

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK ONKOLOJİ BİLİM
DALINDA SİSPLATİN VE/VEYA KARBOPLATİN
TEDAVİSİ ALMIŞ REMİSYONDA İZLENEN
HASTALARDA RETİNAL TOKSİSİTENİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. MEHMET ALİ OKTAY

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. CEYDA KARADENİZ

ANKARA
EYLÜL 2021

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Programı
çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık
Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 20.09.2021

BAŞKAN
Prof. Dr. Aysun Bideci
Gazi Üniversitesi

ÜYE
Prof. Dr. Ceyda Karadeniz
Gazi Üniversitesi

ÜYE
Prof. Dr. Tezer Kutluk
Hacettepe Üniversitesi

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlığı eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübeleriyle bana ışık olan, başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Aysun Bideci olmak üzere, üzerimde emeği olan tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimi ve tez yazım sürecim boyunca bana yol gösteren, emeğini ve sabrını esirgemeyen, tez danışmanı hocam Prof. Dr. Ceyda Karadeniz'e,

Tez yazım sürecimde desteğini ve emeğini esirgemeyen, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Hatice Tuba Atalay ve Arş. Gör. Dr. Ceyda Erişti'ye

Bana her zaman destek olan sevgili annem babam ve kardeşime,

Uzmanlık eğitimim süresince çalışma arkadaşım, meslektaşım olan, bu süreçte sevgi ve emeğini her daim ortaya koyan sevgili eşime gönülden teşekkür ediyorum.

Dr. Mehmet Ali OKTAY

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER.....	viii
TABLolar	x
GRAFİKLER.....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Çocukluk Çağı Kanserleri.....	2
2.2. Retina Anatomisi.....	3
2.2.1. Fundus.....	4
2.2.2. Retina Sinir Lifi Katmanı.....	7
2.2.3. Retina Pigment Epiteli.....	7
2.2.4. Optik Sinir.....	9
2.3. Platin Grubu İlaçlar ve Retinal Toksisite.....	9
2.3.1. Retinal Toksisiteye Genel Bakış.....	9
2.3.2. Platin ile İlişkili Retinal Toksisite.....	11
2.3.2.1. Sisplatin.....	11

2.3.2.2. Karboplatin.....	14
2.3.2.3. Sisplatin ve Karboplatin Yan etkileri.....	16
2.3.2.4. Sisplatin ve Karboplatin İlişkili Retinal Toksisite.....	20
2.3.2.5. Platin İlişkili Retinal Toksisitenin Patofizyolojisi.....	20
2.3.2.6. Platin İlişkili Retinal Toksisite İçin Risk Faktörleri.....	22
2.3.3. Retinal Toksisitenin Değerlendirilmesi.....	23
2.3.3.1. Görme Keskinliği.....	24
2.3.3.2. Kırma Kusurları.....	24
2.3.3.3. Renkli Görme.....	25
2.3.3.4. Optik Koherans Tomografi (OCT).....	25
2.3.3.5. Retinal Sinir Lifi Katmanı Ölçümü.....	26
2.3.3.6. Optik Koherans Tomografi Anjiyografi (OCTA).....	31
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. Araştırmanın Şekli.....	34
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman.....	34
3.3. Olgu- Kontrol Grubu Seçimi ve Çalışma Yöntemi.....	35
3.4. Araştırmada Kullanılan Değerlendirme Yöntemleri.....	36
3.4.1. Görme Keskinliği.....	36
3.4.2. Kırma Kusuru.....	36
3.4.3. Renkli Görme.....	37
3.4.4. OCT.....	37

3.4.5. OCTA.....	39
3.5. Verilerin Analizi.....	41
3.6. Araştırmanın Etik Yönü.....	42
4.BULGULAR.....	43
5.TARTIŞMA.....	58
6.SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	74
6.1. Sonuçlar.....	74
6.2. Öneriler.....	77
7. KAYNAKLAR.....	78
ÖZET.....	101
ABSTRACT.....	104
Ek-1 Etik Kurul Kararı.....	106
ÖZGEÇMİŞ.....	108

KISALTMALAR

SSS : Santral Sinir Sistemi

RPE: Retina Pigment Epiteli

DPK: Dış Pleksiform Katman

İPK: İç Pleksiform Katman

RSL: Retinal Sinir Lifi

RSLK: Retinal Sinir Lifi Kalınlığı

ERG: Elektoretinografi

OCT: Optik Koherens Tomografi

ATR: Ataksi telenjektazi mutasyonlu protein ve Rad-3 ilişkili protein

MAPK: Mitojenle Aktive Protein Kinaz

ROS: Reaktif Oksijen Radikalleri

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

OCTA: Optik Koherens Tomografi Anjiografi

TSNIT: Temporal Superior Nazal Inferior Temporal Grafiği

SVC: Yüzeyel Vasküler Kompleks

DVC: Derin Vasküler Kompleks

YKP: Yüzeyel Kapiller Pleksus

ICP: Intermediate Vasküler Pleksus

DKP: Derin Kapiller Pleksus

FAZ: Foveal Avasküler Zon

AI: A-circulatory index

FD: Foveal Damar Dansitesi

SFRK: Santral Foveal Retinal Kalınlık

G: Global

T: Temporal

TS: Temporal Superior

NS: Nazal Superior

N: Nazal

NI: Nazal İnférieur

TI: Temporal İnférieur

EDI: Enhanced Depth Imaging

ETDRS: Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması

D: Diyoptri

ŞEKİLLER

Safya No:

Şekil 1 : Gözün Sagital Kesitinin Şematize Edilmiş Görünümü.....	4
Şekil 2 : Retinal Fundus Görünümü.....	5
Şekil 3 : Nöral Retina Katmanları.....	6
Şekil 4 : Sisplatin Kaynaklı Hücresel Etkilere Aracılık Eden Yolaklara Genel Bakış.....	13
Şekil 5 : Sisplatin ve Karboplatin Atomlarının Kimyasal Yapısı.....	16
Şekil 6 : Platin Bileşiklerin Toksisite Profili.....	19
Şekil 7 : Kırma Kusurlarının Şematik Diagramı.....	25
Şekil 8 : OCT’ de RSLK Taramasında TSNIT Grafiğinin Oluşturmasının şematik Gösterimi.....	29
Şekil 9 : OCT Cihazı İle Yapılmış RSLK Analiz Örneği.....	30
Şekil 10 : a. B-scan taraması b. Kan akımı taraması c. Yeniden damarlanma haritası.....	31
Şekil 11 : Damar Alanı Dansitesi Parafovea ve Perifovea Alanlarının Gösterimi.....	33
Şekil 12 : Retina Sinir Lifi Tabakası Taraması İçin Spectralis Cihazı Tarafından Sağlanan Örnek Retina Sinir Lifi Tabakası Raporu.....	38

Şekil 13: SFRK Değerinin OCT Görüntüsü.....	38
Şekil 14 : OCTA Vasküler Dansite Ölçümü.....	40
Şekil 15 : OCTA İle FAZ, Perimetri, AI ve FD Ölçümü.....	41
Şekil 16 : Örneklemi Oluşturan Olguların Tanılara Göre Dağılımı.....	44
Şekil 17: Sisplatin ve Karboplatin Alan Hastaların Dağılımı.....	46

TABLÖLAR

Safya No:

Tablo 1: Olgu ve Kontrol Grubunun Görme Keskinliği ve Kıırma Kusurlarının Karşılaştırılması.....	48
Tablo 2 : Olgu ve Kontrol Grubunun OCT Verisi.....	49
Tablo 3: Olgu ve Kontrol Grubunun RSLK Verileri.....	50
Tablo 4 : Olgu ve Kontrol Gruplarının OCTA Verilerinin Karşılaştırması.....	52
Tablo 5: Olgu ve Kontrol Grubunun Her İki Göz İçin FAZ, Perimetri, AI ve FD Verilerinin Karşılaştırılması.....	54
Tablo 6: Kümölafif Sisplatin ve Kümölafif Karboplatin Dozları ile OCT Verilerinin Korelasyonu.....	55
Tablo 7: Kümölafif Sisplatin ve Karboplatin Dozları ile RSLK'nin Korelasyonu.....	56

GRAFİKLER

Sayfa No:

Grafik 1: Olgularda Kemoterapi Kesiliminden Sonra Geçen Süre ile Sol Göz SFRK (santral foveal retinal kalınlık) Ortalamalarının Korelasyonu51

Grafik 2: Kümülatif Sisplatin Dozunun Sol Göz Nazal Superior RSLK ile Korelasyon Eğrisi57

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Son yıllarda tedavi yaklaşımlarındaki ve kemoterapi alanındaki gelişmeler, çocuk onkoloji hastalarının sağ kalımında belirgin düzelme sağlamıştır. Bu nedenle hastalardaki geç yan etkiler giderek önem kazanmaktadır. Platin bazlı kemoterapiler (sisplatin, karboplatin içeren), solid tümörlü hastalarda kullanılmakta ve nefrotoksisite, nörotoksisite gibi bilinen yan etkilere neden olmaktadır (1). Ancak bu hastalarda görme ile ilgili yan etkilere yönelik çalışmalar çok daha kısıtlıdır (2). Arter içine verilen sisplatinle retinal ve makuler patolojiler rapor edilmiştir (3). Yüksek doz sisplatin ve karboplatinle tek taraflı papil ödem, bilateral retrobulber nörit ve optik nörit olguları bildirilmiştir (4, 5). Bu bulgular, platin bazlı kemoterapiler ile retinal toksisite görülebileceğini desteklemektedir. Platin bazlı kemoterapi ile retinal toksisiteyi çocuk hastalarda araştıran çalışmalar literatürde çok nadirdir. Bu nedenle, bölümümüzde, tedavi protokolü gereğince platin bazlı kemoterapi almış ve remisyonda ya da kür olmuş olan çocuk onkoloji hastalarında, retinal toksisiteyi değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çocukluk Çağı Kanserleri

15 yaş altı çocuklarda yılda 100 binde 10-15 arasında kanser tanısı konulmaktadır. Çoğu çocukluk çağı kanserinin beş yıllık sağ kalım oranları, son kırk yılda önemli ölçüde iyileşmiştir. Günümüzde bu oranlar %80'e kadar ulaşmaktadır (6). Türkiye’de en sık görülen çocuk kanserlerini; lösemi, lenfoma ve diğer retiküloendotelyal sistem tümörleri ve santral sinir sistem tümörleri oluşturmaktadır (7). Çocukluk çağı kanserlerinde sisplatin ve karboplatin gibi platin grubu ilaçlar; nöroblastom, santral sinir sistemi (SSS) tümörleri, retinoblastom, karaciğer tümörleri, germ hücreli tümörler, kemik ve yumuşak doku tümörleri gibi pek çok malign hastalıkta yaygın olarak kullanılmaktadır (8).

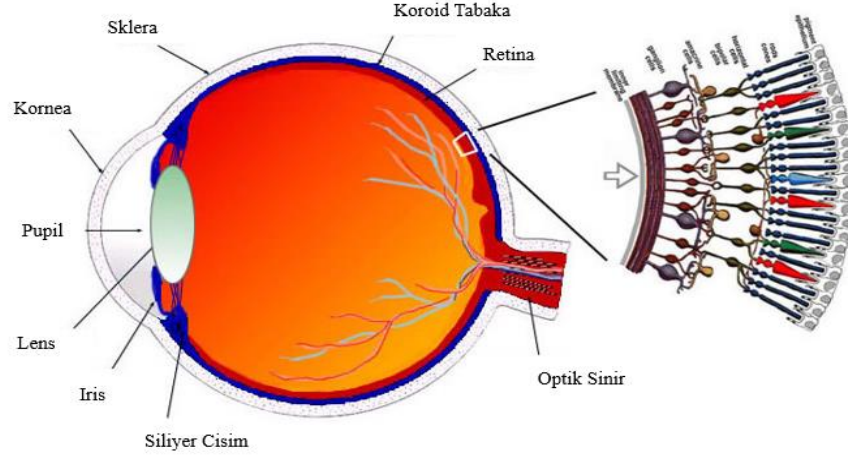
Çocukluk çağında kanser sıklığı erişkine göre nadirdir; ancak ölümlere katkıda bulunur ve hayatta kalanlar arasında ilaçlara bağlı geç etkiler morbiditeye neden olabilir (9, 10). Çocukluk çağı kanserlerinin prognozundaki son yıllardaki artış, geç yan etkilerin önemini arttırmıştır (11). Platin grubu kemoterapilerin ototoksisite, nefrotoksisite, nörotoksisite gibi pek çok yan etkisi ortaya çıkmaktadır ve yaşam kalitesini etkilemektedir (1).

Çocukluk çağı kanserinden iyileşen genç yetişkinlerin yaklaşık yarısı, kanser tedavisinin bir sonucu olarak en az bir önemli sağlık problemine sahiptir (11).

Yetişkinlerden farklı olarak çocuklar, tedavinin akut yan etkilerini nispeten iyi tolere etmektedir. Bununla birlikte, erken yaşta kanser tedavisinin uygulanması, yıllar sonra ortaya çıkabilecek komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu nedenle, çocukluk çağında tedavi alanların uzun süre boyunca düzenli olarak değerlendirilmesi, takip edilmesi önemlidir (12).

2.2. Retina Anatomisi

Retina, ışığın nöronal sinyallere dönüştürüldüğü, oldukça kompleks bir yapı olup, gözün arka kısmında yer alan, yaklaşık 0,5 milimetre kalınlığında, iç transvers çapı yaklaşık 22 milimetre olan bir yapıdır (13, 14). Optik sinir içerisinde beyine doğru uzanan ganglion aksonlarına ek olarak, retinayı ve nöral yapıları besleyen damar yapıları da bulunmaktadır. Retina, nörosensöriyel tabaka ve retina pigment epiteli tabakası olmak üzere iki tabakadan oluşmaktadır. Ganglion hücreleri, retinanın lense en yakın olan ön kısmında yer alırken; fotosensörler (rod ve koniler), pigment epiteli ve koroide yakın olan en dış kısımda yer alırlar. Dolayısı ile ışık, rod ve konilere ulaşmadan önce retinanın tüm katmanlarını kat etmek durumundadır. Fotosensörler tarafından algılanan ışık, önce biyokimyasal, daha sonra elektriksel uyarıya dönüştürülerek retinal nöronların uyarılması sağlanmaktadır (13, 14) (Şekil 1).

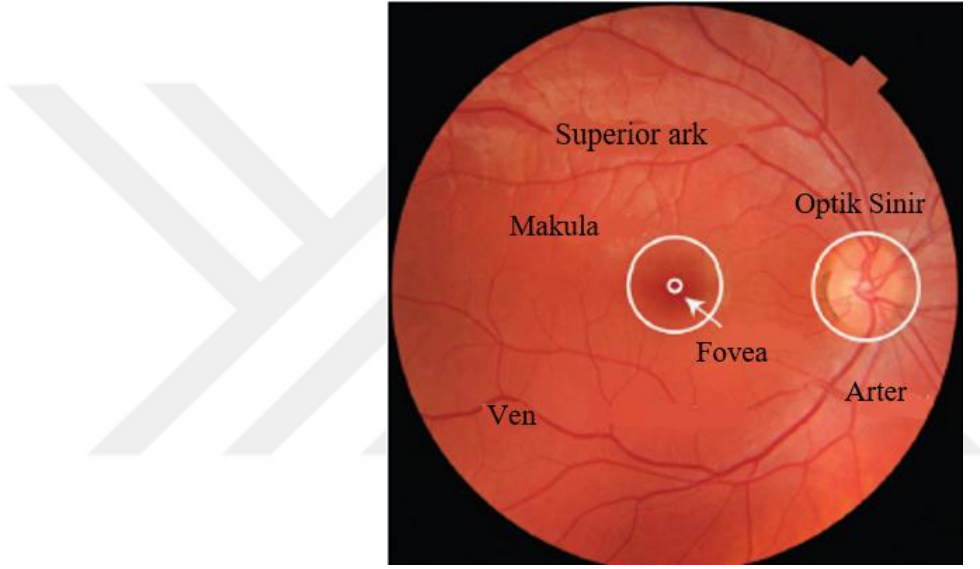


Şekil 1: Gözün Sagital Kesitinin Şematize Edilmiş Görünümü (13)

2.2.1. Fundus

Göze oftalmoskop ile bakıldığında, retinanın nörosensöriyel tabakasının oluşturduğu fundus yapısı görülmektedir. Bu tabakanın ardında bulunan retina pigment epiteli (RPE) tabakası, arka planda turuncu renkli olarak görülebilmektedir. Merkezde, oval-yuvarlak şekilli, beyaz renkte, ortalama 2x1,5 milimetre çapında olan optik sinir bulunmaktadır. Optik sinirden çevreye doğru retinanın beslenmesini sağlayan üst ve alt damar ağları yayılım göstermektedir. Bu alanların arasında kalan avasküler kısım, area sentralis ya da arka kutup olarak adlandırılır. Arka kutbun merkezinde makula yer alır. Makula, diğer bölgelere göre daha koyu, kırmızımsı renkte görülmekte olup Şekil 2’de gösterilmiştir. Bunun sebebi, fotoreseptör yoğunluğunun bu bölgede fazla olması ve fotoreseptör hücrelerinde daha fazla pigment bulunmasıdır. Makulanın ortasında, ksantofil pigmenti nedeniyle sarı renkli

olarak görülen, makula lutea yapısı bulunmaktadır. Tam merkezde yer alan yapı ise, 500 mikrometre çapında, avasküler bir yapı olan foveadır. Bu yapı en yüksek rezolüsyonlu görüntünün sağlandığı yapıdır (13, 14).

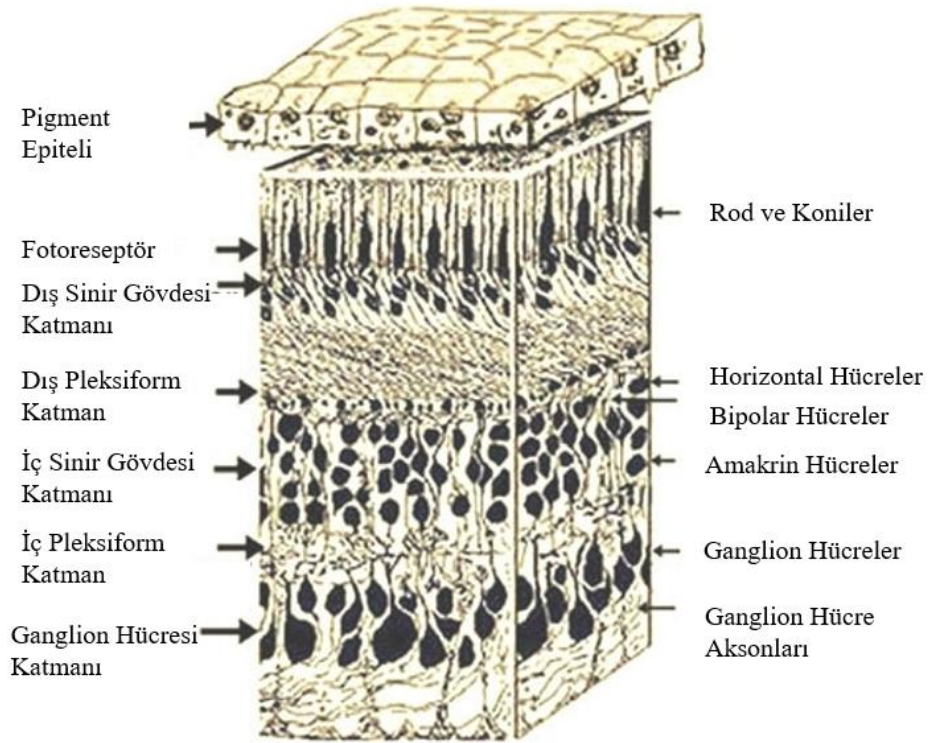


Şekil 2: Retinal Fundus Görünümü

Nöral Retinanın Katmanları

Retina, üç adet sinir gövdesi katmanı ve iki adet sinaps katmanından meydana gelmektedir. En dış sinir gövdesi katmanında rod ve konilerin sinir gövdeleri bulunmaktadır. Bu katmanın iç kısmında, bipolar, horizontal ve amakrin hücrelerin gövdeleri bulunurken, en iç kısımda yer alan ganglion hücre katmanında ganglion hücreler ve hatalı yerleşimli olan amakrin hücreleri yer alır. Bu üç katmanı birbirinden ayıran iki katman ise sinapslardan meydana gelmektedir. Sinaps katmanlarından daha dış kısımda olanı, dış pleksiform katman (DPK) olarak

adlandırılmaktadır. Rod ve koni hücreleri ile horizontal ve bipolar hücreler arasındaki ilişkiyi sağlamaktadır. İç kısımda kalan sinaps katmanı, iç pleksiform katman (İPK) olarak adlandırılmaktadır ve bilgi transferini vertikal olarak sağlayan bipolar hücreler ile ganglion hücreleri arasında bağlantı sağlayan devre görevi görmektedir. Buna ek olarak, vertikal ve horizontal iletim sağlayan amakrin hücrelerinin de ganglion hücreleriyle ileri düzeyli etkileşim kurması sağlanmaktadır. İPK ile ganglion hücre katmanına iletilen görüntü ile ilgili sinyaller bu katmandan doğrudan optik sinir aracılığıyla beyine iletilmektedir (13) (Şekil 13).



Şekil 3: Nöral Retina Katmanları (13)

2.2.2. Retinal Sinir Lifi Katmanı

Retinal sinir lifi (RSL) katmanı, astrositler ve Müller hücrelerinin çıkıntıları arasına gömülü ganglion hücre aksonlarından meydana gelmektedir. Ganglion hücre katmanı ile iç sınırlayıcı membran arasında yer almaktadır. Ganglion hücre aksonları, astrositler, retinal damarlar ve iç sınırlayıcı membranı oluşturan Müller hücrelerinin çıkıntılarından meydana gelmektedir (15).

RSL kalınlığı (RSLK) fundusun periferinden optik diske doğru gittikçe artmakta ve bölgesel farklılıklar göstermektedir. En kalın olduğu yer vertikal optik disk kutuplarıken, en ince olduğu yer nazal ve temporal optik disk sınırlarıdır. Foveal bölgede sinir lifleri bulunmamaktadır (15).

RSL katmanı optik sinirin bir parçası olup; optik siniri ilgilendiren bozukluklarda RSLK'da değişiklik görülebilmektedir. Dolayısı ile RSLK değerlendirilmesi önemli ipuçlarının elde edilebilmesini sağlamaktadır (15).

2.2.3. Retina Pigment Epiteli

Kan retina bariyerini kısmen oluşturan tek katmanlı bir yapıdır. RPE'nin apikal kesimi fotoreseptörlerin dış kesimi ile komşuluk göstermektedir. Apekteki uzun mikrovilluslar, ışık duyarlı dış bölgeleri çepeçevre sararak karmaşık bir yapısal ilişki kurulmasını sağlamaktadır. RPE ile koryokapiller yapının endotelini birbirinden

ayıran yapı olan Bruch membranı, RPE'nin bazolateral membranı ile komşuluk halindedir (16).

