: an analysis of spontaneous reports and fluoroquinolone consumption data from three Italian regions. *Drug Saf* 2003;26:109-20.
4. Etminan M, Forooghian F, Brophy JM et al. Oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment. *JAMA* 2012;307:1414-9.
5. Çekiç O, Batman C, Yaşar Ü et al. Penetration of ofloxacin in human aqueous and vitreous humors following oral and topical administration. *Retina* 1998;18:521-5.
6. Çekiç O, Batman C, Yaşar Ü et al. Penetration of topical, oral, and combined administered ofloxacin into the subretinal fluid. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1183-5.
7. Çekiç O, Batman C, Yaşar Ü et al. Human aqueous and vitreous humor levels of ciprofloxacin following oral and topical administration. *Eye* 1999;13:555-8.
8. Çekiç O, Batman C, Yaşar Ü et al. Subretinal fluid levels of topical, oral, and combined administered ciprofloxacin in humans. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1061-3.
9. Thompson AM. Ocular toxicity of fluoroquinolones. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007;35:566-77.
10. Tuğal-Tutkun İ, Önal S, Garip A et al. Bilateral acute iris transillumination. *Arch Ophthalmol* 2011;129:1312-9.
11. Sirbat D, Saudax E, Hurault de Ligny B et al. Serous macular detachment of the neuroepithelium and flumequine. *J Fr Ophtalmol* 1983;6:829-36.
12. Pasternak B, Svanstrom H, Melbye M et al. Association between oral fluoroquinolone use and retinal detachment. *JAMA* 2013;310:2184-90.
13. Kuo SC, Chen YT, Lee YT et al. Association between recent use of fluoroquinolones and rhegmatogenous retinal detachment: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2014;58:197-203.
14. Fife D, Zhu V, Voss E et al. Exposure to oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment: retrospective analyses of two large healthcare databases. *Drug Saf* 2014;37:171-82.
15. Kapoor KG, Hodge DO, St Sauver JL et al. Oral fluoroquinolones and the incidence of rhegmatogenous retinal detachment and symptomatic retinal breaks: a population-based study. *Ophthalmology* 2014;121:1269-73.
16. Williams RJ, Attia E, Wickiewicz TL et al. The effect of ciprofloxacin on tendon, paratenon, and capsular fibroblast metabolism. *Am J Sports Med* 2000;28:364-9.
17. Rampal S, Kaur R, Sethi R et al. Ofloxacin-associated retinopathy in rabbits: role of oxidative stress. *Hum Exp Toxicol* 2008;27:409-15.
18. Van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM et al. Fluoroquinolones and risk of Achilles tendon disorders: case-control study. *BMJ* 2002;324:1306-7.
19. Albin TA, Karakousis PC, Abbey AM et al. Association between oral fluoroquinolones and retinal detachment (Editorial). *Am J Ophthalmol* 2012;154:919-21.
20. Mitry D, Charteris DG, Fleck BW et al. The epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment: geographical variation and clinical associations. *Br J Ophthalmol* 2010;94:678-84.
21. Mitry D, Chalmers J, Anderson K et al. Temporal trends in retinal detachment incidence in Scotland between 1987 and 2006. *Br J Ophthalmol* 2011;95:365-9.
22. Rao RC, Dlouhy BJ. Retinal detachment and fluoroquinolones (letter). *JAMA* 2012;303:233-4.
23. Aristodemou P, Stylianides AC. Retinal detachment and fluoroquinolones (letter). *JAMA* 2012;303:234.
24. US Food and Drug Administration. Potential signals of serious risks/new safety information identified by the Adverse Event Reporting System (AERS) between April-June 2012. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm324020.htm>. Accessed September 9, 2013.
25. Health Canada. Adverse reaction report no. 126410. Ottawa, Ontario: Health Canada; 1999.
26. Çekiç O, Batman C, Yaşar Ü et al. Comparison of aqueous humor and vitreous humor levels of two 0.3% ciprofloxacin eye drops. *Can J Ophthalmol* 1998;33:373-6.
27. Çekiç O, Batman C, Totan Y et al. Penetration of ofloxacin and ciprofloxacin in aqueous humor after topical administration. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999;30:465-8.
28. Çekiç O, Batman C, Totan Y et al. Aqueous humor levels of topically applied ciprofloxacin and ofloxacin in the same subjects. *Eye* 1999;13:656-9.
29. Çekiç O, Batman C, Yaşar Ü et al. Comparison of subretinal fluid levels of two 0.3% ciprofloxacin-containing eye drops. *Clin Experiment Ophthalmol* 2001;29:30-2.
30. Brett A. Oral fluoroquinolone use and retinal detachment. Reconciling conflicting findings in observational research (editorial). *JAMA* 2013;310:2151-2.
31. Liew G, Mitchell P, Wong TY et al. The association of aspirin use with age-related macular degeneration. *JAMA Intern Med* 2013;173:258-64.
32. Leuschen J, Mortensen EM, Frei CR et al. Association of statin use with cataracts: a propensity score-matched analysis. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:1427-34.
33. <http://www.healio.com/ophthalmology/retina-vitreous/news/print/osn-retina/%7B796eb7d8-1ea0-4583-9051-1cc8318c8f96%7D/oral-antibiotic-use-may-be-linked-to-elevated-risk-of-retinal-detachment>.