Pigment içeren hücrelerden oluşan RPE, lenste odaklanmış olan ışık enerjisini absorbe etmektedir. RPE, su, iyonlar ve metabolik son ürünlerin subretinal alandan kana transportunu sağlamaktadır. Glukoz, retinol, yağ asitleri gibi besinleri kandan absorbe ederek fotoreseptörlere iletmektedir. Retinal, RPE ve fotoreseptörler arasında sürekli transport halindedir. Fotoreseptörler retinalin izomerizasyonunu gerçekleştiremezler; oysaki bu işlem fotoreseptörlerin uyarılabilmesi için oldukça önemlidir. Bu işlem, RPE'de gerçekleştirilmektedir. Buna ek olarak, RPE'nin apikal membranında bulunan voltaj bağımlı iyon kanalları sayesinde subretinal alandaki iyon dengesi sağlanmaktadır ve bu sayede fotoreseptörlerin uyarılabilmesi sürdürülebilmektedir. Fotoreseptör uyarılabilmesinin idamesi için önemli olan bir başka mekanizma, dış katmanlardaki fotoreseptörlerin fagositozudur. Fagositoz sonucunda elde edilen retinal gibi önemli moleküller geri dönüştürülerek daha genç fotoreseptör hücrelerin oluşturulmasında kullanılmaktadır. Ayrıca, RPE bazı büyüme faktörleri salgılayarak, koryopakiller epitelinin ve fotoreseptörlerin yapısal bütünlüğünün sağlanmasına katkıda bulunmaktadır. Son olarak, RPE'nin sekretuar fonksiyonu sayesinde birtakım immünsüpresif maddelerin salgılanması ile gözün immün ayrıcalığı sağlanmaktadır (16).

RPE'nin tüm bu karmaşık fonksiyonları göz önünde bulundurulduğunda, görme fonksiyonu üzerinde esansiyel bir rol üstlendiği anlaşılmaktadır. Bu

fonksiyonlardan yalnızca birinin kaybı bile retinanın dejenerasyonuna, görme fonksiyonunun bozulmasına ve körlüğe sebep açabilmektedir (16).

2.2.4. Optik Sinir

Optik sinir, görme ile ilgili bilginin taşınmasını sağlayan, yalnızca duyu liflerinden meydana gelen, ikinci kranial sinirdir (17). Retinanın ganglion hücre katmanından başlayıp, orbitayı optik kanal aracılığı ile terk ederek santral sinir sistemine ulaşmaktadır (17, 18). Optik sinir, yaklaşık olarak 1,2 milyon ganglion sinir aksonundan meydana gelen bir yapıdır. Optik disk yapısında fotoreseptör bulunmaması nedeniyle bu yapı herkesin görme alanında bir kör nokta olarak yer almaktadır. Optik sinir, gözü sklerada bulunan, lamina kribrosa olarak adlandırılan pencerelerden terk etmektedir. Ganglion sinir aksonları, lamina kribrosayı geçene kadar demyelinize halde bulunmaktadır. Retina içerisinde myelinli lif bulunması ışığın iletilmesi üzerine olumsuz etki yaratabileceğinden, bu durum avantajlıdır. Optik sinir, oftalmik arter ile birlikte seyrederek optik foramenden kafatasına giriş yapmakta, optik kanal boyunca devam ederek orta beyinde bulunan optik kiazmaya ulaşmaktadır (17).

2.3. Platin Grubu İlaçlar ve Retinal Toksisite

2.3.1. Retinal Toksisiteye Genel Bakış

Retina, ileri düzeyde özelleşmiş bir doku olması itibariyle, homeostatik ortamının sağlanması için kan-retina bariyeri ile korunmaktadır. Bu sayede, sistemik

ilaç uygulamalarından nispeten korunan bir yapıdır. Retina toksisitesi ile ilişkilendirilmiş bir dizi ilaç bulunmaktadır (19). İlaça bağlı retina toksisitesi, sistemik, intravitreal ya da topikal ilaçların kullanımından kaynaklanabilmektedir. Antimalaryal ilaçlar, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, sildenafil, deferoksamin, ergot alkoidleri, fenotiyazinler, antiretroviral tedavi ajanları ve platin grubu ilaçlar, en yaygın kullanılan retinal toksik ajanlardır (20). Literatürde kemoterapik ajanlardan doksorubisin, ARA-C, metotreksat, etoposid, karmustin, klorombusil, tamoksifen ,paklitaksel, fludarabin gibi ajanlarla da çok nadir olarak retinal toksisite olgu sunumları şeklinde rapor edilmiştir (21). Bu toksisiteler; RPE’de ve fotoreseptör kompleksinde hasar, vasküler hasar, ganglion hücresi ya da optik sinir hasarı, maküler ödem, retinopati, üveit, elektroretinografi (ERG) değişiklikleri ve diğer çeşitli etkilerdir (22-24). Retinal toksisite gelişimi, görme keskinliği, renkli görme kaybı, bilateral görme alanı defekti, göz ağrısı, bulanık görme, glokom, katarakt gibi belirtilerle ortaya çıkmaktadır (25).

Retinopati geri dönüşümlü değildir ve mevcut bir tedavisi yoktur. Erken aşamada (herhangi bir RPE kaybından önce) tanınması, merkezi görme kaybını önlemek için önemlidir. Toksisitede, maruz kalınan ajanın yüksek doz ve uzun süreli kullanımı en önemli risk faktörüdür. Diğer önemli faktörler, eşlik eden böbrek hastalığı ya da retinal hastalık öyküsü olmasıdır (22).

Birçok farmakolojik sınıftaki ilaçlar, korneal epitel değişikliklere neden olmaktadır. Bu ilaçların çoğu, hidrofobik bir halka ve hücre membranını geçmelerine

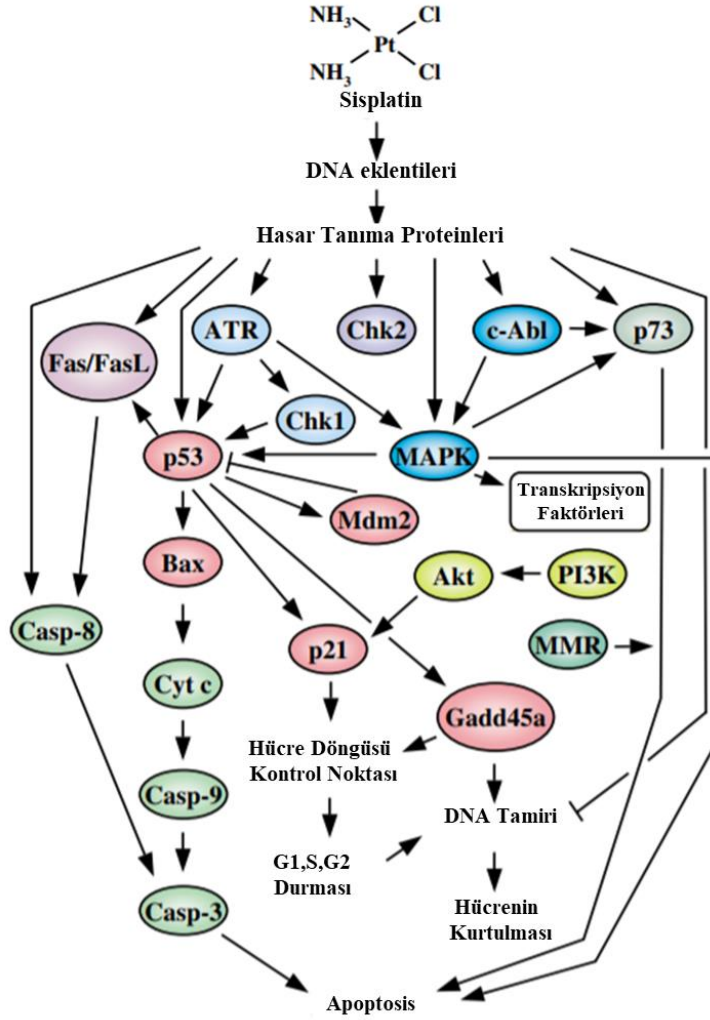
izin veren hidrofilik katyonik amin yan zinciri ile, katyonik amfifilik yapıya sahiptir. Bu ilaçlar, hücre içi fosfolipid birikimine yol açmaktadır; genellikle korneada keratopati ile kendini göstermektedir; görme keskinliği üzerinde etkisi yoktur ve çok az oküler semptoma yol açarlar. Diğer ilaçlar, özellikle antineoplastik ajanlar , bazen doz sınırlayıcı olabilen azalmış görme ile birlikte kornea bulanıklığı oluşturmaktadır (26). Morfolojik maküler ve peripapiller patolojileri değerlendirmek için, noninvaziv optik koherens tomografi (OCT) oftalmolojide altın standart teknik olma özelliğini korumaktadır (22).

2.3.2. Platin Grubu İlaçlarla İlişkili Retinal Toksisite

2.3.2.1. Sisplatin

Sisplatin, Rosenberg ve arkadaşları tarafından 1965 yılında keşfedilen, metastatik testis kanserinin tedavisinde önemli bir dönüm noktası olan bir kemoterapi ajanıdır. Michigan Eyalet Üniversitesi'nde biyofizikçi olan Rosenberg, elektrik akımlarının hücresel bölünmede rol oynayıp oynamadığını incelemiştir. Amonyum klorürde büyüyen *Escherichia Coli* hücrelerine platin elektrotlar aracılığıyla uygulanan elektrik akımının detaylı şekilde incelenmesiyle, hücresel bölünmenin engellenmesinin elektrik akımından değil, platin elektrottan oluşan platin hidroliz ürünlerinden kaynaklandığını ortaya koymuştur. Bunun sonucunda platin bazlı kemoterapötik ajanlar ile ilgili çalışmalar başlamıştır. Sisplatinin kimyasal formülü $Pt(NH_3)_2Cl_2$ 'dir (27).

Sisplatin, çeşitli solid tümörlere karşı klinik aktivite gösteren, bilinen en güçlü antitümör ajanlardan biridir. Sitotoksik etkisi için ataksi telenjektazi mutasyonlu protein ve Rad-3 ilişkili protein (ATR), p53, p73 ve mitojenle aktive protein kinaz (MAPK) dahil olmak üzere çeşitli sinyal iletim yollarını kullanmaktadır (28). DNA üzerindeki pürin bazları ile çapraz bağlanarak; DNA onarım mekanizmalarına müdahale etmekte, DNA hasarına neden olmakta ve ardından kanser hücrelerinde apoptozu indüklemektedir (29) (Şekil 4).



Şekil 4: Sisplatin Kaynaklı Hücresel Etkilere Aracılık Eden Yolaklara Genel Bakış (28)

Sisplatin, özellikle çocuklarda nöroblastom, germ hücreli tümör, osteosarkom, hepatoblastom, lenfomada kullanılırken; erişkinlerde baş boyun, özefagus, mide, kolon, pankreas, akciğer ve over kanserlerinde kullanılmaktadır (30, 31).

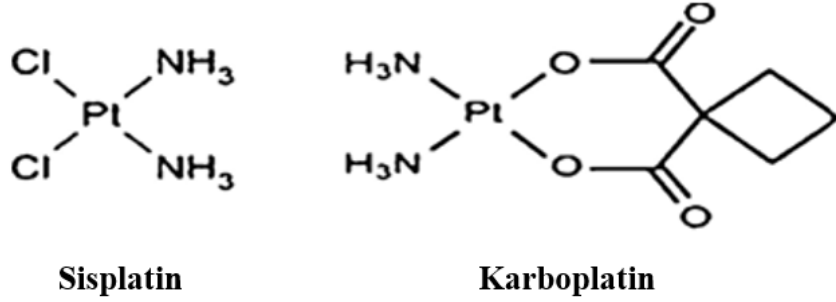
Sisplatin intravenöz yol ile uzun süreli infüzon şeklinde verilmektedir (32). İntravenöz infüzyondan sonra sisplatin, plazma proteinine yüksek oranda bağlanmakta ve dokulara hızla yayılmaktadır. Bağlanan proteinler, böbrek karaciğer ve bağırsakta yüksek oranda bulunmaktadır. Sisplatinin büyük bir bölümü renal yol ile elimine edilmekte olup diğer kemoterapi ajanları ile birlikte kombine şekilde kullanılmaktadır. İlaç verilmeden önce hastaların hidrate edilmesi önerilmektedir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlanması gerekmekte olup, sisplatin ile birlikte bol hidrasyon uygulanmaktadır (33).

2.3.2.2. Karboplatin

Karboplatin, Johnson Matthey ve arkadaşları tarafından Londra’da, Kanseri Araştırma Enstitüsü tarafından, keşfedilmiştir. Karboplatinin kimyasal formülü *cis* - diammin- [1,1-siklobutan-dikarboksilat] platindir. 1989 yılında Bristol Myers-Squibb tarafından geliştirilerek, over kanseri olan kadınların tedavisinde kullanılmış ve ilaç onayı almıştır (34). Kimyasal formülünde, sisplatinden farklı olarak, platin atomu etrafında 2 klor iyonu yerine siklobutan-dikarboksilat grubu yerleştirilmiştir (35) (Şekil 5). Karboplatin, hücre içi aktivasyona uğrayarak reaktif platin kompleksleri oluşturmaktadır. DNA moleküllerinin, iplik arası ve iplik içi çapraz bağlanmasını oluşturarak DNA sentezini inhibe etmektedir (36). DNA hasarı oluşturma etkisi daha yavaştır, bundan dolayı sisplatine göre daha yüksek dozda kullanılmaktadır (35).

Karboplatin, sisplatinin doz sınırlayıcı toksisitesini azaltmak için geliştirilmiş bir sisplatin analogudur. Genellikle pediatrik tümörlerden, nöroblastom, retinoblastom, hepatoblastom, beyin tümörleri ve germ hücreli tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır (30). Karboplatin, klinik olarak kullanılan dozlara göre doğrusal bir farmakokinetik profilde olup, yaygın olarak kullanılan ilaçlarla ve kombinasyon kemoretapilerinde etkileşime girme sıklığı azdır (37).

Karboplatin oral olarak kullanılmayıp, intravenöz ve intraperitoneal yollarla uygulanabilmektedir. Plazma proteinine düşük oranda bağlanmaktadır ve çoğunlukla karaciğer, böbrek, deri ve tümör dokularına dağılmaktadır (36). Eliminasyonu %90 oranında renal yol ile sağlanmaktadır. Eliminasyon yarı ömrü, böbrek fonksiyonu düzeyine göre değişir ve tipik olarak normal glomerüler filtrasyon hızı olan hastalarda ortalama 6 saat olup böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda 18 saate kadar uzayabilmektedir (37).



Şekil 5: Sisplatin ve Karboplatin Atomlarının Kimyasal Yapısı (33)

2.3.2.3. Sisplatin ve Karboplatin Yan etkileri

Sisplatin ile çoğunlukla ototoksik ve nefrotoksik yan etkiler görülmektedir. Karboplatin esas olarak miyelosupresyon yaparken, bulantı ve kusma tüm platin bileşiklerinin yan etkisidir; ancak aralarında en güçlü emetik etkiye sahip olan sisplatindir (30) (Şekil 6).

- **Nefrotoksisite:** Platin bileşikleri arasında, nefrotoksisiteye esas olarak sebep olan sisplatindir. Sisplatin nefrotoksisitesi çeşitli şekillerde ortaya çıkabilmektedir. Bununla birlikte, en ciddi ve en yaygın olarak görülen yan etkilerden biri, hastaların % 20-30'unda ortaya çıkan akut böbrek hasarıdır (38). Hipomagnezemi (özellikle ilacın tekrarlayan dozlarından sonra), Fanconi benzeri sendrom, distal tübüler asidoz, hipokalsemi, renal tuz kaybı, renal konsantrasyon bozukluğu, hiperürisemi, geçici proteinüri, eritropoetin eksikliği ve trombotik mikroanjiyopati ile de sisplatin nefrotoksisitesi kendini gösterebilir (39).

Karboplatin nefrotoksitesisi, sisplatin ile olan toksisiteden daha nadirdir. Nefrotoksitesinin riski ve şiddeti, özellikle diğer nefrotoksik kemoterapötik ajanlar ile eş zamanlı yüksek doz karboplatin verildiğinde artmaktadır (40, 41). Karboplatinin kümülatif dozu arttıkça hipomagnezemiye neden olabilmektedir (42).

- **Myelosupresyon:** Karboplatinin doz sınırlayıcı toksisitesidir (33). Genellikle trombositopeni olarak ortaya çıkmaktadır ve daha az yaygın olarak lökopeni, nötropeni ve anemi görülebilmektedir (36). Karboplatin mazuriyetinin artması ile anemi daha sık görülmektedir (43). Sisplatinin neden olduğu miyelotoksikite klinik olarak daha hafif seyirli olup doza bağlıdır (30).
- **Bulantı ve Kusma:** Bulantı ve kusma, sisplatinin en sık görülen yan etkileridir. Kemoterapiye bağlı kusma hemen (tedaviden 24 saat sonra) ya da gecikmeli (tedaviden > 24 saat sonra) olarak görülebilmektedir (30). 5-hidroksitriptamin (5-HT₃) reseptör antagonistlerinin geliştirilmesi, sisplatin ile ilişkili akut kusmayı önemli ölçüde azaltmıştır (44). Akut kusmada, yeterli antiemetik koruma elde edildiğinde, gecikmiş kusma da daha seyrek olarak meydana gelmektedir (45). Tedaviden sonraki haftalarda da sürekli antiemetik tedavi gerekebilir (33).

Karboplatine bağlı bulantı ve kusma, sisplatin ile ilişkili kusmadan çok daha az sıklıkta ve şiddette görülmektedir ve standart antiemetiklerle (deksametazon,

lorazepam) kolayca kontrol edilebilmektedir (33, 44). Karboplatinin 24 saatlik sürekli i.v. infüzyon olarak ya da bölünmüş dozlar halinde uygulanması ile bulantı ve kusma yan etkileri azalabilmektedir (46).

- **Ototoksite:** Platin ototoksitesisi, tipik olarak bilateral yüksek frekanslı sensörinöral işitme kaybı olarak kendini göstermektedir (47). Sensörinöral işitme kaybı ile birlikte kulak çınlaması ve baş dönmesi de eşlik edebilmektedir (48). Tedavi tamamlandıktan sonra işitme kaybında ilerleme, hastaların %15-20'sinde bildirilmiştir (49). Karboplatin, sisplatine göre önemli ölçüde daha az ototoksiktir (50). Karboplatin, sisplatin ile dönüşümlü sikluslar halinde ya da sisplatin kemoterapisinden sonra uygulandığında, önemli işitme kaybı ile sonuçlanabilmektedir (51). Karboplatin, sisplatin olmadan kullanıldığında yüksek kümülatif dozlarda bile nadiren ciddi işitme kaybıyla ilişkilendirilmektedir (52).
- **Nörotoksisite:** Platin bileşikleri arasında nörotoksitesisi en belirgin olan ajan sisplatindir ve esas olarak üst ve alt ekstremitelerde duyuşal nöropatiye neden olmaktadır. Karboplatin genellikle sisplatinden daha az nörotoksik olarak kabul edilir, ancak yüksek dozda ya da nörotoksik olduğu düşünölen ajanlarla kombinasyon halinde uygulandığında daha yüksek nörolojik işlev bozukluğu riski ile ilişkilidir (53). Klinik olarak, uyuşma, vibrasyon ve pozisyon hissi kaybı, karıncalanma ve ağırlı parestezi, tat kaybı, titreme ve ataksi gibi semptomlar ile

kendini belli etmektedir. Sisplatin kesildikten sonra semptomlar kademeli olarak düzelebilmektedir; nadiren kalıcı hale gelmektedir (54, 55). Sisplatin tarafından indüklenen periferik duyuşal nöropati, kümülatif doza bağıdır (56, 57).

- **Kardiyotoksisite:** Sisplatine bağı kardiyotoksisite nadirdir ve prevalansı bilinmemektedir. Kardiyotoksisite düşünöldüğünde, sisplatin tedavisini durdurmak son derece önemlidir (58). Aritmi ve ejeksiyon fraksiyonunda azalma gelişen olgular bildirilmiştir (58, 59).
- **Allerjik Reaksiyon:** Platin bileşiklerine karşı anafilaktik reaksiyonlar iyi bilinmektedir, ancak nadirdir. Döküntü, yüzde kızarıklık, burun tıkanıklığı, palmar eritem ve dispne görölebilmektedir. Reaksiyonlar genellikle birden fazla tedavi döngüsünden sonra ortaya çıkmaktadır, ancak ilk dozdan sonra nadir de olsa ortaya çıkabilmektedir. Böyle bir durumda genellikle tedaviye antihistaminikler ve kortikosteroidlerle birlikte devam edilmektedir (60-62).

Platin bileşikleri	Nefrotoksisite	Myelosupresyon	Bulantı/kusma	Ototoksisite	Nörotoksisite
Sisplatin	+		+	+	+
Karboplatin		+	+		

Şekil 6: Platin Bileşiklerinin Toksisite Profili (30)

2.3.2.4. Sisplatin ve Karboplatin İlişkili Retinal Toksisite

Görme bozukluğu, sisplatin kaynaklı nörotoksisitenin seyrek bir şeklidir. (63). Bununla birlikte, nadir bir durum olarak, retina toksisitesi birkaç olgu raporunda belirtilmiş ve bu toksisiteyi açıklayacak mekanizma henüz netlik kazanmamıştır (2, 63, 64). Retinal toksisite, görme kaybı, bulanık görme, çift görme, renk algısında değişiklik, nistagmus, şikayetleri ile karşımıza çıkmaktadır (2, 5, 64-67). Retinal toksisite doza bağımlı olduğundan, kümülatif platin dozu arttıkça, retinal toksisitede de artış görülmektedir (66).

İntrakarotid karboplatin uygulanması sonrası, orbital enflamasyon, optik nöropati, papil ödem, retina dekolmanı, oküler ve orbital toksisiteler gösterilmiştir (5, 68). Genel olarak karboplatinin, oküler ve orbital toksisitesi iyi bilinen sisplatinden daha hafif yan etkilere sahip olduğu söylenebilir (68). Sisplatinin intrakarotid uygulamasından, rapor edilen bu oküler toksisisteler nedeniyle kaçınılmaktadır (21). Literatürde, kemozis, kornea ödemi, uveal effüzyon, intraoküler basınç artışı görülen olgulara da rastlanmıştır (5, 68, 69). Platinin intravenöz uygulamalarından sonra, retinada maküler pigment değişiklikleri, makülopati, retinal arter tıkanıklığı da bildirilmiştir (5, 65, 70-72).

2.3.2.5. Platin İlişkili Retinal Toksisitenin Patofizyolojisi

Sisplatin uygulanması, DNA eklentilerinin oluşmasına ve reaktif oksijen radikallerinin (ROS) ortaya çıkmasına sebep olarak mitokondriyal stresi artırmaktadır (73). Mitokondri, sülfidril proteinlerinin kaybına, kalsiyum alımının inhibisyonuna ve mitokondriyal membran potansiyelinde azalmaya neden olan sisplatin kaynaklı oksidatif hasarın birincil hedefi olarak kabul edilmektedir (74). Oksidatif stresin, doku hasarının ana nedeni olduğu gösterilmiştir. ROS'un lipitler, proteinler ve DNA dahil hücresel makromoleküller ile doğrudan bağlandığı ve normal işleyişini bozduğu bilinmektedir (75). Selenyum, hesperidin ve lutein gibi antioksidan ajanların, retinal toksisiteden koruyucu etkileri olduğu bildirilmiştir (73, 76, 77). Karakurt ve arkadaşlarının 2018 yılında yapmış oldukları bir çalışmada, retinal katmanlar histopatolojik olarak incelenmiş olup; dış segmentte atrofi ve dezorganizasyon, RPE ve fotoreseptör katmanının koroidden ayrılması ve dejenerasyonu, fotoreseptör katmanının atrofisi ve dejenerasyonu, dış nükleer katmanın atrofi ve dezorganizasyonu, iç nükleer ve İPK'nin ödem ve dejenerasyonu, ganglion hücre tabakasının total dejenerasyonu gözlemlenmiştir ve bildirilmiştir (73). Sitotoksositeye neden olan diğer durumların, glutatyon oluşumunu sağlayan enzimleri inhibe ederek etki ettiği görülmüştür (78). Sisplatin aynı zamanda lipit peroksidasyon hızını artırarak malondialdehit seviyesini arttırarak oksidatif strese etikli olmuştur (79). Proteinlerin oksidatif modifikasyonu ve kaspaz sistemi aktivasyonu ile oluşan nükleik hasar da diğer mekanizmalar arasındadır (80, 81). Taşlı ve arkadaşlarının 2018 yılında yapmış oldukları bir çalışmada sisplatinin retinal oksidatif etkileri incelenmiş

olup, biyokimyasal parametrelerden malondialdehit, miyeloperoksidaz, interlökin 1 beta ve tümör nekroz faktörü alfa seviyeleri yüksek saptanırken; antioksidan biyokimya belirteci olan glutatyon, süperoksit dismutaz düşük olarak saptanmıştır (82). Glutatyon tükenmesi, endojen ROS üretimini içeren bir yolla retinal ganglion hücre ölümüne neden olmaktadır (83). ROS üretimi ve uzaklaştırılması arasındaki bir dengesizlik olarak tanımlanabilecek oksidatif stres, merkezi sinir sisteminde (MSS) ve gözde birçok sinir hücresi ölümünde rol oynamaktadır (84). Tüm glokom tiplerinin patofizyolojisinde, en önemli olay, gövdesi retinanın iç tabakasında, aksonları optik sinirde bulunan retinal ganglion hücrelerinin ölümüdür (85).

2.3.2.6. Platin İlişkili Retinal Toksisite İçin Risk Faktörleri

Platin ilişkili retinal toksisite için, toplam kümülatif doz (63, 86), kemoterapi kesilmesiyle retinal değerlendirme arasında geçen süre (63), ilacın verilış yolu (21, 87), renal hastalık ya da nefrotoksik ilaç kullanımı olması, kümülatif ilaç dozları (sisplatin kümülatif dozunun 1200mg/m² den fazla olması vb) risk faktörlerini oluşturmaktadır (2). Renal klirensi düşük olan serbest platin ile retinal toksisite gelişebileceği düşünülmektedir (2). Reece ve arkadaşlarının araştırmasında belirttiği gibi, ardışık sisplatin kürleri, bağlanmamış platin klirensinin azalmasına yol açmaktadır ve serbest plazma platin kontrasyonundaki artış, sisplatinin retinal toksisitesi ile ilişkilidir (88).

Usiu ve arkadaşlarının bildirdikleri bir erişkin olguda 240 mg tek doz sisplatin intraarteriyal yolla uygulandıktan sonra, 6 hafta boyunca haftada 5 gün, toplam 60 Gy radyoterapi verilmiştir. Radyoterapi tamamlandıktan 2 ay sonra yapılan fundus muayenesinde, radyasyona bağlı RPE patolojisi ile uyumlu yaygın noktasal pigment anormallikleri ortaya çıkmıştır (89). Toplam ışınlama dozu, doz fraksiyonu ve ışınlanmış retinanın yüzeyi, radyasyon retinopatisi için güçlü prediktif faktörler gibi görünmektedir. Göze yakın ışınlama uygulanan hastalar (kafa tabanı, burun ve paranasal bölgenin tümörleri, beyin tümörleri), gerektiğinde perfüzyon olmayan alanları tespit etmek ve tedavi etmek için periyodik oftalmolojik muayene ile takip edilmelidir (90). Bu bulgular ışığında, radyoterapi alma öyküsünün olması retinal toksisitenin risk faktörleri arasında sayılabileceğini göstermektedir.

2.3.3. Retinal Toksisitenin Değerlendirilmesi

Platin grubu ilaç alan hastalarda tedavi süresince göz muayenesi takibinin yapılması, retinal toksisite değerlendirmesi açısından önemlidir. Sisplatin uygulaması öncesinde, esnasında ve sonrasında, peri-terapötik retinal değişiklikleri değerlendirmek önem arz etmektedir (63). Başlangıçta, bu oküler toksisitelerin çoğunun hem klinisyen hem de hastanın kendisi tarafından tespit edilmesi oldukça güçtür. Bu yan etkiler çoğunlukla geri döndürülemez hale geldikten sonra fark edilebilmektedir. Hem onkolog hem de oftalmologun bunları tanımak, tedavi etmek ve hatta önlemek için olası toksisitelerin farkında olması oldukça önemlidir (21).

Retinal toksisite değerlendirme yöntemleri aşağıdaki gibidir:

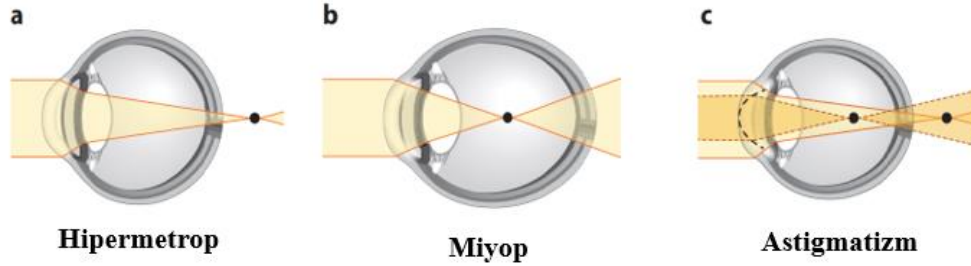
- Görme keskinliği,
- Kırma kusurları,
- Renkli görme,
- OCT (koroid kalınlığın değerlendirmesi),
- RSLK,
- OCT anjiyografi (OCTA) (koroid vasküler yapısı değerlendirmesi)

2.3.3.1. Görme keskinliği

Görme keskinliği, arka plana göre yüksek kontrast ile boşlukta ayrılmış iki uyararı ayırt etme yeteneğinin ölçümüdür. Klinik olarak bu, hastadan görsel açıdan bilinen harfleri ayırt etmesini isteyerek ölçülmektedir (91). Snellen tablosu, görme keskinliğini ölçmek için klinik uygulamada en yaygın teknik olmaya devam etmektedir (92). Snellen tablosu, binoküler ve monoküler görme keskinliğini değerlendirmektedir (93). Snellen tablosu, 20/20 olarak ayarlanmış bir mesafedeki normal görüş ile görme keskinliğini ölçmek için geometrik bir ölçek kullanmaktadır.

2.3.3.2. Kırma kusurları

Kırma kusurları, miyop, hipermetrop, astigmat olmak üzere üç ana başlıkta incelenmektedir (94) (Şekil 7). Kırma kusurlarının değerlendirilmesinde otorefraktömetreler kullanılmaktadır. Ölçüm için infrared ışınları kullanan otorefraktömetrelerin, masa üstü otorefraktometre ve el tipi otorefraktometre olarak iki çeşiti mevcuttur (95).



Şekil 7: Kıırma Kusurlarının Şematik Diagramı (94)

2.3.3.3. Renkli Görme

Renkli görme, kırmızı, yeşil ve mavi monokromatik ışıkların çeşitli oranlarda karıştırılmasıyla ortaya çıkan, hemen her tonda rengin ayırt edilmesi esasına dayanan görme çeşididir (96, 97). Ishihara testi, en iyi renkli görme testlerden biri olarak kabul edilmektedir (98). Test, psödoizokromatik plakalardan oluşur ve uyaran hedef ile arka plan arasındaki kromatik farklılıklara bağlıdır (99).

2.3.3.4. Optik Koherens Tomografi (OCT)

Dokuların iç enine kesit mikro yapısını görüntüleyen OCT, ilk olarak 1991'de gösterilmiştir (100). OCT, saydam ya da sarı saydam dokuların yüksek rezolüsyonlu görüntülerini, in vivo olarak 2-4 mm penetrasyon derinliğinde, düşük güçlü bir mikroskopun sağlayabileceği rezolüsyon ile gösteren, optik reflektometri temelli bir tekniktir. Ultrasonografik görüntüleme ile aynı prensipleri kullanır; tek fark, kaynak olarak lazer ışığının kullanılmasıdır (100, 101).

OCT, femtosaniyelazer, diod lazer (840 nm) ve interferometre teknolojisi kullanarak, dokunun farklı katlarından yansıyan ışınlardaki gecikmenin hesaplanması ile değerlendirir (101, 102).

OCT'nin çalışma prensibi şu şekildedir: ışık kaynağından gelen ışık, beamsplitter denen yarı saydam ayna sayesinde ikiye ayrılmaktadır; yarısı göze diğer yarısı referans aynasına gönderilmektedir. Gözdeki doku katmanlarından geri yansıyan ışık dalgaları referans aynasından yansıyanlarla interferometre ile birleştirilmektedir. Dalgaların interferansından faydalanılarak doku katmanları görüntülenmektedir (103). Dokulardan geri yansıyan ışığın yoğunluğuna göre gri ya da renkli skala kullanarak kesit görüntüler oluşturulmaktadır. Gri skalada görüntü, dokuların yansıtıcılıklarına göre beyazdan siyaha doğru kodlanarak elde edilmektedir. Düşük yansıtıcılığı olan vitreus ve aköz gibi göz yapıları siyah; yüksek yansıtıcılığı olan retinal sinir tabakası ve retina pigment epiteli beyaz görünmektedir. Görüntülerin daha iyi yorumlanması için, gri skala görüntüleri bilgisayar yazılımı kullanılarak renklendirilmektedir. Böylece beyaz alanlar sarı ve kırmızı renkle, gri alanlar mavi renkle ve siyah alanlar lacivert-siyah renkle gösterilmektedir (104). OCT, peripapiller RSLK ve maküler kalınlıklar hakkında veri sağlayabilmekte ve segmental kalınlıklar ve hacimlerle maküler haritalar oluşturabilmektedir (63). Aynı zamanda OCT, fovea ve optik disk dahil olmak üzere, insan retinasının morfolojik özelliklerinin görüntülenmesinin yanı sıra, ön segmentin temassız, invaziv olmayan görüntülenmesine de olanak sağlamaktadır (105).

2.3.3.5. Retinal Sinir Lifi Katmanı Ölçümü

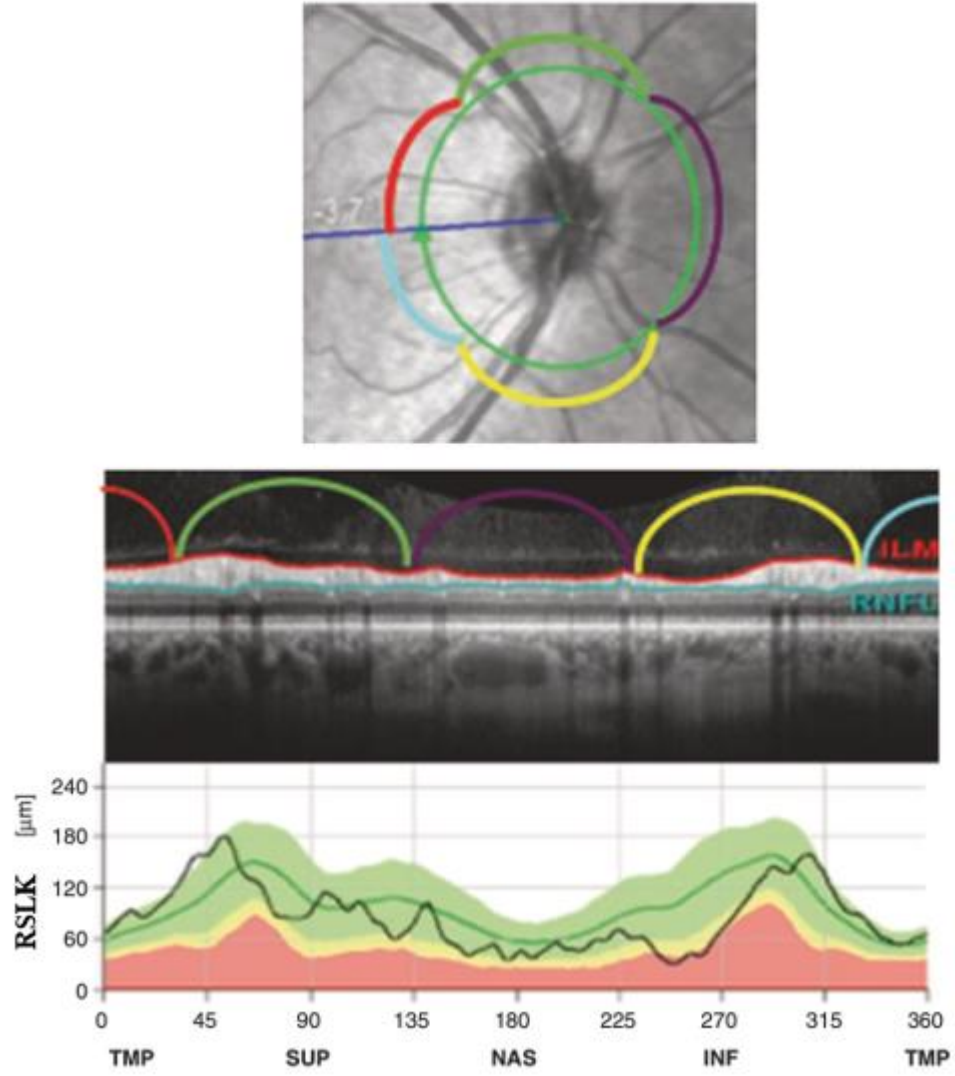
Son yıllarda OCT, eş zamanlı olarak RSLK, maküler gangilon hücre ve optik sinir başı değişimlerini, yüksek tekrarlanabilirlik ve güvenilirlikle göstermesi sayesinde, glokom hasarının saptanmasında altın standart yöntem haline gelmiştir (106-108). Kuang ve arkadaşlarının ortalama RSLK ölçüleri temel alındığında, OCT'nin glokomatöz hasarı, hastaların üçte birinde görme alanı defektleri oluşmadan beş yıl önce saptayabildiğini göstermiştir (109). OCT ile perikapiller RSLK analizinde iki temel strateji vardır. Bunlardan birincisi, optik sinir başı etrafını tarayarak RSLK'nin üç boyutlu haritasını oluşturmaktır. RSLK değişikliklerinin detaylı analizi bu üç boyutlu haritanın içinde gösterilmektedir. İkinci ve daha yaygın çalışılmış olan strateji ise, peripapiller RSLK'nin optik sinir başının ya da bruch zarı açıklığının merkezlenmiş 3.46 mm tarama halkasında ölçülmesidir (110).

Temporal superior nazal inferior temporal (TSNIT) grafiği, tüm OCT platformlarının hesaplama ya da tarama halkası RSLK değerlerini bildirirken kullandığı ortak bir grafik olup Şekil 8'de gösterilmiştir. RSLK'yi peripapiller halkayı tararken ölçer. Hesaplama ya da tarama halkasındaki RSLK ölçümleri temporal kadrandan başlayarak sağ gözde saat yönünde, sol gözde saatin ters yönünde işaretleyerek TSNIT grafiği oluşturmaktadır.

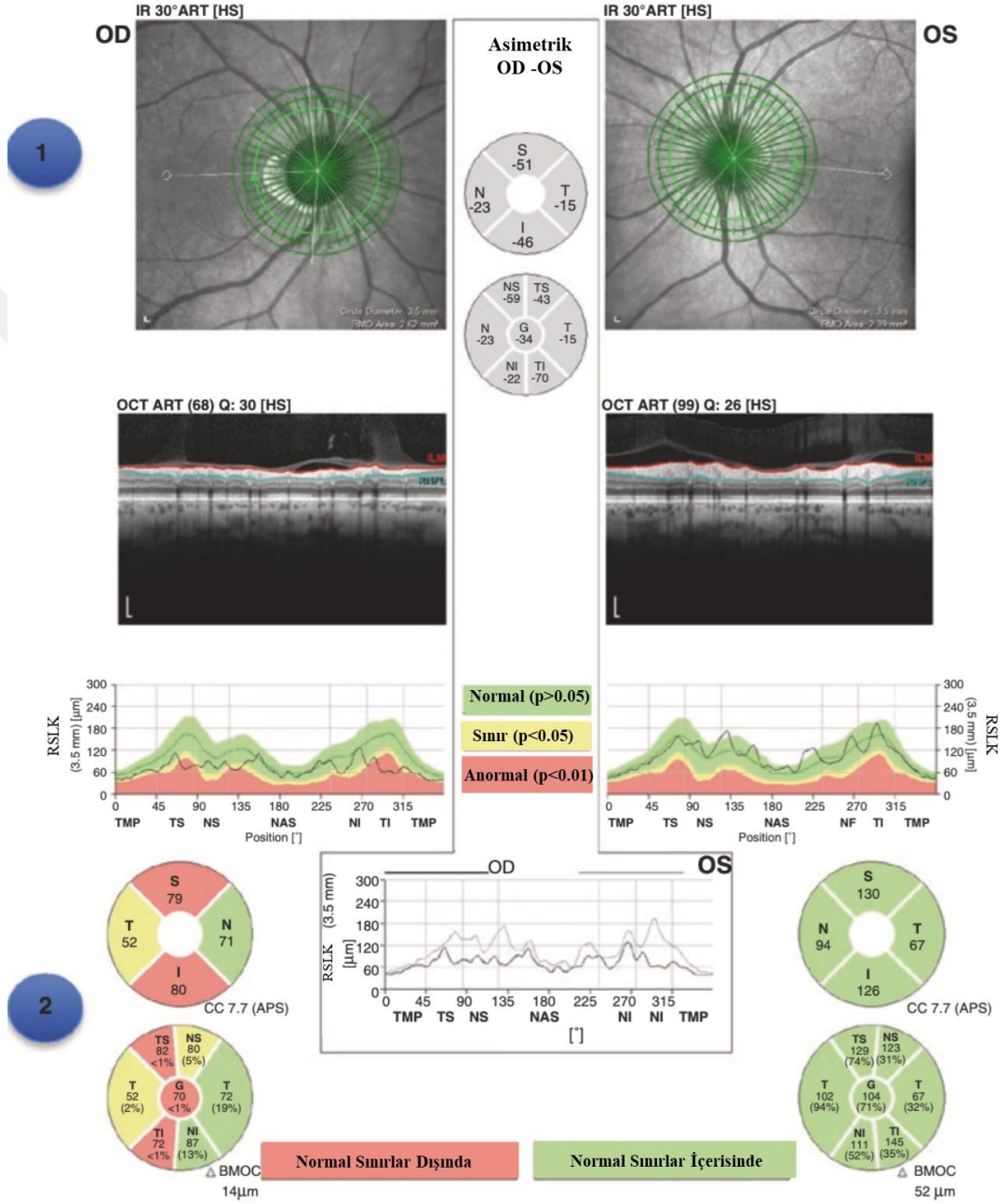
Hesaplama halkası üstünde ölçülen RSLK değerleri, temporalden başlanarak, superior kadran, nazal kadran, inferior kadran ve tekrar temporal kadran olmak üzere gösterilmektedir. Normal TSNIT grafiğinde, en yüksek RSLK alanları superior ve

inferior kadranlar olan, çift hörgüç paterni görülmektedir. RSLK olası kalınlık değerleri beyaz, yeşil, sarı ve kırmızıdan oluşan dört renk kodlu bir skalada gösterilmektedir (Şekil 9).

- Normatif veri tabanındaki RSLK değerlerinin %1 ve altına denk gelen ölçümler, kırmızı alana düşmekte ve normal limitler dışında kabul edilmektedir.
- Normatif veri tabanındaki RSLK değerlerinin %1-5'i arasındaki ölçümler sınırda anormal kabul edilmektedir ve sarı ile işaretlenmektedir.
- Normatif veri tabanının %90'ındaki ölçümleri normal kabul edilmektedir ve yeşil işaretlenmektedir (110).



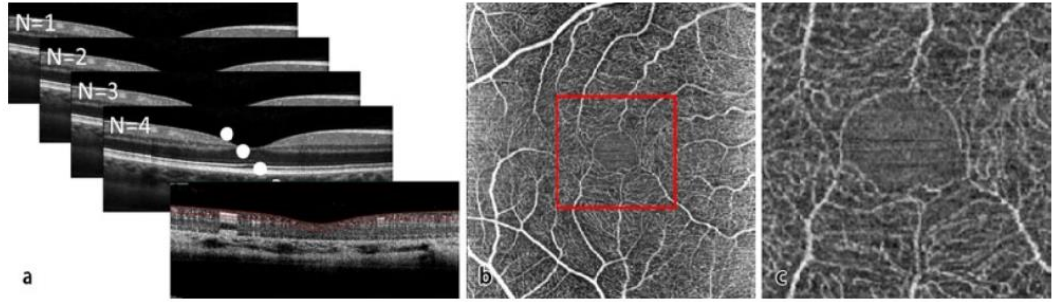
Şekil 8: OCT’ de RSLK Taramasında TSNIT Grafiğinin Oluşturmasının şematik Gösterimi (110)



Şekil 9: OCT Cihazı İle Yapılmış RSLK Analiz Örneği

2.3.3.6. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OCTA)

OCTA, gözdeki vasküler ağların perfüzyonunun detaylı görüntülenmesini sağlamak için oftalmolojide uygulanabilen bir görüntüleme yöntemidir. OCTA invaziv değildir, zaman yönetimi açısından verimlidir ve retinal vasküler yapıların üç boyutlu olarak incelenmesine izin vermektedir (111). OCTA, hareketin yansıma davranışının statik bir ortamda algılanıp analiz edilmesine dayanmaktadır. Aynı pozisyonun art arda kaydedilen iki ya da daha fazla B-scan taraması elde edilmektedir. Bu taramalardan oluşturulan her bir kümeden bir kan akımı taraması elde edilmektedir. Retina ve koroid içinde kanla dolmuş damarlar kullanılarak yeniden damarlanma haritası oluşturulmaktadır (112) (Şekil 10).



Şekil 10: a. B-scan taraması b. Kan akımı taraması c. Yeniden damarlanma haritası

OCT anjiyogramlarında ve birbirine bağlanan damarları içeren interpleksus boşluklarında dört vasküler pleksus tanımlanabilmektedir. Dört pleksus yüzeysel vasküler kompleks (SVC) ve derin vasküler kompleks (DVC) olmak üzere iki retinal vasküler kompleks halinde gruplanabilmektedir. (113).

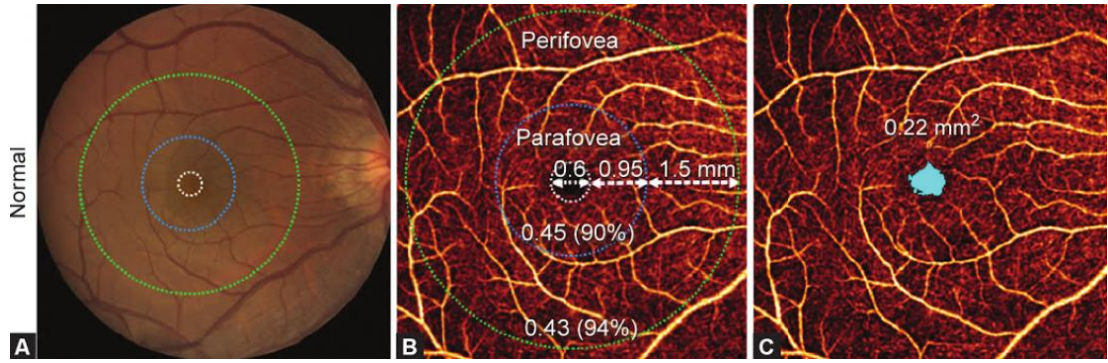
- Yüzeyel (superficial) vasküler kompleks (SVC)
 - a) Yüzeyel kapiller pleksus (YKP): Retinal arter ve venler bu tabakada bulunmaktadır.
 - b) Radial peripapiller kapiller pleksus: Sinir lifleri tabakasındaki aksonlar ile paralel seyretmektedir.
- Derin (deep) vasküler kompleks (DVC) : Yüzeyel vasküler pleksusdan vertikal anastomozlarla beslenir,lobuler bir yapısı vardır
 - a) Intermediate kapiller pleksus (ICP): Ganglion hücre katında bulunmaktadır.
 - b) Derin kapiller pleksus (DKP): Tek düzlemsel kapiller bir ağ olup en düşük damar yoğunluğuna sahiptir. Bu nedenle, retinal vasküler hastalıkların değerlendirilmesi ve tedavi takipleri için bu tabakann kantitatif ölçümleri önerilmektedir (114).

Yüzeyel damar younluğunda %8'in üzerinde, derin damar yoğunluğunda ise %10'un üzerindeki değişiklikler, günlük varyasyonlardan ziyade, gerçek klinik değişiklikler olarak düşünülebilmektedir (115). Kantitatif değerlendirmeler, kullanılan aletin orijinal isimlerine göre şunlardır:

- Foveal avasküler zon (FAZ) ile ilgili parametrelerin değerlendirilmesi: FAZ alanının ve çevresinin ölçümü FAZ'ın iskemi sonucu bozulmasını değerlendiren

A-circulartiy index' inin (AI) hesaplanması, foveal damar dansitesi (FD) ve FAZ trend analizi gibi ölçümler yapılabilmektedir.

- Avasküler (non-flow) alan: Normalde vasküler olması gereken, damardan yoksun alanlardır. Akım pikselleri arasındaki anormal geniş aralıkların toplamıdır. Böylece YKP ve DKP'deki akım olmayan alanlarının toplamı metrekaare olarak ölçülebilmektedir.
- Flow alanı: Koroidal ve retinal neovaskülarizasyon alanları, flow alanındaki gibi sızıntı olmadığından, OCTA ile net olarak hesaplanabilmektedir.
- Damar Alanı Dansitesi: Fundusta seçilmiş bir bölgede, damar yapıları tarafından işgal edilen alanın yüzdesi olup Şekil 11'de gösterilmiştir. Fundusta damar dansitesi en yüksek oranda santralde bulunur, bunu sırasıyla nazal ve temporal kadrantlar izlemektedir (116).



Şekil 11: Damar Alanı Dansitesi Parafovea ve Perifovea Alanlarının Gösterimi

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Şekli

Bu araştırma, kanser tanısı alarak tedavi protokolü gereği sisplatin ve/veya karboplatin tedavisi almış, remisyonda ya da kür olarak değerlendirilen hastalarda, retinal toksisitesinin değerlendirilmesi ve sisplatinle karboplatin tedavilerinin olası etkilerinin karşılaştırılması amacı ile yapılan tanımlayıcı bir araştırmadır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Bu çalışma, Temmuz 2020- Ocak 2021 tarihleri arasında, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda malign tümör tanısı alarak sisplatin ve/veya karboplatin ile tedavi edilmiş olan, remisyonda ya da kür olarak değerlendirilen hastalar dahil edilerek yapılmıştır. Hastaların rutin poliklinik kontrolleri sırasında, geç yan etkiler açısından hali hazırda yapılmış olan göz muayene verileri ek vizite gerek kalmaksızın, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Poliklinik notlarından retrospektif olarak elde edilmiştir.

Kontrol grubu, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları polikliniğine çeşitli yakınmalar ile başvuran ve bilinen göz sorunu olmayan hastalardan oluşturulmuştur.

3.3. Olgu- Kontrol Grubu Seçimi ve Çalışma Yöntemi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bölümünde izlenen ve sisplatin ve/veya karboplatin almış olup remisyonda olan, 36 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Böbrek fonksiyon testleri bozuk olan hastalar ve tedaviden önce göz hastalığı öyküsü olanlar çalışma dışında bırakılmıştır. Geç yan etkiler açısından hastalarımızın takibinde yapılmış olan göz muayene verileri (görme keskinliği, kırma kusurları, renkli görme, OCT (RSLK), OCT-A,) retrospektif olarak göz hastalıkları dosyalarından değerlendirilmiştir. Otuzaltı hastanın 70 gözü değerlendirilmeye katılmıştır. İki ayrı hastanın birer gözü protez olduğu için değerlendirilmeye katılmamıştır. Bir hastanın da sağ göz OCTA ölçümlerinin hasta uyumsuzluğu nedeni ile yapılamamıştır. Hastaların tanı alma yaşı, tanı anındaki evresi, patolojisi, uygulanan kemoterapi protokolü, kümülatif karboplatin ve sisplatin dozları, son kemoterapiden sonra geçen süre hastaların dosyalarından retrospektif olarak taranarak elde edilmiştir.

Kontrol grubu olarak, göz bölümünde herhangi bir sebeple muayene edilmiş, bilinen akut ve kronik hastalık öyküsü ve bilinen göz bozukluğu olmayan, yaş ve cins olarak hasta grubumuza uygun 36 çocuk hasta seçilmiş ve 36 hastanın 72 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların görme ile ilgili verileri, dosyalarından retrospektif olarak taranarak kaydedilmiştir.

3.4.Araştırmada Kullanılan Değerlendirme Yöntemleri

3.4.1. Görme keskinliği

Snellen tablosu, klinik uygulamada görme keskinliğini ölçmek için en yaygın teknik olarak kabul görmektedir. Çok harfli Snellen tablosu, her yazı tipi boyutu için, normal gözün hala algılayabileceği mesafe olarak (D) belirtilmektedir (ölçü birimi olarak metre cinsinden değil, Paris “feet” cinsinden belirtilmektedir; 1 “feet” = 0,324 m'dir). Hasta 'd' mesafesindeyse görme keskinliği, 'd/D' fraksiyonundan gelmektedir (Snellen formülü) (117). Hastaların görme keskinliği bu formüle göre değerlendirilmiştir.

3.4.2. Kırma Kusuru

Yapılan otorefraktometre ölçümleri için hastanın, çene ve alnını cihaza yerleştirerek, cihaz içindeki test objesine bakması istenmiştir. Bu sırada ayar kolu kullanılarak pupilla ekranda net olarak santralize edilmiş ve ayar kolu üzerinde bulunan düğmeye basılarak ölçüm yapılmıştır. Ardından düzeltilmemiş ve en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri Snellen tablosu kullanılarak saptanmıştır. Otorefraktometre ölçümleri, Nidek ARK 530 A model cihaz ile göze gönderilen infrared ışınların geri yansımaları ve cihaz tarafından algılanması sonucu bir işlemci ile değerlendirilmesi neticesinde, refraktif durum ölçümünün yapılması ile sağlanmıştır. Cihaz -30 ile +25 diyoptri sferik ve ± 12 diyoptri silindirik aralıkta ölçüm

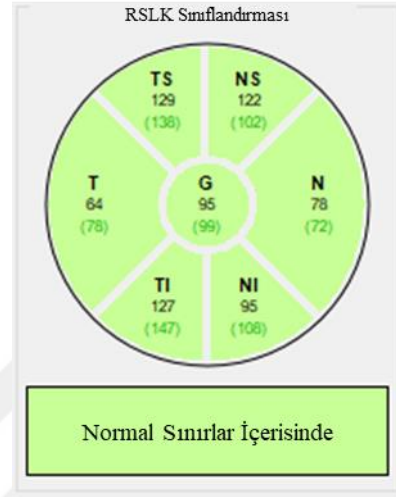
yapabilmektedir. Cihazın kumanda kolu üzerindeki düğmeye basıldığında 3 ölçüm alınmakta ve ortalaması ekranda gösterilmektedir.

3.4.3. Renkli Görme

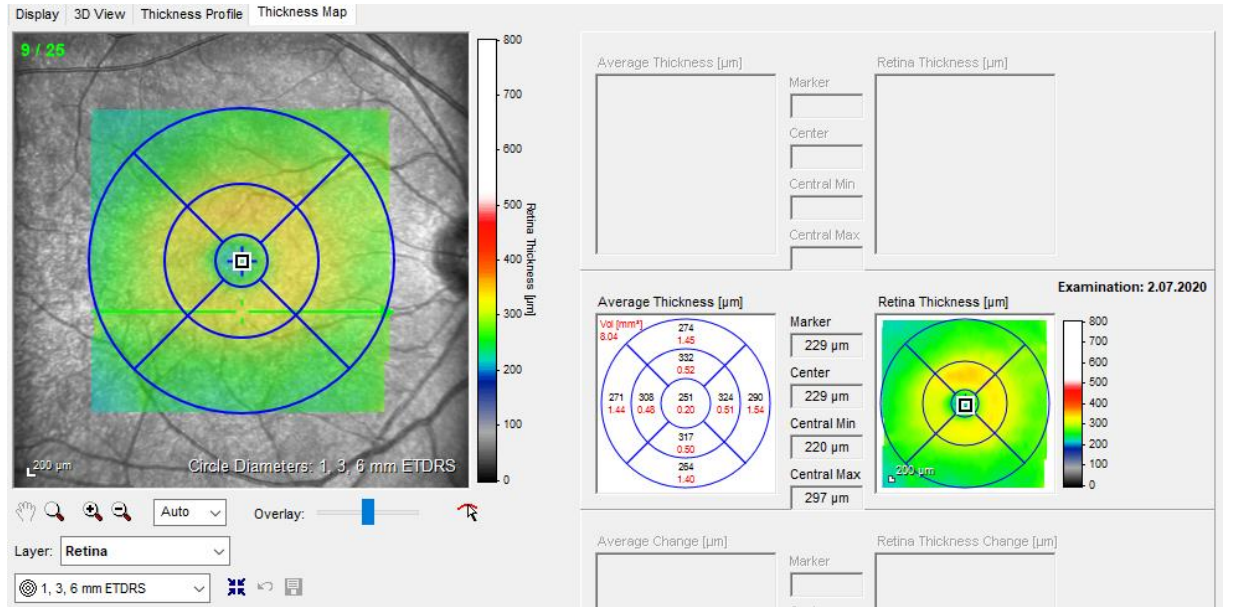
İshihara testi, her yerde görülen bazı renkler içindeki sayıların okunmasıyla yapılan bir testtir. Bu testin her bölümünde, özel olarak renkli noktalardan oluşan sayılar mevcuttur. Bu sayıların hasta tarafından okunması istenir. Bu şekilde hastaların renkli görmesi değerlendirilmiş olup muayene bulguları taranarak not edilmiştir.

3.4.4. OCT

Ölçümde OCT cihazı olan SD-OCT (Spectralis®, Hiedelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) cihazı kullanılmıştır. Bu cihaz sayesinde, bütün gözler için, makülanın santral foveal retinal kalınlığı (SFRK), aynı zamanda global(G), temporal (T), temporal superior (TS), nazal superior (NS), nazal(N), nazal inferior (NI), temporal inferior (TI) kadrantların sinir lifi kalınlıkları mikron cinsinden saptanabilmektedir (Şekil 13). Retina sinir lifi tabakası taraması için Spectralis cihazı tarafından sağlanan örnek retina sinir lifi tabakası raporu Şekil 12’de gösterilmiştir. Şekilde her birim adının hemen altındaki sayılar, bireyin ortalama retinal sinir lifi tabakası kalınlığının mikron cinsinden ifadesidir. Parantez içindeki sayılar ise, Spectralis normatif veri tabanındaki yetişkinlerin ortalama kalınlığıdır.



Şekil 12. Retina Sinir Lifi Tabakası Taraması İçin Spectralis Cihazı Tarafından Sağlanan Örnek Retina Sinir Lifi Tabakası Raporu



Şekil 13. SFRK Değerinin OCT görüntüsü

3.4.5. OCTA

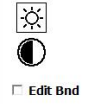
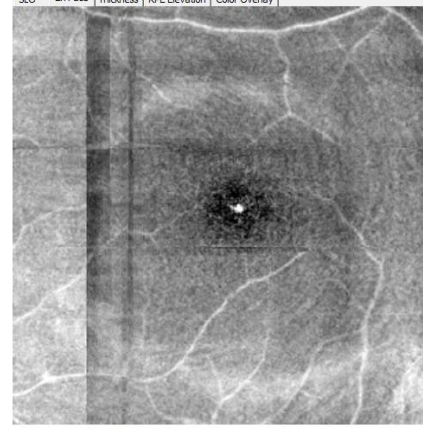
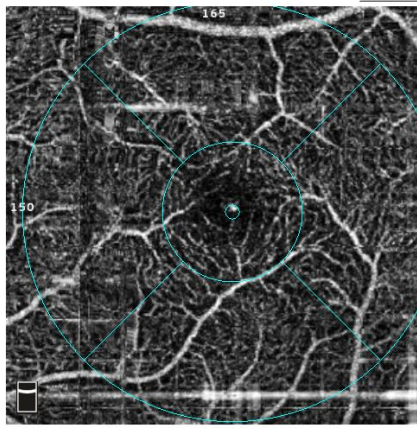
OCTA görüntüleme, ticari bir OCTA sistemi (AngioVue, RTVue XR, Angiovue, Optovue, Inc. Fremont, CA, USA) ile gerçekleştirilmiştir. Retinanın yüzeyel ve derin tabaka segmentasyonu, cihaza ait yazılım ile otomatik olarak yapılmıştır.

Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması (ETDRS) modeline uygun olarak retinanın tüm, superior, inferior, fovea, parafovea, alanlarının YKP ve DKP'ye karşılık gelen vasküler dansite ölçümleri yapılarak yüzde cinsinden belirtilmiş olup Şekil 14'de gösterilmiştir.

Angio Retina

Ring Diameters (mm): 1.00, 3.00

Scan Quality 8/10



En Face Slab
☒ Superficial
☐ Deep
☐ Outer Retina
☐ Chorocapilla
☐ Retina
☐ Custom
 Upper - ILM Offset(um)

 Lower - IPL Offset(um)

Left / OS

Vessel Density & OCT Thickness ILM-RPE 3.00 x 3.00 Scan Size (mm)

Density (%)	Section	Thickness (um)	3D Display
49.3	Whole Image	312	
49.6	Superior-Hemi	314	
48.9	Inferior-Hemi	310	
32.4	Fovea	263	OverVue
50.3	ParaFovea	319	QuickVue
50.7	- Superior-Hemi	322	
49.8	- Inferior-Hemi	317	
50.8	- Tempo	308	
51.0	- Superior	326	Play
50.5	- Nasal	325	
49.0	- Inferior	318	
N/A	PeriFovea	N/A	☒ Show Bnd
N/A	- Superior-Hemi	N/A	
N/A	- Inferior-Hemi	N/A	☐ Color
N/A	- Tempo	N/A	☐ Show Lines
N/A	- Superior	N/A	
N/A	- Nasal	N/A	
N/A	- Inferior	N/A	

Grid-based Vessel Density (%)

54.3	51.6	51.1
51.1	35.8	49.9
52.0	50.2	47.3

Şekil 14: OCTA Vasküler Dansite Ölçümü



Verilerin analizi için SPSS 22.0 programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%); sayısal değişkenler için ortalama ($\bar{X}$) ve standart sapma (SD) minimum ve maksimum değerleri verilmiştir.

Örneklemin 36 kişiden oluşması ($n < 100$) nedeniyle tüm karşılaştırma analizleri non-parametrik testler ile yapılmıştır. İki kategorili değişkenler ile sayısal değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U testi ve sayısal değişkenlerin birbiri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi uygulanmıştır.

Analizlerde $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlılık kabul edilmiştir.

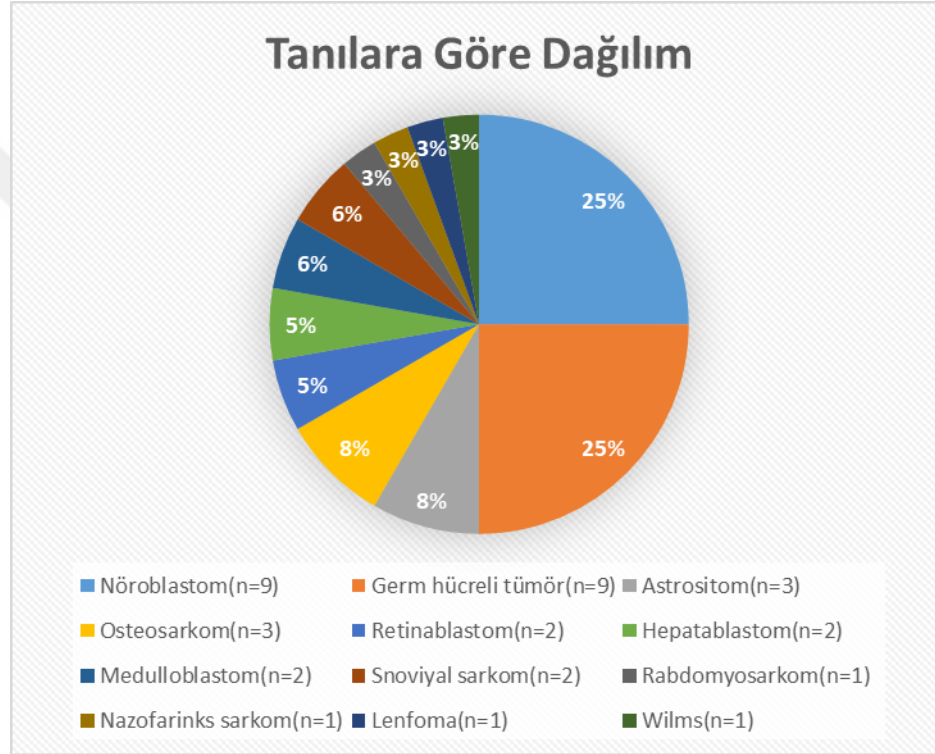
3.6. Araştırmanın Etik Yönü

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda yürütülmüş olan bu araştırma için, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 06.07.2020 tarih ve 418 numaralı çalışma izni yazılı olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya, Temmuz 2020 - Ocak 2021 tarihleri arasında, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda malign tümör tanısı alarak, sisplatin ve/veya karboplatin bazlı tedavi edilmiş olan; remisyonda ya da kür olarak değerlendirilen 36 hasta ile, kontrol grubu olarak, bilinen akut veya kronik herhangi bir hastalığı olmayan 36 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen, olgu grubunu oluşturan hastaların 22' si (%61,1) kız, 14' ü (%38,9) erkek olup yaş ortancası 12,5 yaş olarak saptanmıştır. Kontrol grubundaki bireylerin ise 26'sı (%72,2) kız, 10'u (%27,8) erkek olup ortanca yaş 10 olarak hesaplanmıştır. Olgu grubu ile kontrol grubu cins ve yaş olarak istatistiksel açıdan uyumlu bulunmuştur ($p=0,454$, $p=0,112$).

Tanılarına göre hasta sayıları ve yüzdeleri Şekil 16’da verilmektedir.



Şekil 16. Örneklemi Oluşturan Olguların Tanılara Göre Dağılımı

Hastaların izleminde, 4’ünde (%11.1) rekürrens, 9’unda (%25) rezistan hastalık olduğu saptanmıştır. Onbeş olgu (%41.7) radyoterapi tedavisi almıştır. Hiçbir hasta kraniyal radyoterapi almamıştır.

Hastaların tanılarına göre tanı anındaki evreleri ya da risk grupları; Hodgkin dışı lenfoma tanılı bir hastanın Evre 4 (St Jude’a göre); germ hücre tümörü tanılı 9 hastanın üçünün Evre 2, dördünün Evre 3, ikisinin Evre 4 (Childrens Oncology

Group evrelemesine göre); hepatoblastom tanılı iki hastanın birinin Evre 2 birinin Evre 4 (SIOPEL pretext'e göre); medulloblastom tanılı iki hastadan birinin standart, diğerinin yüksek risk grubu (COG'a göre); astrositomlu iki hastanın lokalize bir hastanın metastatik olduğu; nöroblastom tanılı 9 hastadan ikisinin Evre 3, 7'sinin Evre 4 (International Neuroblastoma Evrelemesine göre); nazofarinks karsinomu tanılı bir hastanın Evre 4A (AJCC evrelemesine göre); osteosarkom tanılı üç hastanın tamamının lokalize; rabdomyosarkom tanılı bir hastanın Evre 1 (IRS IV' e göre); sinoviyal sarkom tanılı iki hastanın da lokalize; retinoblastom tanılı iki hastanın da grup D (Reese-Ellsworth'a göre); wilms tümörü tanılı bir hastanın Evre 3 (COG'a göre) oldukları görülmüştür (119-128).

Çalışmaya dahil edilen 36 hastanın 12'sinin (%33,3) yalnızca karboplatin, 19'unun (%52,3) yalnızca sisplatin, 5'inin ise (%13,9) hem karboplatin hem de sisplatin aldığı görülmüştür (Şekil 17).



Şekil 17: Sisplatin ve Karboplatin Alan Hastaların Dağılımı

Hastaların son platin bazlı kemoterapi uygulamasından çalışma zamanına kadar geçen ortalama süre 72 ± 37 (11-150) ay olarak hesaplanmıştır.

Sisplatin alan hastalarda kümülatif doz 55-600 mg/m² arasında değişmekte olup ortalama kümülatif doz 388 ± 152 mg/m² olarak hesaplanmıştır. Maksimum sisplatin dozu alan hastaların 600 mg/m² kümülatif doz ile nöroblastom ve germ hücreli tümör tanıli hastalar (4 olgu) olduğu gözlenmiştir.

Karboplatin alan hastalarda kümülatif doz 600-8525 mg/ m² arasında olup, ortalama doz 2738 ± 2407 mg/m² olarak görülmüştür. En yüksek dozda karboplatin alan hastanın 8525 mg/m² kümülatif doz ile pilositik astrositom tanıli bir hasta olduğu saptanmıştır.

Sisplatin+karboplatin alan hasta grubunda, ortalama kümülatif sisplatin dozu $214 \pm 137 \text{ mg/m}^2$ (55-430 mg/m^2), ortalama kümülatif karboplatin dozu ise $1572,4 \pm 753,5 \text{ mg/m}^2$ (600-2400 mg/m^2) olarak hesaplanmıştır.

Olgu ve kontrol grubunun görme keskinliği, kırma kusurları sferik ve silindirik değerleri numaraları, Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılarak Tablo 1’de özetlenmiştir. Hastaların sağ göz görme keskinliği ortalaması $0,96 \pm 0,11$ (0,2-1) olarak görülmüştür. Sağ göz sferik ve silindirik diyoptri (D) ortalaması, sırası ile $0,93 \pm 1,40$ (0,00 - +5,50), $0,54 \pm 0,53$ D (0,00 - +2,00) olarak görülmüştür. Sol göz görme keskinliği ortalaması $0,95 \pm 0,11$ D (0,4 - 1) olarak görülmüştür. Sol göz diyoptri ortalaması, sırası ile $0,96 \pm 1,37$ D (0,00 - +5,50), $0,65 \pm 0,56$ D (0,00 - +2,75) olarak görülmüştür. Kontrol grubunun sağ göz görme keskinliği ortalaması $0,95 \pm 0,14$ (0,4-1), sol göz görme keskinliği ortalaması $0,97 \pm 0,11$ (0,3-1) olarak görülmüştür. Sağ göz sferik ve silindirik diyoptri ortalaması, sırası ile $0,96 \pm 0,11$ D (0,00 - +8,88), $0,51 \pm 0,41$ D (0,00 - +2,00) olarak; sol göz diyoptri ortalaması ise sırası ile $0,95 \pm 1,43$ D (0,00 - +7,75), $0,58 \pm 0,55$ D (0,00 - +3,25) olarak görülmüştür. Tüm olgu ve kontrol grubunun renkli görmesi normal bulunmuştur. Sağ ve sol göz için görme keskinliği, diyoptri ve derece bazında olgu ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p > 0,05$).

Tablo 1. Olgu ve Kontrol Grubunun Görme Keskinliği ve Kırma Kusurlarının Karşılaştırılması

		OLGU	KONTROL	
		$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	P
Görme Keskinliği (n=35)	Sağ Sol	0,96 $\pm$ 0,11 0,95 $\pm$ 0,11	0,95 $\pm$ 0,14 0,97 $\pm$ 0,11	0,758 0,435
Sferik (D) (n=34)	Sağ Sol	0,93 $\pm$ 1,40 0,96 $\pm$ 1,37	0,96 $\pm$ 0,11 0,95 $\pm$ 1,43	0,519 0,811
Silendirik (D) (n=34)	Sağ Sol	0,54 $\pm$ 0,53 0,65 $\pm$ 0,56	0,51 $\pm$ 0,41 0,58 $\pm$ 0,55	0,763 0,465

Olguların onkolojik takipleri süresince yapılan OCT verileri ve kontrol grubunun OCT verileri Tablo 2 ve Tablo 3’de özetlenmiştir. Olgu grubundaki 36 hastadan birinin sağ gözünün, birinin de sol gözünün protez olması nedeni ile 35 tane sağ ve 35 tane sol göz değerlendirilmiştir. Sağ göz için santral foveal retinal kalınlık ortalaması 260,3 $\pm$ 13,6 (μ m), sol göz için santral foveal retinal kalınlık ortalaması 263,9 $\pm$ 20,9 (μ m), olarak görülmüştür. Yedi kadran halindeki sağ göz RSLK ortalaması (μ m) sırası ile 97,5 $\pm$ 16,9, 72 $\pm$ 13,5, 137,1 $\pm$ 23,2, 101,5 $\pm$ 26,7, 79,2 $\pm$ 23,2, 103,4 $\pm$ 27,2, 141 $\pm$ 24,3 olarak; sol göz RSLK ortalaması (μ m) sırası ile 92 $\pm$ 19,1, 73 $\pm$ 34,8, 128,6 $\pm$ 28,3, 109,3 $\pm$ 27,4, 67,7 $\pm$ 19,7, 98 $\pm$ 26,2, 134,3 $\pm$ 28,9 olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubundaki 36 bireyin 36 adet sağ ve 36 adet sol gözü değerlendirilmiştir. Kontrol grubu OCT verileri incelendiğinde, sağ göz için santral foveal retinal kalınlık ortalaması 265,1 $\pm$ 22,7 (μ m), sol göz için santral foveal retinal kalınlık ortalaması 262 $\pm$ 20,1 (μ m), olarak saptanmıştır. Sağ göz RSLK ortalaması

(μm) sırası ile $99,6 \pm 11,9$, $76,3 \pm 13,5$, $141,5 \pm 18,1$, $111,5 \pm 23,9$, $73,5 \pm 19,2$, $105,2 \pm 23,6$, $138,9 \pm 25,1$ olarak; sol göz RSLK ortalaması (μm) sırası ile $99,6 \pm 9,4$, $75,2 \pm 13,3$, $134 \pm 17,6$, $122,2 \pm 22,6$, $71,1 \pm 15,1$, $108,2 \pm 20,1$, $140,6 \pm 19,5$ olarak görülmüştür. OCT verilerinin gruplar arasında karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 2. Olgu ve Kontrol Grubunun OCT Verisi

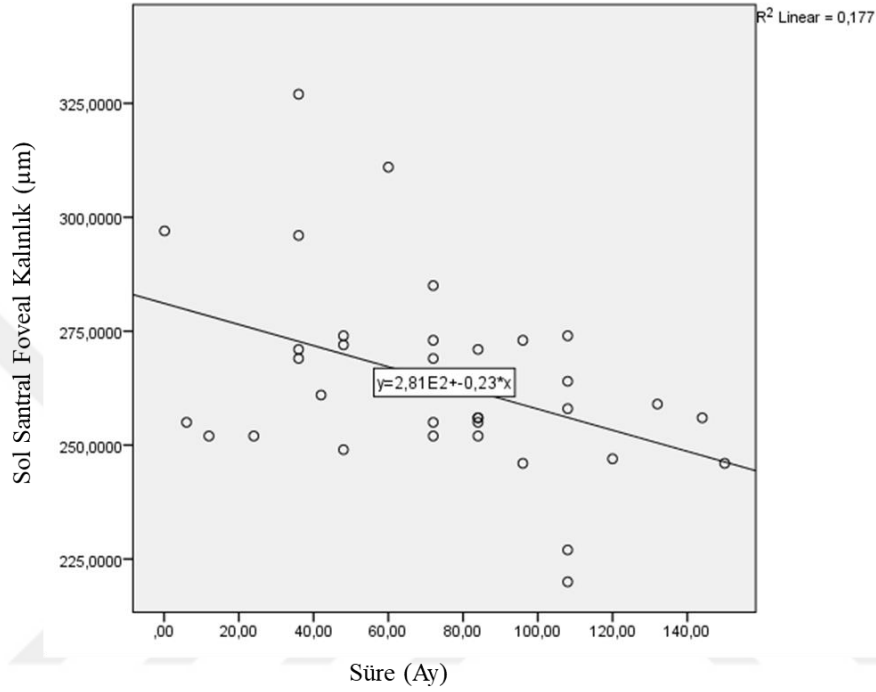
		OLGU	KONTROL	p
		$\bar{X} \pm \text{SD (Min-Max)}$	$\bar{X} \pm \text{SD (Min-Max)}$	
Santral Foveal Retinal Kalınlık (μm)	Sağ	$260,3 \pm 13,6$ (226-291)	$265,1 \pm 22,7$ (225-337)	0,421
	Sol	$263,9 \pm 20,9$ (220-327)	$262,0 \pm 20,1$ (225-310)	0,674

Tablo 3: Olgu ve Kontrol Grubunun RSLK Verileri

		OLGU	KONTROL	p
		$\bar{X} \pm SD$ (Min-Max)	$\bar{X} \pm SD$ (Min-Max)	
RSL Santral Kalınlık (μm)	Sağ	97,5 $\pm$ 16,9 (37-126)	99,6 $\pm$ 11,9 (49-119)	0,621
	Sol	92,0 $\pm$ 19,1 (39-115)	99,6 $\pm$ 9,40 (72-116)	0,101
RSL Temporal Kalınlık (μm)	Sağ	72,0 $\pm$ 13,5 (34-91)	76,3 $\pm$ 13,5 (37-115)	0,357
	Sol	73,0 $\pm$ 34,8 (27-251)	75,2 $\pm$ 13,3 (55-119)	0,292
RSL Temporal Superior Kalınlık (μm)	Sağ	137,1 $\pm$ 23,2 (52-172)	141,5 $\pm$ 18,1 (100-177)	0,395
	Sol	128,6 $\pm$ 28,3 (45-175)	134,0 $\pm$ 17,6 (89-162)	0,465
RSL Nazal Superior Kalınlık (μm)	Sağ	101,5 $\pm$ 26,7 (35-149)	111,5 $\pm$ 23,9 (43-162)	0,166
	Sol	109,3 $\pm$ 27,4 (35-151)	122,2 $\pm$ 22,6 (89-174)	0,160
RSL Nazal Kalınlık (μm)	Sağ	79,2 $\pm$ 23,2 (28-156)	73,5 $\pm$ 19,2 (31-127)	0,216
	Sol	67,7 $\pm$ 19,7 (8-102)	71,1 $\pm$ 15,1 (39-101)	0,959
RSL Nazal Inferior Kalınlık (μm)	Sağ	103,4 $\pm$ 27,2 (38-148)	105,2 $\pm$ 23,6 (36-145)	0,895
	Sol	98,0 $\pm$ 26,2 (27-156)	108,2 $\pm$ 20,1 (67-151)	0,139
RSL Temporal Inferior Kalınlık (μm)	Sağ	141,0 $\pm$ 24,3 (40-175)	138,9 $\pm$ 25,1 (49,2-185)	0,836
	Sol	134,3 $\pm$ 28,9 (46-173)	140,6 $\pm$ 19,5 (66-170)	0,577

RSL: Retinal sinir lifi

Olgularda kemoterapi kesiliminden sonra geçen süre ile sol göz SFRK değerlerinin korelasyonu, Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiş ve Grafik 1’de özetlenmiştir. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı (**p=0,032**) zayıf negatif (-0,369) yönde bir korelasyon olduğu görülmüştür. Sağ gözde ise istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (p>0.05).



Grafik 1: Olgularda Kemoterapi Kesiliminden Sonra Geçen Süre ile Sol Göz SFRK (santral foveal retinal kalınlık) Ortalamalarının Korelasyonu

Olgu ve kontrol grubun OCTA ile YKP vasküler dansitesi ile DKP vasküler dansite yüzdeleri her iki göz ve retinanın kadrantları için (tüm retina, süperior yarı, inferior yarı, fovea, parafovea) ölçülüp Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Bulgular Tablo 4’te verilmiştir.

Tablo 4. Olgu ve Kontrol Gruplarının OCTA Verilerinin Karşılaştırması

		OLGU			KONTROL			P
		Min.	Mak.	$\bar{X} \pm SD$	Min.	Mak.	$\bar{X} \pm SD$	
Yüzeyel kapiller pleksus vasküler dansitesi (%)								
Tüm retina	Sağ	38,8	54,4	$48,3 \pm 3,08$	39,2	52,6	$48,6 \pm 2,5$	0,609
	Sol	32,5	53,1	$46,01 \pm 4,95$	33,7	52,3	$47,7 \pm 3,3$	0,101
Superior	Sağ	38,7	54,0	$48,1 \pm 3,08$	42,4	53,0	$48,8 \pm 2,2$	0,287
	Sol	31,9	53,0	$46,1 \pm 4,91$	32,7	52,1	$47,6 \pm 3,3$	0,245
Inferior	Sağ	38,9	54,8	$48,6 \pm 3,18$	36,0	59,9	$48,9 \pm 3,7$	0,630
	Sol	20,0	53,2	$44,9 \pm 6,66$	34,1	53,2	$47,5 \pm 3,4$	0,122
Fovea	Sağ	6,20	35,6	$22,0 \pm 6,88$	8,20	28,4	$18,4 \pm 5,5$	0,350
	Sol	5,70	55,1	$19,7 \pm 8,73$	7,10	30,4	$19,0 \pm 5,5$	0,950
Parafovea	Sağ	42,3	56,7	$51,3 \pm 3,25$	41,7	56,2	$52,0 \pm 3,1$	0,259
	Sol	0,17	57,4	$47,3 \pm 10,30$	36,3	56,1	$50,6 \pm 4,0$	0,111
Derin kapiller pleksus vasküler dansitesi (%)								
Tüm retina	Sağ	44,5	59,6	$52,5 \pm 3,65$	40,7	59,4	$51,9 \pm 5,1$	1,000
	Sol	34,3	57,0	$50,4 \pm 4,60$	33,8	57,6	$51,9 \pm 4,9$	0,089
Superior	Sağ	45,3	59,7	$52,7 \pm 3,47$	40,1	59,5	$52,1 \pm 5,2$	0,869
	Sol	34,4	57,3	$50,4 \pm 4,71$	32,6	58,6	$51,9 \pm 5,1$	0,127
İnferior	Sağ	42,7	58,4	$52,0 \pm 3,67$	38,9	59,6	$51,7 \pm 5,2$	0,902
	Sol	34,3	57,7	$50,4 \pm 4,67$	35,0	57,8	$51,7 \pm 4,6$	0,054
Fovea	Sağ	17,4	50,0	$35,4 \pm 7,8$	19,6	45,2	$34,3 \pm 6,2$	0,492
	Sol	18,1	49,1	$35,2 \pm 7,02$	23,8	45,4	$35,2 \pm 5,4$	0,931
Parafovea	Sağ	49,4	61,5	$55,4 \pm 2,93$	47,7	61,7	$54,9 \pm 4,4$	0,972
	Sol	38,3	58,4	$53,6 \pm 4,23$	42,4	60,1	$54,6 \pm 4,0$	0,173

Olguların ve kontrol grubunun OCTA verileri karşılaştırıldığında FAZ ortalaması, olgu grubunda sağ ve sol göz için sırası ile $0,282\pm0,097 \text{ mm}^2$, $0,315\pm0,258 \text{ mm}^2$; kontrol grubunda $0,318\pm0,198 \text{ mm}^2$, $0,260\pm0,096 \text{ mm}^2$ olarak görülmüştür. Perimetri ortalaması olgu grubunda sağ ve sol göz için sırası ile $1,99\pm0,51 \text{ mm}$, $2,026\pm0,438 \text{ mm}$; kontrol grubunda $2,17\pm0,68 \text{ mm}$, $1,97\pm0,42 \text{ mm}$, AI ortalaması ise olgu grubunda sağ ve sol göz için sırası ile $1,11\pm0,036$, $1,12\pm0,053$; kontrol grubunda $1,12\pm0,061$, $1,10\pm0,042$ olarak bulunmuştur. FD ortalaması olgu grubunda sağ ve sol göz için sırası ile $53\pm3,0 \text{ (\%)}$, $51,1\pm 4,0 \text{ (\%)}$; kontrol grubunda $52,7\pm5,38 \text{ (\%)}$, $51\pm7,7 \text{ (\%)}$ olarak saptanmıştır. FAZ, perimetri, AI ve FD değerleri analiz edildiğinde olgu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5: Olgu ve Kontrol Grubunun Her İki Göz İçin FAZ, Perimetri, AI ve FD Verilerinin Karşılaştırılması

		OLGU	KONTROL	p
		$\bar{X} \pm SD$ (Min-Max)	$\bar{X} \pm SD$ (Min-Max)	
FAZ (mm ²)	Sağ	0,282 $\pm$ 0,097 (0,105-0,543)	0,318 $\pm$ 0,198 (0,145-1,367)	0,617
	Sol	0,315 $\pm$ 0,258 (0,040-1,693)	0,260 $\pm$ 0,096 (0,007-0,478)	0,364
Perimetri (mm)	Sağ	1,990 $\pm$ 0,510 (0,029-2,99)	2,17 $\pm$ 0,68 (0,776-5,471)	0,411
	Sol	2,026 $\pm$ 0,438 (0,932-2,850)	1,97 $\pm$ 0,42 (0,309-2,607)	0,597
AI	Sağ	1,110 $\pm$ 0,036 (1,06-1,23)	1,120 $\pm$ 0,061 (1,050-1,340)	0,460
	Sol	1,120 $\pm$ 0,053 (1,050-1,31)	1,100 $\pm$ 0,042 (0,010-1,230)	0,252
FD (%)	Sağ	53,0 $\pm$ 3,0 (46,6-60,9)	52,7 $\pm$ 5,38 (28,0-58,4)	0,372
	Sol	51,1 $\pm$ 4,0 (41,6-58,5)	51,0 $\pm$ 7,70 (19,6-61,7)	0,298

FAZ = foveal avüsküler zon, FD = Foveal Damar Dansitesi, AI= A-circulatory inde

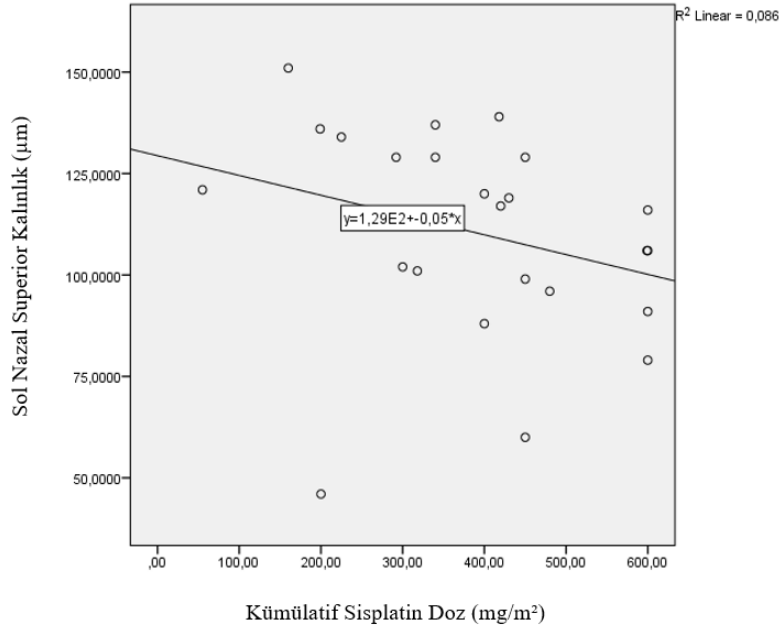
Karboplatin ve sisplatin kümülatif dozları ile OCT verilerinin (santral foveal retinal kalınlık,) korelasyonu Spearman Korelasyon testi ile değerlendirilerek Tablo 6'da özetlenmiştir. Santral foveal retinal kalınlıkta sağ ve sol gözde kümülatif karboplatin dozu ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyonu saptanmamıştır ($p>0.05$). Santral foveal retinal kalınlık sol gözde kümülatif sisplatin dozu ile istatistiksel olarak anlamlı (**P=0,048**) ancak zayıf (-0,458) bir negatif korelasyon olduğu görülmüştür. Sağ gözde ise istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 6. Kümülatif Sisplatin ve Kümülatif Karboplatin Dozları ile OCT Verilerinin Korelasyonu

	Santral Foveal Retinal Kalınlık (µm)			
	Sağ		Sol	
	S	p	S	p
Kümülatif Sisplatin Dozu(mg/m ²)	-0,263	0,276	-0,458	0,049*
Kümülatif Karboplatin Dozu(mg/m ²)	0,600	0,051	-0,261	0,386

Tablo 7. Kümülatif Sisplatin ve Karboplatin Dozları ile RSLK'nin Korelasyonu

RSLK			Sisplatin Kümülatif Dozu (mg/m ²)	Karboplatin Kümülatif Dozu (mg/m ²)
Santral (µm)	Sağ	S	-0,367	0,300
		p	0,122	0,370
	Sol	S	-0,256	0,066
		p	0,290	0,846
Temporal (µm)	Sağ	S	-0,081	0,263
		P	0,743	0,435
	Sol	S	0,182	0,041
		p	0,456	0,905
Temporal Superior (µm)	Sağ	S	-0,184	0,223
		P	0,450	0,509
	Sol	S	0,015	0,023
		P	0,950	0,947
Nazal Superior (µm)	Sağ	S	-0,154	0,428
		P	0,528	0,189
	Sol	S	-0,475	0,164
		P	0,040*	0,629
Nazal (µm)	Sağ	S	-0,375	0,575
		P	0,114	0,064
	Sol	S	-0,101	-0,011
		P	0,681	0,973
Nazal Inferior (µm)	Sağ	S	-0,319	-0,144
		p	0,183	0,673
	Sol	S	-0,437	-0,223
		p	0,061	0,509
Temporal Inferior (µm)	Sağ	S	-0,043	0,386
		P	0,862	0,261
	Sol	S	0,065	0,164
		p	0,792	0,630



Grafik 2. Kümülatif Sisplatin Dozunun Sol Göz Nazal Superior RSLK ile Korelasyon Eğrisi

Kümülatif sisplatin ve karboplatin dozu ile her iki gözün santral, temporal, temporal superior, nazal superior, nazal, nazal inferior, temporal inferior RSLK değerlerinin birbiri ile korelasyonu, Spearman Korelasyon testi ile değerlendirilerek Tablo 7’de özetlenmiştir. Kümülatif karboplatin dozu ile sağ ve sol gözün hiçbir kadrının RSLK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p > 0.05$). Kümülatif sisplatin dozu, nazal superior RSLK ile istatistiksel olarak anlamlı ($P = 0,040$) ancak zayıf ($-0,475$) negatif bir korelasyon göstermektedir (Grafik 2). Kümülatif sisplatin dozunun diğer kadrnlardaki RSLK ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyonu saptanmamıştır ($p > 0.05$).

5.TARTIŞMA

Platin bileşikleri, nöroblastom, germ hücreli tümörler, osteosarkom, retinoblastom, hepatoblastom, beyin tümörleri (düşük dereceli gliomalar ve medulloblastoma/PNET), yumuşak doku tümörleri ve dirençli lenfomalar gibi pediatrik tümörlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Sisplatin ile karboplatin, benzer bir farmakokinetik profile ve etki mekanizmasına sahiptir, ancak kimyasal yapılarındaki farklılıklar, farklı antitümör aktivitelerden ve toksisitelerden sorumludur (30). Platin bileşikleri, ototoksisite, nörotoksisite, nefrotoksisite, miyelotoksisite ve bulantı kusma dahil olmak üzere çok sayıda toksik etkiye sahiptir (33).

Kan-retina bariyerinin varlığına rağmen, retina, disfonksiyona ve dejenerasyona yol açan sistemik ilaçların toksik etkilerine karşı savunmasızdır (20). Platin bileşiklerine bağlı görme ile ilgili yan etkiler nadir olup genellikle erişkin hastalarda bildirilmiştir (3-5, 129). Çocuklarda ise çok daha nadir olduğu bilinmektedir (2). Oküler toksisite, sisplatine bağlı olarak karboplatinden daha sık rapor edilmiştir. Bazı hayvan çalışmalarında intravitreal karboplatin sonrası elektroretinogram dalgalarında azalma olduğu görülmüştür (86, 130).

Bu çalışmada, GÜTF Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda malign tümör tanısı alarak sisplatin ve/veya karboplatin ile tedavi edilerek remisyonda ya da kür olarak değerlendirilen 36 çocuk hasta ele alınmıştır. Bu hastaların, geç yan etkiler açısından

takibinde yapılan göz muayene verilerinin sonuçları 36 sağlıklı çocuk ile karşılaştırılmıştır. Hastaların görme keskinliği, kırma kusurları, renkli görme, OCT ve OCTA verileri kontrol grubunu oluşturan çocuklar ile karşılaştırılarak analiz edilmiştir. Hastaların aldıkları sisplatin ve karboplatinin kümülatif dozlarına göre OCT verileri değerlendirilmiştir.

G. Wilding ve arkadaşları tarafından 1985 yılında yapılan bir çalışmada görme yakınmaları giderek artan, dirençli ya da yakın zamanda over kanseri tanısı almış 13 erişkin kadın hasta olası sisplatin kaynaklı oküler toksisite açısından değerlendirilmiştir. Tüm hastalara iki ila dört döngü boyunca yüksek doz sisplatin (bir kürde 40 mg/m²/gün, 5 gün) verilmiş olup; 8 hastada (%62) bulanık görme gelişmiş ve 3 hastada (%23) ek olarak renk algısı bozulmuştur. Koni disfonksiyonu şeklindeki retina toksisitesi, 11 hastada ERG ve renkli görme testi ile belgelenmiştir (66). Bizim çalışmamızda ise olgularımızın hiç birinde semptom saptanmadı. Ortalama sisplatin kümülatif dozu 388 ±152 (55-600) mg/m² olarak hesaplanmış olup, bu çalışmaya göre daha düşük olduğu görülmüştür.

Karaceni ve arkadaşları tarafından 2009 yılında yayınlanmış olan olgu sunumunda, 52 yaşında, over kanseri nedeni ile takipli bir hastaya kümülatif 640mg/m² sisplatin uygulanması sonrası periferik nöropati görülmüş olup hastanın semptomundan dolayı sisplatin tedavisi sonlandırılarak karboplatin tedavisine başlanmıştır. Toplam 1500 mg/m² karboplatin tedavisi sonrası hastada optik nörit

geliştiği görölmüştür. Optik nöritin karboplatin, sisplatin ya da her iki tedavinin ortak sonucu olabileceği düşünölmüş; ancak intraarteriyal uygulama ile sisplatinin gecikmiş optik nörit etkisi başka çalışmalar ile gösterildiğinden, sisplatinden kaynaklanma olasılığının daha fazla olduğu düşünölmüştür (71). Bizim çalışmamızda, ortalama sisplatin dozu 388 ± 152 (55-600) mg/m²; ortalama karboplatin dozu 2738 ± 2407 (600-8525) mg/m² olup, çalışmamıza dahil olan hastaların hiçbirinde optik nörit bulgusuna rastlanmamıştır.

Hilliard ve arkadaşları tarafından 1997 yılında yayınlanan olgu sunumunda, 4 yaşındaki germ hücreli tümörü olan bir kız hastada, kümülatif 1200 mg/m² sisplatin tedavisinin bitiminden 12 gün sonra, olguda görme bulanıklığı ve derinlik algısında bozulma saptanmıştır. Hastanın tedavi öncesi, kemoterapi süresince ve son tedavisi sırasında serum kreatinin seviyesi normal bulunmuştur. Görme yakınmaları başladığında ise serum kreatinin düzeyi 3 mg/dl olarak ölçölmüştür. Hastanın görme bozukluğu gelişmesinden sonra yapılan göz muayenesinde, retinada granüler pigmentasyon saptanmıştır. Görme bozukluğunun başlangıcından bir ay sonra uygulanan ERG’de belirgin bir bozukluk saptanmamakla birlikte, görsel uyarılmış yanıt (VEP)’de latenste uzama ve ani uyaranlara yanıtta azalma görölmüştür. Bir yıl sonra tekrarlanan muayenesinde önceki muayenesinden farklı bir bulgu saptanmamıştır (2). İkinci olgu 7 yaşında hepatoblastomlu kız hasta olup, tedavi öncesi tüm böbrek fonksiyonları normal bulunmuş (serum kreatinin düzeyi 0.4 mg/dl). Olgu, karboplatin, vinkristin ve 5-florourasil tedavisine cevap vermeyince,

tedavisi yüksek doz sisplatin (40 mg/m²/gün-5gün) ve etoposid (100mg/m²/gün-5gün) ile değiştirilmiştir. Dört kür tedavi sonrası hastanın (kümülatif 800mg/m²-sisplatin) serum kreatinin düzeyi 0.4 mg/dl den 0.8 mg/dl'ye yükselmiştir. Tedaviden bir hafta sonra bulanık görme ve kırmızı objeleri mavi görme yakınmaları başlamıştır. Göz muayenesinde, görme keskinliği 20/600 saptanmış olup, retinal incelemesinde optik disk soluk ve periferal granular pigmentasyon olduğu görülmüştür. Diğer hastada olduğu gibi ERG'de belirgin bulgu saptanmazken, VEP'de ani uyarana yanıtında gecikmeler olduğu görülmüştür. İki hafta sonra yapılan kontrol muayenesinde düzelme izlenmemiştir. Yine ikinci hafta içinde yapılan genel değerlendirmesinde, olgunun serum kreatinin değerinin 5.6mg/dl'ye kadar yükseldiği görülmüş; görme bulgularında da düzelme saptanmayan hasta progresif hastalıkla kaybedilmiştir. Renal klerensin, sisplatin eliminasyonunda önemli bir yeri olduğundan, yazarlar, retinal toksisitenin, bağlı olmayan platinin azalmış renal klerensine bağlı olduğunu düşünmüşlerdir. Serum BUN ve kreatinin düzeyinin ve kreatinin klerensinin değişmesinden önce, platin atılımında belirgin azalma olabileceği düşünülmüştür. İki hastada da bulanık görme ve renkli görme defektleri saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki olgularda görme yakınması olmayıp tüm hastaların ön ve arka segment muayeneleri sağlıklı izlenmiştir. Ayrıca kreatinin klerensleri dahil tüm böbrek fonksiyon testleri normaldi. Sisplatine bağlı oftalmolojik toksisite daha çok erişkin hastalarda tanımlanmıştır. Bu da muhtemelen erişkin hastalarda anormal böbrek fonksiyonlarının daha sık oluşuna ve kullanılan kümülatif

sisplatin dozlarının daha yüksek olmasına bağlıdır. Wilding ve arkadaşlarının çalışmasında özellikle 600 mg/m² üzerinde sispaltin almış olan erişkin hastalarda, retinal toksisite daha sık saptanmış olup, bizim 600 mg/m² değeri ve üstünde sispaltin alan sadece 4 olgumuz olup onlarda da retinal toksisite gözlenmemiştir (2).

Dulz ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yapılmış olan çalışmada, erişkin germ hücreli karsinom ile takipli olup sispaltin alan 14 hastada, renkli görme değerlendirilmiş; 6 hastanın dokuz gözü test sonucu patolojik olarak bulunmuştur (63). Bizim çalışmamızdaki tüm hastaların renkli görmesi normal olarak bulunmuştur.

Literatürde, sispaltin ve karboplatinin farklı uygulanma yolları ile meydana gelen retina ve göz yan etkilerinin bildirildiği olgu raporları mevcuttur. Glioblastoma multiforme tanılı 52 yaşında bir erkek hastaya, sol karotid arterden, intraarteryel olarak etoposid fosfat ve karboplatin uygulaması yapılmış; 7 saat içinde ipsilateral gözde, uveal efüzyona sekonder olarak gelişen, açk kapanması glokomu gelişmiştir. Dört gün sonra, şiddetli orbital inflamasyon, proptozis, optik nöropati ve total oftalmopleji geliştiği saptanmıştır (5). Watanabe ve arkadaşlarının 2002 yılında yapmış olduğu bir hayvan çalışmasında, karboplatinin tek taraflı intraarteriyel uygulamasını takiben, 6 yetişkin erkek beyaz tavşanda, şiddetli, tek taraflı ya da iki taraflı perioküler ödem meydana geldiği gösterilmiştir (68). Lemaitre ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yapılan hayvan çalışmasında, intravitreal yolla uygulanan karboplatin sonrası oküler toksisite geliştiği gösterilmiştir (86). Literatürdeki bu

alışmalar ışığında, intravitreal, intraarteriyel, intrakarotid, uygulamalarda akut ve ağır retinal toksisite geliştiği görölmüş olup, bizim çalışmamızdaki hastalarda sadece intravenöz yolla platin bazlı kemoterapi uygulanmıştır.

Kırma kusurları, dünya çapında görme bozukluğunun önde gelen nedenlerinden biridir (131). Orta doğu bölgesindeki kırma kusurları yaygınlığını belirleyen bir çalışmada ≤ 15 yaştaki kişilerde, miyop, hipermetrop ve astigmatizm prevalansı sırası ile, %4, %8, %15 olarak bildirilmiştir (132). Türkiye’de çocuklarda yapılan geniş çaplı bir çalışmada prevalansı sırası ile %6, %0.6, %7.7 olarak saptanmıştır (133). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol gurupları arasında kırma kusurları açısından anlamlı bir fark olmadığı görölmüştür ($p > 0.05$).

Türkiye’de yapılan bir çalışmada 6 ay - 10 yıl yaşları arasında görme keskinliği değerlendirilebilen 64 çocuk olgunun en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalaması 0,9 olarak gösterilmiştir (134). Sisplatin ile tedavi edilen 14 erişkin hastanın görme keskinliği bizim çalışmamızda olduğu gibi Snellen tablosu ile değerlendirilmiş olup, hastaların görme keskinliğinin 1,0 olduğu görölmüştür (63). Çalışmamızdaki görme keskinliği olgu grubunda ortalama 0,9 olup kontrol grubu ile farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). Bu sonuçlar hastalarımızda kullandığımız platin bazlı kemoterapi dozları ile görme keskinliğinde azalma gelişmediğini göstermektedir.

OCT'nin retina hastalıklarının tanı ve takibinde kullanımının yaygınlaşmasıyla, retina hastalıkları ile ilişkili yeni patolojiler tanımlanmış ve bu patolojilerin görme ile ilişkisi irdelenmeye başlanmıştır. Glokomda en erken olarak saptanan klinik bulgu sinir lifi tabakasındaki incelmelerdir. Bu tabakanın kalınlığının objektif ve duyarlı bir şekilde ölçülmesine olanak tanıyan OCT cihazı glokomun tanı ve tedavisinde çok değerlidir. Ancak OCT cihazında erişkinlerde sinir lifi kalınlığına ilişkin RSLK değerleri ile ilgili referans aralıkları bildirilmesine karşın 18 yaş altındaki bireyler ile ilgili benzer bir referans aralığı yoktur (135). RSLK değerinin sağlıklı yetişkinlerde ortalama 95 μm ile 118 μm arasında olduğu ve yaşla birlikte, özellikle 40 yaşından sonra, azalma gösterdiği bilinmektedir (136).

Pehlivanoğlu ve arkadaşlarının 2010 yılında çocuklarda yaptıkları bir çalışmada, RSLK ölçümlerinin erişkin değerlerinin dağılımına benzediği görülmüştür. Ortalama RSLK değeri yaş ortalaması 10,7 olan çocuklarda sağ göz için 105.6 ± 9.6 (72.22-129.25) μm , sol göz için ise 104.4 ± 9.8 (78.97-127.34) μm olarak ölçülmüştür. Sinir lifi dağılımı incelendiğinde kalınlık değerlerinin en yüksek bulunduğu bölgenin alt ve üst kadrantlar olduğu; nazal ve temporal kadrantların ise belirgin olarak daha ince olduğu saptanmıştır (135). Bizim çalışmamızda da literatüre uyumlu olarak hem olgu hem de kontrol gruplarında RSLK'nin nazal kadrant ve temporal kadranda ince olduğunu gözlemlenmiştir.

Birkaç çalışmada çocuk hastalarda yaş ile RSLK arasında negatif anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (136-138). Bu çalışmaların tersine bir çalışmada,

RSLK'nin adölesan bireylerde çocuklara nazaran daha fazla olduğu saptanmıştır (139). Literatürde ayrıca RSLK ve yaş arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmeyen çalışmalara da rastlanmıştır (140). Bizim çalışmamızda da olgu ve kontrol grubunda yaş ile RSLK arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Yanni ve arkadaşlarının 2013 yılında yapmış olduğu, maküla kalınlığının ve RSLK referans aralıklarının değerlendirildiği çocuklarda yapılan çalışmada, makülanın SFRK ortalaması $271,2(2) \mu\text{m}$ olarak değerlendirilmiş olup; bizim çalışmamızda olgu ve kontrol grubunun SFRK ortalaması sırası ile sağ göz için $260,3 \pm 13,6 \mu\text{m}$, $265 \pm 22,7 \mu\text{m}$ sol göz için $263,9 \pm 20,9 \mu\text{m}$, $262,0 \pm 20,1 \mu\text{m}$ bulunmuştur (141). Olgularımız ve kontrol grubunun SFRK değerleri arasında istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Yine aynı çalışmada, RSLK'nin kadranslarının referans değerleri; G $107,6(1,2) \mu\text{m}$, T $76,5 (1,9) \mu\text{m}$, TS $145,1(2,2) \mu\text{m}$, TI $147(2,1) \mu\text{m}$, N $84,5(1,9) \mu\text{m}$, NS $116,2(2,8) \mu\text{m}$, NI $125,4(3) \mu\text{m}$ olarak bildirilmiştir (141). Bizim çalışmamızda ise olgularda sağ göz için; G $97,5 \pm 16,9 \mu\text{m}$, T $72 \pm 13,5 \mu\text{m}$, TS $137,1 \pm 23,2 \mu\text{m}$, TI $141 \pm 24,3 \mu\text{m}$, N $79,2,5 \pm 23,2 \mu\text{m}$, NS $101,5 \pm 26,7 \mu\text{m}$, NI $103,4 \pm 27,2 \mu\text{m}$ olarak, sol göz için; G $92 \pm 19,1 \mu\text{m}$, T $73 \pm 34,8 \mu\text{m}$, TS $128,6 \pm 28,3 \mu\text{m}$, TI $134,3 \pm 28,9 \mu\text{m}$, N $67,7 \pm 19,7 \mu\text{m}$, NS $109,3 \pm 27,4 \mu\text{m}$, NI $98,0 \pm 26,2 \mu\text{m}$ olarak saptanmıştır. Çalışmamızda olgu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında 7 segment RSLK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Kwan ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınlamış olduğu olgu raporunda, germ hücreli testis tümörü tanılı bir erişkin hastada, 3 kür BEP (bleomisin, etoposid, sisplatin-20mg/m²/gün) tedavisini tamamladıktan on hafta sonra görme kaybı gelişmiş olup, floresein anjiyografide bilateral retinal iskemi ve sol retinal neovaskülarizasyon saptanmıştır (64). Retinal toksisitenin değerlendirildiği Dulz ve arkadaşlarının 14 erişkin hastada yaptıkları çalışmada, kemoterapi kesildikten sonra en kısa 6 ay, en uzun 61.5 ay sonra yapılan göz muayenesinden elde edilen verilere göre ortalama RSLK değerleri ile kemoterapinin kesilmesinden sonra geçen sürenin korelasyonu değerlendirilmiştir ve önemli bir korelasyon saptanmamıştır ($p=0.101, s = 0,16$) (63). Çalışmamızdaki hastaların hiçbirinde akut görme sorunu nedeni ile hastane başvurusu mevcut olmayıp kemoterapinin kesilmesinden itibaren geçen en kısa süre 11 ay en uzun süre 150 ay olarak görülmüştür. Sol göz ortalama SFRK ile kemoterapinin kesilmesinden itibaren geçen sürenin negatif yönde korele olduğu görülmüştür ($p=0,032, s= -0,369$). Sağ gözde ise anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$). Bu bulgular çelişkili olmakla beraber platin bazlı kemoterapilerden sonra geçen süre uzadıkça retinal kalınlık değerlerinde azalma olabileceğini ve hastaların görme fonksiyonları açısından yaşam boyu izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

OCTA kullanılarak, yüzeysel ve derin katmanlardaki retinal kan akımı, boya enjeksiyonu olmadan, hızlı, invaziv olmayan bir şekilde gösterilebilmektedir (142). OCTA, her katmandaki kan akışının katmana özgü gözlemlenmesi avantajına sahiptir (143). Yayımlanmış çalışmalar, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, diyabetik retinopati,

arter ve ven tıkanıklıkları ve glokom gibi yaygın oftalmolojik hastalıkların değerlendirilmesinde OCTA'nın potansiyel etkinliğine işaret etmektedir. OCTA, hem yapısal hem de kan akışı bilgilerini birlikte gösterme yeteneğinin yanı sıra patolojiyi spesifik olarak lokalize etmeyi sağlamaktadır (144).

Zhang ve arkadaşlarının 2017 yılında yapmış oldukları bir çalışmada, 8-16 yaş aralığında 75 sağlıklı çocuğa OCTA uygulanmış ve sonuçları kaydedilmiştir.

Yaş ortalaması 11.51 ± 1.91 olan örneklemin YKP ve DKP vasküler dansite (%) tüm alan değerleri sırasıyla 54.29 ± 2.25 ve 60.19 ± 1.76 ; YKP ve DKP vasküler dansite (%) fovea değerleri sırasıyla 31.24 ± 5.82 ve 27.21 ± 6.32 ; YKP ve DKP vasküler dansite (%) parafovea değerleri sırasıyla 56.61 ± 2.60 ve 63.66 ± 1.72 ; YKP ve DKP vasküler dansite (%) superior değerleri sırasıyla 57.60 ± 2.93 ve 65.01 ± 2.03 ; YKP ve DKP vasküle dansite (%) inferior değerleri ise sırasıyla 57.22 ± 3.14 ve 64.06 ± 2.09 olarak gösterilmiştir (145). Sioufi ve arkadaşlarının 2019 yılında çocuklarla yapmış oldukları bir çalışmada, daha önce retinoblastom tanısıyla intravenöz kemoterapi uygulanmış ve remisyonda izlenen 6-18 yaş aralığında olan 10 izlem hastası, aktif retinoblastom ile takip edilmekte olan 10 hasta ve yaş grubu uyumlu, hastalığı olmayan 10 kontrol hastası değerlendirilmiştir. Tüm gruptaki her bir hastanın yalnız bir gözü ile ilgili veriler dökümante edilmiştir. Retinoblastom hastalarından intravenöz kemoterapiye ek tedavi alan (radyoterapi, intraarteriyel, intravitreal) hastalar çalışmadan dışlanmıştır. İzlem hastalarının oluşturduğu gruptan 9 hasta, tümörlü hastaların oluşturduğu gruptan 10 hasta, altı siklus intravenöz

kemoterapi almış olup, her bir siklustaki kümülatif karboplatin dozu 560 mg/m^2 (6 kürde toplam 3360 mg/m^2) olarak belirtilmiştir. Hastaların Snellen tablosu ile görme keskinlikleri, OCT-EDI, OCTA ile retinal değerlendirmeleri yapılmıştır. Görme keskinliği ve OCT verilerinde (santral makular kalınlık ve santral foveal koroid kalınlık) gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir. OCTA verilerinde, FAZ alanında ve tüm alanın YKP'sinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmezken; tüm alan DKP ölçümlerinde izlemdeki hastaları oluşturan grup ile kontrol grubu arasında ($p=0.026$) ve tümörü olan hastalardan oluşan grup ile kontrol grubu arasında ($p=0.028$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Yazarlar bu durumu, görme keskinliğinde azalma olmaksızın DKP'de görülen bu değişikliğin, DKP'nin retinada endotelial hasara en yatkın bölge olması, dolayısı ile kemoterapi ile meydana gelen retinal toksisitenin subklinik dönemde yalnızca OCTA ile ortaya konulabileceği şeklinde yorumlamışlardır (146). Bizim çalışmamızda, yalnızca remisyonda izlenen hastalar ile tamamen sağlıklı hastalardan oluşan kontrol grubunun her iki gözü değerlendirmeye alınmış olup, sağ göz olgu grubu için YKP ve DKP vasküler dansite (%) tüm alan değerleri sırasıyla $48,3 \pm 3,08$, $52,5,01 \pm 3,65$; sol göz için $46,01 \pm 4,95$, $50,4 \pm 4,60$ 'dır. Kontrol grubu için YKP ve DKP vasküler dansite (%) tüm alan değerleri sırasıyla sağ göz için $48,6 \pm 2,5$, $51,9 \pm 5,1$ sol göz için $47,7 \pm 3,3$, $51,9 \pm 4,9$ olarak saptanmıştır. Olgu ve kontrol gruplarının OCTA verilerinde (tüm alan, superior, inferior, fovea, parafovea) istatistiksel olarak anlamlı farklılık

saptanmamıştır ($p>0.05$). Çelişkili sonuçlar olgu sayılarının ve kullanılan platin bazlı kemoterapi dozlarının farklılığına bağlı olabilir.

Son zamanlarda, OCTA, özellikle FAZ içinde retinal mikrovaskülariteyi göstermek için kullanılmaktadır. FAZ, merkezi makulada kılcıl damar içermeyen bir alandır ve insan retinasının en yüksek koni fotoreseptör yoğunluğuna sahip ve oksijen tüketimi bölgesine yakın olan özel bir bölgesidir. FAZ alanında varyasyonlar görülebilmektedir. FAZ, görme işlevi ile ilişkilidir ve çeşitli retina hastalıklarında hem tanısallık hem de prognostik değeri olduğu gösterilmiştir (147).

Can ve arkadaşlarının 2020 yılında yapmış olduğu bir çalışmada, 12.6 ± 2.9 yaş ortalaması olan sağlıklı çocuklarda, tüm retina FAZ değeri $0.26 \pm 0.09 \text{ mm}^2$ olarak görülmüştür (148). Diyabetik hastalarda yapılan bazı çalışmalarda, diyabetik retinopatide FAZ alanının büyüdüğünü gösterilmiştir (149-151). Bizim çalışmamızdaki ortalama FAZ değeri, olgularımızda sağ göz için $0.282 \pm 0.097 \text{ mm}^2$, sol göz için $0.315 \pm 0.258 \text{ mm}^2$ olup, yapılan çalışmalar ile benzer değerlerde olduğu görülmüştür. Çalışmamızda, hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

OCTA'nın yeni sürümündeki FAZ ölçekleme uygulaması, FD'nin ayrı olarak ölçülmesine imkan vermektedir. FD, makula perfüzyonu hakkında bilgi veren bir parametre olup FAZ'a 300 mikron mesafedeki vasküler yoğunluk olduğu için FAZ alanının genişlemesinden etkilenmemektedir (152). Ragkousis ve arkadaşlarının 2020 yılında, erişkin prelinik diyabetik hastalarda yapmış olduğu çalışmada, kontrol

grubuna göre FD damar yoğunluğunun azaldığı saptanmıştır. Klinik öncesi mikrovasküler değişiklikleri saptayarak diyabetik retinopati tarama aracı olarak hizmet edebileceği gösterilmiştir (153). Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında FD değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Bu da olgu sayımız az da olsa platin bazlı kemoterapilerin FD değerlerini belirgin etkilemediğini göstermektedir.

OCTA, en merkezdeki kılcal damarlar boyunca FAZ'ın sınırını otomatik olarak çizerek, bu bölgenin alanı ve çevresinin hesaplanmasını sağlar. AI'nın hesaplanmasında kullanılan denklem = hesaplanan çevre/eşit alanın standart dairesel çevresidir. Şekil daha yuvarlak hale geldikçe AI değeri azalmaktadır (154). Bresnick ve arkadaşları diyabetik retinopatide FAZ'ın çeşitli karakteristiklerini göstermişlerdir; bunlardan biri de FAZ sınırlarında düzensizlik ve kıvrımlı kapiller görünümüdür. Ayrıca bu değişiklikler, hastalığın kötüleşmesi ile daha belirgin hale gelmektedir. Çok sayıda kalitatif çalışma olmasına rağmen FAZ sınırlarının düzensizliğiyle ilgili kantitatif veri çok sınırlıdır. Düzenli sınırları olan sirküler yapıdaki bir FAZ için AI değeri 1'dir; şekli bozuldukça ve sirküleritesini kaybettikçe bu değer artmaktadır (155). Ersöz ve arkadaşları tarafından 2020 yılında erişkin maküler telenjektazi tip 2 hastaları ile kontrol grubu karşılaştırılmış, AI ortanca değerleri sırası ile 1,15, 1,10 olarak görülmüş; istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklılık gösterdiği saptanmıştır ($p=0,003$). AI'daki artış, hastalığın şiddeti ile doğru orantılı olarak görülmüştür (156). Bizim çalışmamızda olgularımızda ortalama AI değeri, sağ gözde 1.11, sol gözde

1.12, kontrol grubunda sağ gözde 1.12, sol gözde 1.10 olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak olgularla kontrol grubu arasında her iki gözde de fark saptanmamıştır ($p>0.05$, $p>0.05$).

Faz alanı çevresi (perimetri) değeri ile ilgili çalışmalar literatürde çok sınırlı sayıdadır. Ersöz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, erişkin hasta grubunda 1.94 mm kontrol grubunda 2.0 mm olarak ölçülmüştür (156). Bizim çalışmamızda olgu ve kontrol grubunda sırası ile sağ göz için; $1,99\pm0,51$ mm, $2,17\pm0,68$ mm sol göz için; $2,02\pm0,43$ mm, $1,97\pm0,42$ mm olarak saptanmış olup istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol grupları arasında OCTA verileri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmaması kullandığımız dozlardaki platin bazlı kemoterapi ajanlarının retinanın yüzeyel ve derin vasküler yapılarına belirgin bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Birçok çalışma, glokom ve optik nörit gibi optik siniri ilgilendiren durumların erken teşhisi ve tedavisi için RSLK tayininin önemini bildirmiştir (157). OCT, herhangi bir görme alanı kusuru ortaya çıkmadan önce RSLK'deki değişiklikleri ortaya koyabilmektedir. Siplatin ile tedavi sonrası RSLK'nin azaldığını bildirilen çalışmalar mevcuttur (63, 87). Karboplatin ile tedavi sonrası literatürde daha çok olgu bazında bildirilen, görme ile ilgili semptomlar olduğu görülmüş, ancak RSLK'de azalma yaptığına dair herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Dulz ve arkadaşlarının

2017 yılında yaptığı çalışmada sisplatin ile tedavi edilen germ hücreli kanser ile takipli 14 erkek hastanın 28 gözü değerlendirilmiş olup, 14 hastanın 11'i (%79) ve 28 gözün 21'i (%75) 7 segmentin bir ya da daha fazlasında RSLK'nin azaldığını göstermiştir. İki hasta dışında, diğer tüm anormal RSLK ölçümleri alt ve temporal kadranda sunulmuştur. Ortalama RSLK ile kemoterapi sırasında alınan kümülatif sisplatin dozu arasında erişkin hastalarda istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ($p=0.004$). Çalışmamızda, bu çalışmaya benzer şekilde, sol gözde kümülatif sisplatin dozu arttıkça, 7 segmentten sadece birinde (nazal superior kadranda) RSLK'nin azaldığı görülmüştür ($p=0,040$ $s= -0,475$). Karboplatin kümülatif dozu ile RSLK arasında ise korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$).

Ayrıca kümülatif sisplatin dozu arttıkça SFRK değerinin de azaldığı görülmüştür ($p=0,049$, $s= -0,458$). Yang ve arkadaşları tarafından yürütülen deneysel çalışmalarda, sisplatin bazlı kemoterapinin retina yapıları üzerindeki potansiyel toksik etkisini belirtilmiştir (158). Bakbak ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı çalışmada sisplatin ve paklitaksel ile tedavi edilen akciğer kanserli hastalarda, başlangıç muayenesi sırasında ortalama RSLK ölçümü $103.73 \mu\text{m}$ (97–111) iken, tedavinin kesilmesinden üç ay sonra $97.4 \mu\text{m}$ 'ye (91–102) düştüğü gösterilmiştir ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0.032$) (87). Bizim çalışmamızda tedavi başlamadan önceki RSLK değerleri bilinmediğinden tedavi öncesi ve sonrası RSLK değerleri karşılaştırılamamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda platin grubu ilaçların önemli yan etkilerinden olan retinal toksisitesinin n görülebilmesi ve ocuk onkoloji hastalarında retina toksisitesinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bulgularımız kullandığımız platin bazlı kemoterapi dozları ile hastalarımızda belirgin oküler toksisitenin oluşmadığını göstermektedir. Ancak kümülatif olarak artan sisplatin dozları ile sol göz ortalama SFRK değerinde ve sol göz tek segmentte saptanan RSLK’da istatistiksel olarak azalma saptanması özellikle yüksek doz platin bazlı kemoterapi alan hastalarda dikkatli olunması gerektiğini ve bu hastaların uzun dönem oküler toksisite yönünden izlenmesinin önem taşıdığını göstermektedir. Çalışmamız ocuk onkoloji hastalarında OCT ve OCTA’yı birlikte değerlendiren nadir çalışmalardandır. Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı özelliği az sayıda hasta ile çalışılmış olmasıdır. Elde edilen sonuçların geniş örneklem boyutlarındaki çalışmalarla desteklenmeye ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

6.SONUÇLAR ve ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

Bu çalışmada Gazi Üniveristesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda sisplatin ya da karboplatin ile tedavi edilen ve remisyonda ya da kür olarak değerlendirilen hastalarda retinal toksisite bulguları saptanarak bu iki grup ilacın retinal toksisite durumları belirlenmiştir. Ayrıca, retinal toksisite riskini artırdığı düşünülen klinik faktörler hem sağlıklı hem hasta grupta değerlendirilerek, hastaların aldığı kümülatif dozların retinal toksisite ile olan ilişkisi incelenmiştir.

1. Çalışmaya remisyonda ya da kür olan, sisplatin ve/veya karboplatin ile tedavi edilmiş ve böbrek fonksiyon testleri normal olan 36 hasta, bilinen akut ya da kronik hastalığı olmayan 36 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir.
2. Hasta grubun 70 gözü, sağlıklı grubun 72 gözü çalışmaya alınmıştır.
3. Hastaların 22' si (%61,1) kız, 14' ü (%38,9) erkektir. Hastaların yaş ortancası 12,5 yaş olarak saptanmıştır. Kontrol grubundaki bireylerin ise 26'sı (%72,2) kız, 10'u (%27,8) erkeklerden oluşmaktadır. Yaş ortancası ise 10 yaş olarak hesaplanmıştır. İki grubun yaş ve cinsiyet dağılımları benzerdir.
4. 36 hastanın 12' sinin (%33,3) yalnızca karboplatin, 19' unun (%52,3) yalnızca sisplatin, 5'inin ise (%13,9) hem karboplatin hem de sisplatin aldığı görülmüştür.

5. Sisplatin alan hastalarda ortalama kümülatif doz 388 ± 152 (55-600) mg/m², karboplatin alan hastalarda ortalama kümülatif doz 2738 ± 2407 (600-8525) mg/m² olarak görülmüştür. Sisplatin + karboplatin alan hastalarda ortalama kümülatif sisplatin dozu 214 ± 137 mg/m² ortalama kümülatif karboplatin dozu $1572,4 \pm 753,5$ mg/m² olarak bulunmuştur.
6. Hasta ve kontrol grubunun görme keskinliği, kırma kusuru, renkli görme verileri değerlendirilmiş, istatistiksel olarak herhangi bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).
7. OCT ile elde edilen SFRK, RSLK verilerinde hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).
8. Sol göz ortalama SFRK değerleri ile platin bazlı kemoterapinin kesilmesinden itibaren geçen sürenin negatif yönde korele olduğu görülmüştür ($p=0,032, s=-0,369$). Bu bulgu platin bazlı kemoterapilerden sonra geçen süre uzadıkça retinal kalınlık değerlerinde azalma olabileceğini ve hastaların görme fonksiyonları açısından yaşam boyu izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir.
9. Yalnızca platin bazlı kemoterapi olarak sisplatin kullanan hastaların (19 olgu) kümülatif sisplatin dozları ile sol göz ortalama SFRK değerinde ve sol göz tek segmentte saptanan RSLK’de istatistiksel olarak azalma saptanması ($p=0,049, S=-0,458$) özellikle yüksek doz sisplatin alan hastalarda dikkatli olunması

gerektiğini ve bu hastaların uzun dönem oküler toksisite yönünden izlenmesinin önem taşıdığını göstermektedir.

10. Sadece platin bazlı kemoterapi olarak karboplatin kullanan hastalarda (12 olgu) kümülatif olarak artan karboplatin dozu ile SFRK değerinde ve 7 segmentli RSLK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Karboplatinin retinal toksisite yönünde sisplatine göre daha az etkisi olabileceği yorumuna varılmıştır.
11. Sisplatin +karboplatin kullanan hasta sayımız sadece 5 olduğundan anlamlı olmayacağı düşünüldüğünden kümülatif doz ile korelasyon analizi yapılmamıştır.
12. OCTA tarafından elde edilen; tüm retina, superior yarı, inferior yarı, fovea ve parafovea YKP ve DKP dansitesi ölçümlerinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0.05$). FAZ, perimetri, AI, FD, hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

6.2. Öneriler

Platin grubu alan hastalarda, erken retinal toksisitenin tanınabilmesi için tedavi öncesinde, esnasında ve sonrasında, belirli aralıklarla göz muayenelerinin yapılması önerilmektedir. Bu muayeneler sırasında erken dönem değişiklikleri saptayabilmek için OCT ve OCTA tetkiklerinin yapılması önem taşımaktadır.

Özellikle yüksek doz platin grubu ilaç tedavisi alan hastalarda retinal toksisitenin daha sık gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

Retinal toksisitenin hem klinisyen hem de hastanın kendisi tarafından tespit edilmesi oldukça güçtür. Onkolog ve oftalmologların retinal toksisiteyi erken tanınması ve mümkünse tedavi edebilmesi için farkındalığın artması gerekmektedir.

7.KAYNAKLAR

1. Haugnes HS, Bosl GJ, Boer H, Gietema JA, Brydoy M, Oldenburg J, et al. Long-term and late effects of germ cell testicular cancer treatment and implications for follow-up. *J Clin Oncol*. 2012;30(30):3752-63.
2. Hilliard LM, Berkow RL, Watterson J, Ballard EA, Balzer GK, Moertel CL. Retinal toxicity associated with cisplatin and etoposide in pediatric patients. *Medical and Pediatric Oncology: The Official Journal of SIOP—International Society of Pediatric Oncology (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique)*. 1997;28(4):310-3.
3. Kupersmith M, Frohman L, Choi I, Foo S, Hiesinger E, Berenstein A, et al. Visual system toxicity following intra-arterial chemotherapy. *Neurology*. 1988;38(2):284-.
4. Johnson D, Cagnoni P, Schossau T, Stemmer S, Grayeb D, Baron A, et al. Optic disc and retinal microvasculopathy after high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic progenitor cell support. *Bone marrow transplantation*. 1999;24(7):785-92.
5. Lauer AK, Wobig JL, Shults WT, Neuwelt EA, Wilson MW. Severe ocular and orbital toxicity after intracarotid etoposide phosphate and carboplatin therapy. *American journal of ophthalmology*. 1999;127(2):230-3.

6. Ries LA, Harkins D, Krapcho M, Mariotto A, Miller B, Feuer EJ, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2003. 2006.
7. Kutluk MT, Yeşilipek A. Pediatric cancer registry in Turkey 2009-2020 (TPOG & TPHD). Wolters Kluwer Health; 2021.
8. Castel V, Berlanga P. Ototoxicity: a worrying problem for survivors of high-risk neuroblastoma. *Translational Cancer Research*. 2014;3(6):521-4.
9. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
10. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(15):1572-82.
11. Hudson MM, Mertens AC, Yasui Y, Hobbie W, Chen H, Gurney JG, et al. Health status of adult long-term survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Jama*. 2003;290(12):1583-92.
12. Marina N. Long-term survivors of childhood cancer: the medical consequences of cure. *Pediatric Clinics of North America*. 1997;44(4):1021-42.
13. Kolb H. Simple anatomy of the retina by helga kolb. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System*. 2011.
14. Grossniklaus HE, Geisert EE, Nickerson JM. Introduction to the retina. *Progress in molecular biology and translational science*. 2015;134:383-96.

15. Jonas JB, Dichtl A. Evaluation of the retinal nerve fiber layer. *Survey of ophthalmology*. 1996;40(5):369-78.
16. Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiological reviews*. 2005;85(3):845-81.
17. Smith AM, Czyz CN. Neuroanatomy, Cranial Nerve 2 (Optic). StatPearls [Internet]. 2020.
18. Radius RL. Anatomy of the optic nerve head and glaucomatous optic neuropathy. *Survey of ophthalmology*. 1987;32(1):35-44.
19. Constable S, Pirmohamed M. Drugs and the retina. *Expert opinion on drug safety*. 2004;3(3):249-59.
20. Tsang SH, Sharma T. Drug-induced retinal toxicity. *Atlas of Inherited Retinal Diseases*. 2018:227-32.
21. Schmid KE, Kornek GV, Scheithauer W, Binder S. Update on ocular complications of systemic cancer chemotherapy. *Survey of ophthalmology*. 2006;51(1):19-40.
22. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology*. 2016;123(6):1386-94.
23. 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.

24. Marmor MF, Kessler R. Sildenafil (Viagra) and ophthalmology. *Survey of ophthalmology*. 1999;44(2):153-62.
25. Li J, Tripathi RC, Tripathi BJ. Drug-induced ocular disorders. *Drug safety*. 2008;31(2):127-41.
26. Raizman MB, Hamrah P, Holland EJ, Kim T, Mah FS, Rapuano CJ, et al. Drug-induced corneal epithelial changes. *survey of ophthalmology*. 2017;62(3):286-301.
27. Rosenberg B, Van Camp L, Krigas T. Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature*. 1965;205(4972):698-9.
28. Siddik ZH. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene*. 2003;22(47):7265-79.
29. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *European journal of pharmacology*. 2014;740:364-78.
30. Ruggiero A, Trombatore G, Triarico S, Arena R, Ferrara P, Scalzone M, et al. Platinum compounds in children with cancer: toxicity and clinical management. *Anti-cancer drugs*. 2013;24(10):1007-19.
31. Boulikas T, Vougiouka M. Recent clinical trials using cisplatin, carboplatin and their combination chemotherapy drugs. *Oncology reports*. 2004;11(3):559-95.
32. Imperia PS, Lazarus HM, Lass JH. Ocular complications of systemic cancer chemotherapy. *Survey of ophthalmology*. 1989;34(3):209-30.

33. O'Dwyer PJ, Stevenson JP, Johnson SW. Clinical pharmacokinetics and administration of established platinum drugs. *Drugs*. 2000;59(4):19-27.
34. Harrap K. Preclinical studies identifying carboplatin as a viable cisplatin alternative. *Cancer treatment reviews*. 1985;12:21-33.
35. van der Vijgh WJ. Clinical pharmacokinetics of carboplatin. *Clinical pharmacokinetics*. 1991;21(4):242-61.
36. DRUG NAME: Carboplatin. BC Cancer Agency Cancer Drug Manual 2014.
37. Duffull SB, Robinson BA. Clinical pharmacokinetics and dose optimisation of carboplatin. *Clinical pharmacokinetics*. 1997;33(3):161-83.
38. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. Mechanisms of cisplatin nephrotoxicity. *Toxins*. 2010;2(11):2490-518.
39. Launay-Vacher V, Rey J-B, Isnard-Bagnis C, Deray G, Daouphars M. Prevention of cisplatin nephrotoxicity: state of the art and recommendations from the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2008;61(6):903-9.
40. Grigg A, Szer J, Skov K, Barnett M. Multi-organ dysfunction associated with high-dose carboplatin therapy prior to autologous transplantation. *Bone marrow transplantation*. 1996;17(1):67-74.
41. Beyer J, Rick O, Weinknecht S, Kingreen D, Lenz K, Siegert W. Nephrotoxicity after high-dose carboplatin, etoposide and ifosfamide in germ-cell

tumors: incidence and implications for hematologic recovery and clinical outcome.

Bone marrow transplantation. 1997;20(10):813-9.

42. English M, Skinner R, Pearson A, Price L, Wyllie R, Craft A. Dose-related nephrotoxicity of carboplatin in children. British journal of cancer. 1999;81(2):336-41.

43. Egorin MJ, Van Echo DA, Olman EA, Whitacre MY, Forrest A, Aisner J. Prospective validation of a pharmacologically based dosing scheme for the cis-diamminedichloroplatinum (II) analogue diamminecyclobutanedicarboxylatoplatinum. Cancer research. 1985;45(12 Part 1):6502-6.

44. Gietema J, Meinardi M, Messerschmidt J, Gelevert T, Alt F, Uges D, et al. Circulating plasma platinum more than 10 years after cisplatin treatment for testicular cancer. The Lancet. 2000;355(9209):1075-6.

45. Du Bois A, Meerpohl H, Kommoss F, Pfeleiderer A, Vach W, Fenzl E. Course, patterns, and risk-factors for chemotherapy-induced emesis in cisplatin-pretreated patients: a study with ondansetron. European journal of cancer. 1992;28(2-3):450-7.

46. McEvoy G. AHFS 2006 Drug Information. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists. Inc. 2006;22:929-45.

47. Brock PR, Bellman SC, Yeomans EC, Pinkerton CR, Pritchard J. Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system. Medical and pediatric oncology. 1991;19(4):295-300.

48. Gurney JG, Tersak JM, Ness KK, Landier W, Matthay KK, Schmidt ML. Hearing loss, quality of life, and academic problems in long-term neuroblastoma survivors: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatrics*. 2007;120(5):e1229-e36.
49. Dutton S, Neault M, Billett A, LaVally B, Scott R, Sallan S, et al. Progressive ototoxicity after combined modality treatment of medulloblastoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1996;36(S1):167-.
50. Knight KRG, Kraemer DF, Neuwelt EA. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(34):8588-96.
51. Parsons S, Neault M, Lehmann L, Brennan L, Eickhoff C, Kretschmar C, et al. Severe ototoxicity following carboplatin-containing conditioning regimen for autologous marrow transplantation for neuroblastoma. *Bone marrow transplantation*. 1998;22(7):669-74.
52. Dean JB, Hayashi SS, Albert CM, King AA, Karzon R, Hayashi RJ. Hearing loss in pediatric oncology patients receiving carboplatin-containing regimens. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2008;30(2):130-4.
53. Amptoulach S, Tsavaris N. Neurotoxicity caused by the treatment with platinum analogues. *Chemotherapy research and practice*. 2011;2011.

54. Van Der Hoop RG, Van der Burg M, Ten Huinink WB, Van Houwelingen J, Neijt J. Incidence of neuropathy in 395 patients with ovarian cancer treated with or without cisplatin. *Cancer*. 1990;66(8):1697-702.
55. Von Schlippe M, Fowler C, Harland S. Cisplatin neurotoxicity in the treatment of metastatic germ cell tumour: time course and prognosis. *British Journal of Cancer*. 2001;85(6):823-6.
56. Johnson C, Pankratz VS, Velazquez AI, Aakre JA, Loprinzi CL, Staff NP, et al. Candidate pathway-based genetic association study of platinum and platinum–taxane related toxicity in a cohort of primary lung cancer patients. *Journal of the neurological sciences*. 2015;349(1-2):124-8.
57. Shirmanova MV, Druzhkova IN, Lukina MM, Dudenkova VV, Ignatova NI, Snopova LB, et al. Chemotherapy with cisplatin: insights into intracellular pH and metabolic landscape of cancer cells in vitro and in vivo. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-13.
58. Hu Y, Sun B, Zhao B, Mei D, Gu Q, Tian Z. Cisplatin-induced cardiotoxicity with midrange ejection fraction: A case report and review of the literature. *Medicine*. 2018;97(52).
59. Altundağ Ö, Çelik I, Kars A. Recurrent asymptomatic bradycardia episodes after cisplatin infusion. *Annals of Pharmacotherapy*. 2001;35(5):641-2.
60. Otani IM, Wong J, Banerji A. Platinum chemotherapy hypersensitivity: prevalence and management. *Immunology and Allergy Clinics*. 2017;37(4):663-77.

61. Hendrick A, Simmons D, Cantwell B. Allergic reactions to carboplatin. *Annals of oncology*. 1992;3(3):239-40.
62. Saunders M, Denton C, O'Brien M, Blake P, Gore M, Wiltshaw E. Hypersensitivity reactions to cisplatin and carboplatin—a report on six cases. *Annals of oncology*. 1992;3(7):574-6.
63. Dulz S, Asselborn NH, Dieckmann K-P, Matthies C, Wagner W, Weidmann J, et al. Retinal toxicity after cisplatin-based chemotherapy in patients with germ cell cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2017;143(7):1319-25.
64. Kwan AS, Sahu A, Palexes G. Retinal ischemia with neovascularization in cisplatin related retinal toxicity. *American journal of ophthalmology*. 2006;141(1):196-7.
65. Becher R, Schütt P, Osieka R, Schmidt C. Peripheral neuropathy and ophthalmologic toxicity after treatment with cis-dichlorodiaminoplatinum II. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 1980;96(2):219-21.
66. Wilding G, Caruso R, Lawrence T, Ostchega Y, Ballintine E, Young R, et al. Retinal toxicity after high-dose cisplatin therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 1985;3(12):1683-9.
67. Prim M, de Diego J, de Sarria M, Gavilan J. Vestibular and oculomotor changes in subjects treated with cisplatin. *Acta otorrinolaringologica espanola*. 2001;52(5):367-70.

68. Watanabe W, Kuwabara R, Nakahara T, Hamasaki O, Sakamoto I, Okada K, et al. Severe ocular and orbital toxicity after intracarotid injection of carboplatin for recurrent glioblastomas. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology*. 2002;240(12):1033-5.
69. Margo CE. Ocular and toxicity after intracarotid cisplatin therapy. *Am J Ophthalmol*. 1993;116:508-9.
70. Berman I, Mann M. Seizures and transient cortical blindness associated with cis-platinum (II) diamminedichloride (PDD) therapy in a thirty-year-old man. *Cancer*. 1980;45(4):764-6.
71. Caraceni A, Martini C, Spatti G, Thomas A, Onofri M. Recovering optic neuritis during systemic cisplatin and carboplatin chemotherapy. *Acta neurologica scandinavica*. 1997;96(4):260-1.
72. Stewart DJ, Wallace S, Feun L, Leavens M, Young SE, Handel S, et al. A phase I study of intracarotid artery infusion of cis-diamminedichloroplatinum (II) in patients with recurrent malignant intracerebral tumors. *Cancer research*. 1982;42(5):2059-62.
73. Karakurt Y, Uçak T, Tasli N, Ahiskali I, Şipal S, Kurt N, et al. The effects of lutein on cisplatin-induced retinal injury: an experimental study. *Cutaneous and ocular toxicology*. 2018;37(4):374-9.

74. Lin L, Zheng J, Zhu W, Jia N. Nephroprotective effect of gelsemine against cisplatin-induced toxicity is mediated via attenuation of oxidative stress. *Cell biochemistry and biophysics*. 2015;71(2):535-41.
75. Sultana S, Verma K, Khan R. Nephroprotective efficacy of chrysin against cisplatin-induced toxicity via attenuation of oxidative stress. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2012;64(6):872-81.
76. Akşit D, Yazıcı A, Akşit H, Sarı ES, Yay A, Yıldız O, et al. Selenium protects retinal cells from cisplatin-induced alterations in carbohydrate residues. *Balkan medical journal*. 2016;33(4):441.
77. Polat N, Ciftci O, Cetin A, Yılmaz T. Toxic effects of systemic cisplatin on rat eyes and the protective effect of hesperidin against this toxicity. *Cutaneous and ocular toxicology*. 2016;35(1):1-7.
78. Rybak LP, Mukherjea D, Jajoo S, Ramkumar V. Cisplatin ototoxicity and protection: clinical and experimental studies. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2009;219(3):177-86.
79. Yaşar H, Ersoy A, Cimen FK, Mammadov R, Kurt N, Arslan YK. Peripheral neurotoxic effects of cisplatin on rats and treatment with rutin. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2019;28(11):1537-43.
80. Lee JE, Nakagawa T, Kita T, Kim TS, Iguchi F, Endo T, et al. Mechanisms of apoptosis induced by cisplatin in marginal cells in mouse stria vascularis. *ORL*. 2004;66(3):111-8.

81. Mukherjea D, Jajoo S, Whitworth C, Bunch JR, Turner JG, Rybak LP, et al. Short interfering RNA against transient receptor potential vanilloid 1 attenuates cisplatin-induced hearing loss in the rat. *Journal of Neuroscience*. 2008;28(49):13056-65.
82. Taşlı NG, Uçak T, Karakurt Y, Keskin Çimen F, Özbek Bilgin A, Kurt N, et al. The effects of rutin on cisplatin induced oxidative retinal and optic nerve injury: an experimental study. *Cutaneous and ocular toxicology*. 2018;37(3):252-7.
83. Maher P, Hanneken A. Flavonoids protect retinal ganglion cells from oxidative stress-induced death. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2005;46(12):4796-803.
84. Maher P, Hanneken A. The molecular basis of oxidative stress-induced cell death in an immortalized retinal ganglion cell line. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2005;46(2):749-57.
85. Almasieh M, Wilson AM, Morquette B, Vargas JLC, Di Polo A. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma. *Progress in retinal and eye research*. 2012;31(2):152-81.
86. Lemaître S, Poyer F, Fréneaux P, Leboucher S, Doz F, Cassoux N, et al. Low retinal toxicity of intravitreal carboplatin associated with good retinal tumour control in transgenic murine retinoblastoma. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2020;48(4):500-11.

87. Bakkak B, Gedik S, Koktekir BE, Yavuzer K, Tulek B, Kanat F, et al. Assessment of ocular neurotoxicity in patients treated with systemic cancer chemotherapeutics. *Cutaneous and ocular toxicology*. 2014;33(1):7-10.
88. Reece PA, Stafford I, Russell J, Gill PG. Reduced ability to clear ultrafilterable platinum with repeated courses of cisplatin. *Journal of Clinical Oncology*. 1986;4(9):1392-8.
89. Usui Y, Mizusawa T, Goto H. Punctate Retinal Pigment Epitheliopathy and Choroidopathy After Radiotherapy With Chemotherapy. *JAMA ophthalmology*. 2018;136(8):e181754-e.
90. Lumbroso L, Dendale R, Fourquet A, Desjardins L. Radiation-induced retinopathy. *Cancer radiotherapie: journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*. 2002;6(5):289-95.
91. Kniestedt C, Stamper RL. Visual acuity and its measurement. *Ophthalmology Clinics of North America*. 2003;16(2):155-70, v.
92. Azzam D, Ronquillo Y. Snellen Chart. *StatPearls [Internet]*. 2020.
93. Tsui E, Patel P. Calculated decisions: visual acuity testing (Snellen chart). *Emergency medicine practice*. 2020;22(4):CD1-CD2.
94. Harb EN, Wildsoet CF. Origins of refractive errors: environmental and genetic factors. *Annual review of vision science*. 2019;5:47-72.

95. Akil H, Keskin S, Çavdarlı C. Comparison of the refractive measurements with hand-held autorefractometer, table-mounted autorefractometer and cycloplegic retinoscopy in children. *Korean journal of ophthalmology: KJO*. 2015;29(3):178.
96. TASMAND, JAEGER A. DUANE'S CLINICAL OPHTHALMOLOGY. 32002.
97. E.HALL JEHM. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 7.
98. Choi SY, Hwang J-M. Ishihara test in 3-to 6-year-old children. *Japanese journal of ophthalmology*. 2009;53(5):455-7.
99. Miquilini L, Ratis MAS, Lima MG, Bento-Torres NVO, Lacerda EMdCB, Cortes MIT, et al. A proposed correction in the weighted method to score the Ishihara test. *BMC research notes*. 2019;12(1):1-6.
100. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *science*. 1991;254(5035):1178-81.
101. Fercher AF, Drexler W, Hitzenberger CK, Lasser T. Optical coherence tomography-principles and applications. *Reports on progress in physics*. 2003;66(2):239.
102. Drexler W, Fujimoto JG. Optical coherence tomography: technology and applications: Springer Science & Business Media; 2008.
103. Aydın A, Bilge AH. Optik Koherens Tomografinin Glokomda Yeri. *Glokom-Katarakt/Journal of Glaucoma-Cataract*. 2007;2(2).

104. Mumcuoglu T, Erdurman C, Durukan AH. Optik koherens tomografi prensipleri ve uygulamadaki yenilikler. Turk J Ophthalmol. 2008;38:168-75.
105. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME. Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. Neoplasia. 2000;2(1-2):9-25.
106. Kamal D, Viswanathan A, Garway-Heath D, Hitchings R, Poinoosawmy D, Bunce C. Detection of optic disc change with the Heidelberg retina tomograph before confirmed visual field change in ocular hypertensives converting to early glaucoma. British Journal of Ophthalmology. 1999;83(3):290-4.
107. Philippin H, Unsoeld A, Maier P, Walter S, Bach M, Funk J. Ten-year results: detection of long-term progressive optic disc changes with confocal laser tomography. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2006;244(4):460-4.
108. Sehi M, Greenfield DS. Assessment of retinal nerve fiber layer using optical coherence tomography and scanning laser polarimetry in progressive glaucomatous optic neuropathy. American journal of ophthalmology. 2006;142(6):1056-9.
109. Kuang TM, Zhang C, Zangwill LM, Weinreb RN, Medeiros FA. Estimating lead time gained by optical coherence tomography in detecting glaucoma before development of visual field defects. Ophthalmology. 2015;122(10):2002-9.
110. NOURİ-MAHDAVİ AAABK. GLOKOMDA OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANKARA: ANADOLU TIP KİTAPEVİ; 2020

111. Rocholz R, Corvi F, Weichsel J, Schmidt S, Staurengi G. OCT angiography (OCTA) in retinal diagnostics. High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology. 2019;135-60.
112. Fang P, Harmening W, Müller P, Lindner M, Krohne T, Holz F. Technical principles of OCT angiography. Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft. 2016;113(1):6-13.
113. Hagag AM, Gao SS, Jia Y, Huang D. Optical coherence tomography angiography: technical principles and clinical applications in ophthalmology. Taiwan journal of ophthalmology. 2017;7(3):115.
114. Talisa E, de Carlo M, Bauman C. Will OCT angiography replace FA? Retina Specialist. 2016.
115. Odabas ÖY, Demirel S, Özmert E, Batioglu F. Repeatability of automated vessel density and superficial and deep foveal avascular zone area measurements using optical coherence tomography angiography: diurnal findings. Retina. 2018;38(6):1238-45.
116. DEMİREL EÖFŞS. OCT ANJİYOGRAFİ. In: ÖZMERT E, editor. ANKARA ARKADAŞ YAYINEVİ; 2019. p. 14.
117. van Gijn J, Gijssels JP. Snellen and his optotypes. Nederlands tijdschrift voor geneeskunde. 2012;156(16):A4416-A.
118. Mo S, Krawitz B, Efstathiadis E, Geyman L, Weitz R, Chui TY, et al. Imaging foveal microvasculature: optical coherence tomography angiography versus

adaptive optics scanning light ophthalmoscope fluorescein angiography. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2016;57(9):OCT130-OCT40.

119. Murphy S. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphoma: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol*. 1980;7:332-9.

120. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Jenkins A, Grout J, Mackie S, et al. Progression from first symptom to diagnosis in childhood brain tumours. *European journal of pediatrics*. 2012;171(1):87-93.

121. DeSouza R-M, Jones BR, Lowis SP, Kurian KM. Pediatric medulloblastoma—update on molecular classification driving targeted therapies. *Frontiers in oncology*. 2014;4:176.

122. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K, et al. The international neuroblastoma risk group (INRG) staging system: an INRG task force report. *Journal of clinical oncology*. 2009;27(2):298.

123. CC ESBDC. *AJCC cancer staging manual*. New York, NY: Springer; 2010.

124. Neville HL, Andrassy RJ, Lobe TE, Bagwell CE, Anderson JR, Womer RB, et al. Preoperative staging, prognostic factors, and outcome for extremity rhabdomyosarcoma: a preliminary report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV (1991-1997). *Journal of pediatric surgery*. 2000;35(2):317-21.

125. Reese A, Ellsworth R. The evaluation and current concept of retinoblastoma therapy. Transactions-American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology. 1963;67:164-72.
126. Qualman SJ, Bowen J, Amin MB, Srigley JR, Grundy PE, Perlman EJ. Protocol for the examination of specimens from patients with Wilms tumor (nephroblastoma) or other renal tumors of childhood. Archives of pathology & laboratory medicine. 2003;127(10):1280-9.
127. Roebuck DJ, Aronson D, Clapuyt P, Czauderna P, de Goyet JdV, Gauthier F, et al. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. Pediatric radiology. 2007;37(2):123-32.
128. COG. <https://childrensoncologygroup.org/newly-diagnosed-with-germ-cell-tumors> [
129. Katz BJ, Ward JH, Digre KB, Creel DJ, Mamalis N. Persistent severe visual and electroretinographic abnormalities after intravenous Cisplatin therapy. Journal of Neuro-ophthalmology. 2003;23(2):132-5.
130. Pochop P, Darsova D, Uhlik J, Lestak J, Kukacka J, Kodetova D, et al. Retinal toxicity after repeated intravitreal carboplatin injection into rabbit eyes. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2014;158(4):552-6.
131. Organization WH. Global action plan on physical activity 2018-2030: more active people for a healthier world: World Health Organization; 2019.

132. Khoshhal F, Hashemi H, Hooshmand E, Saatchi M, Yekta A, Aghamirsalim M, et al. The prevalence of refractive errors in the Middle East: a systematic review and meta-analysis. International ophthalmology. 2020;40(6):1571-86.

133. Azizoglu S, Crewther SG, Şerefhan F, Barutçu A, Göker S, Junghans BM. Evidence for the need for vision screening of school children in Turkey. BMC ophthalmology. 2017;17(1):1-14.

134. Özpınar A. PEDIATRİK OLGULARDA EL OTOREFRAKTOMETRESİNİN

(PLUSOPTIX A09) KIRMA KUSURLARININ BELİRLENMESİNDEKİ

YERİ VE GÜVENİLİRLİĞİ: SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ; 2011.

135. PEHLİVANLIOĞLU S, AKAR S, GÖKYİĞİT B, EREN A, BAYRAKTAR Ş, YILMAZ ÖF. Sağlıklı çocuklarda optik kohorens tomografi ile retina sinir lifi tabakası kalınlığı ölçümü. Glokom Katarakt. 2010;5(4):218-22.

136. Yeter V, Arıtürk N. Okul Öncesi Yaş Grubundaki Sağlıklı Çocuklarda Optik Koherens Tomografi ile Elde Edilen Retina Sinir Lifi Kalınlığı. Glokom-Katarakt/Journal of Glaucoma-Cataract. 2011;6(4).

137. Patella VM. STRATUSOCT: Establishment of normative reference values for retinal nerve fiber layer thickness measurements. Dublin, CA: Carl Zeiss Meditec. 2003.

138. Salchow DJ, Oleynikov YS, Chiang MF, Kennedy-Salchow SE, Langton K, Tsai JC, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in normal children measured with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2006;113(5):786-91.
139. Samarawickrama C, Wang JJ, Huynh SC, Pai A, Burlutsky G, Rose KA, et al. Ethnic differences in optic nerve head and retinal nerve fibre layer thickness parameters in children. *British journal of ophthalmology*. 2010;94(7):871-6.
140. Salchow DJ, Hutcheson KA. Optical coherence tomography applications in pediatric ophthalmology. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*. 2007;44(6):335.
141. Yanni SE, Wang J, Cheng CS, Locke KI, Wen Y, Birch DG, et al. Normative reference ranges for the retinal nerve fiber layer, macula, and retinal layer thicknesses in children. *American journal of ophthalmology*. 2013;155(2):354-60. e1.
142. Sugahara M, Miyata M, Ishihara K, Gotoh N, Morooka S, Ogino K, et al. Optical coherence tomography angiography to estimate retinal blood flow in eyes with retinitis pigmentosa. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-10.
143. Shen C, Yan S, Du M, Zhao H, Shao L, Hu Y. Assessment of choroidal osteoma complicating choroidal neovascularization by optical coherence tomography angiography. *International ophthalmology*. 2018;38(2):787-92.
144. De Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *International journal of retina and vitreous*. 2015;1(1):5.

145. Zhang Z, Huang X, Meng X, Chen T, Gu Y, Wu Y, et al. In vivo assessment of macula in eyes of healthy children 8 to 16 years old using optical coherence tomography angiography. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-9.
146. Sioufi K, Say EA, Ferenczy SC, Leahey AM, Shields CL. Optical coherence tomography angiography findings of deep capillary plexus microischemia after intravenous chemotherapy for retinoblastoma. *Retina*. 2019;39(2):371-8.
147. Fujiwara A, Morizane Y, Hosokawa M, Kimura S, Shiode Y, Hirano M, et al. Factors affecting foveal avascular zone in healthy eyes: An examination using swept-source optical coherence tomography angiography. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188572.
148. Can GD, Can ME, Ekici A. Evaluation of retinal microvasculature and foveal avascular zone by the optical coherence tomography angiography in pediatric migraine patients. *Acta Neurologica Belgica*. 2020:1-7.
149. Mastropasqua R, Toto L, Mastropasqua A, Aloia R, De Nicola C, Mattei PA, et al. Foveal avascular zone area and parafoveal vessel density measurements in different stages of diabetic retinopathy by optical coherence tomography angiography. *International journal of ophthalmology*. 2017;10(10):1545.
150. Sohn EH, van Dijk HW, Jiao C, Kok PH, Jeong W, Demirkaya N, et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016;113(19):E2655-E64.

151. Tarassoly K, Miraftabi A, Sanjari MS, Parvaresh MM. The relationship between foveal avascular zone area, vessel density, and cystoid changes in diabetic retinopathy: an optical coherence tomography angiography study. Retina. 2018;38(8):1613-9.

152. ABAY RN. MAKULA VE OPTİK SİNİR BAŞI PARAMETRELERİNİN YAŞA BAĞLI

DEĞİŞİMİNİN OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ VE OPTİK KOHERENS

TOMOGRAFİ ANJİYOĞRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ: NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ; 2020.

153. Ragkousis A, Kozobolis V, Kabanarou S, Bontzos G, Mangouritsas G, Heliopoulos I, et al., editors. Vessel density around foveal avascular zone as a potential imaging biomarker for detecting preclinical diabetic retinopathy: an optical coherence tomography angiography study. Seminars in Ophthalmology; 2020: Taylor & Francis.

154. Liu L, Gao J, Bao W, Hu C, Xu Y, Zhao B, et al. Analysis of foveal microvascular abnormalities in diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography with projection artifact removal. Journal of ophthalmology. 2018;2018.

155. Bresnick GH, Condit R, Syrjala S, Palta M, Groo A, Korth K. Abnormalities of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Archives of ophthalmology*. 1984;102(9):1286-93.
156. Ersoz MG, Hocaoglu M, Arf S, Karacorlu M. Macular telangiectasia type 2: acircularity index and quantitative assessment of foveal avascular zone using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2020;40(6):1132-9.
157. Pinilla I, Garcia-Martin E, Idoipe M, Sancho E, Fuertes I. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness measurements in healthy subjects using fourier and time domain optical coherence tomography. *Journal of ophthalmology*. 2012;2012.
158. Yang J, Yoshizawa K, Shikata N, Kiyozuka Y, Senzaki H, Tsubura A. Retinal damage induced by cisplatin in neonatal rats and mice. *Current eye research*. 2000;20(6):441-6.

ÖZET

Platin Bazlı Kemoterapi Tedavisi Almış Remisyonda İzlenen Çocuk Onkoloji Hastalarında Retinal Toksisitenin Değerlendirilmesi

Giriş: Son yıllarda çocuk onkoloji hastalarının yaşam oranlarındaki belirgin düzelme geç yan etkilerin giderek önem kazanmasına neden olmuştur. Retinal toksisite, platin bazlı kemoterapinin akut ve geç yan etkisi olarak görülebilmektedir.

Amaç: Platin grubu kemoterapi ilaçlarının neden olduğu retinal toksisitenin araştırılması ve sisplatin tedavisi ile karboplatin tedavisinin olası toksisitesini karşılaştırılmaktır.

Materyal ve Metod: Platin grubu kemoterapi almış hastalar tedaviden sonra ortalama 72 (11-150) ay sonra değerlendirilmiştir. Böbrek fonksiyon testleri bozuk olan hastalarla, tanıdan önce göz hastalığı öyküsü olanlar çalışma dışında bırakılmıştır. Tanı yaşı, evresi, patolojisi, uygulanan kemoterapi protokolü, kümülatif karboplatin ve sisplatin dozları, son kemoterapiden sonra geçen süre ve göz muayene verileri (görme keskinliği, kırma kusurları, renkli görme, OCT (RSLK, SFRK), OCTA) retrospektif olarak elde edilmiştir.

Kontrol grubu olarak, göz bölümünde muayene edilmiş, bilinen akut ve kronik hastalık öyküsü ve bilinen göz bozukluğu olmayan cins ve yaş olarak uygun 36 çocuk alınmıştır.

Olgu ve kontrol grubunun verileri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Kümülatif kemoterapi dozları ile RSLK ve SFRK değerleri Spearman Korelasyon testi ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Hastaların 70 gözü ile kontrol grubun 72 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubu görme keskinliği, renkli görme, kırma kusuru, OCT ve OCTA verileri yönünden karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Sol göz ortalama SFRK değerleri ile kemoterapinin kesilmesinden itibaren geçen sürenin negatif yönde korele olduğu görülmüştür ($p=0,032, s=-0,369$). Kümülatif sisplatin dozu arttıkça sol SFRK'nin ve sol nazal superior segmentin RSLK verisinin azalmakta olduğu görülmüştür ($p=0,049, p=0,040$). Kümülatif karboplatin dozu ile ise SFRK ve RSLK arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Hastalarımızda kullandığımız platin grubu ilaç dozlarıyla belirgin retinal toksisite gelişmediği görülmektedir. Ancak hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmasa da kümülatif sisplatin dozu ile SFRK ve RSLK'da azalma gözlenmiş olması sisplatinin karboplatine göre daha fazla retinal toksisiteye neden olabileceğini düşündürmektedir. Sisplatinden sonra sol göz SFRK değerleri ile kemoterapi kesiminden sonra geçen süre arasında negatif korelasyon saptanması platin bazlı kemoterapilerden sonra geçen süre uzadıkça retinal kalınlık değerlerinde azalma olabileceğini ve hastaların görme fonksiyonları açısından yaşam boyu izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Retinal toksisite, sisplatin, karbopatin



Abstract

Evaluation of Retinal Toxicity in Pediatric Oncology Patients in Remission Who Recieved Platin Based Chemotherapy

Background: According to the improvements in treatment modalities and chemotherapy in the last decades, long term adverse effects became more important. Retinal toxicity is one of the adverse effects of chemotherapy that could be seen both in short and long term.

Aim: The aim of this study is to investigate retinal toxicity of platin based chemotherapy and to compare the toxicity between cisplatin and carboplatin.

Material and Method: Patients who recieved platin based chemotherapy evaluated after an average of 72 (11-150) months Those with impaired renal functions and previously known ocular disease were excluded from the study. Their age, stage of disease, pathology results, chemotherapy protocols they recieved, cummulative cisplatin and/or carboplatin doses, the duration since last chemotherapy, results of ocular examination (visual acuity, refractive errors, color vision, OCT, RNFL, CFRT, OCTA) has previously been made to investigate long term adverse effects were documented retrospectively from their files.

As control group, 36 patients who were previously examined by ophtalmologists for several reasons with no known chronic systemic or ocular diseases and are eligible in age and gender for this study.

Mann-Whitney U test used for the comparisons between patients' group and control group. Spearman's Correlation test used for analysing relations between cumulative cisplatin and carboplatin doses and RNFL and CFRT.

Results: 70 eyes of patients' group and 72 eyes of control group were enrolled in this study. No statistically significant difference were found between patients' and control groups in visual acuity, refractive errors, color vision, OCT and OCTA results ($p>0,05$). A negative correlation was found between the duration since last chemotherapy and CFRT of the left eye. It is found that increase in cumulative cisplatin dose, decreases the CFRT and RNFL in nasal superior quadrant ($p=0,049$, $p=0,040$) whereas increase in cumulative carboplatin dose does not effect central foveal thickness or RNFL.

Conclusion: According to the results from this study, obvious retinal toxicity does not occur with platin based chemotherapy within the dosage range our patients recieved. Even though there were no significant difference between patients' group and control group, decrease in CFRT and RNFL with higher dose of cisplatin led us to think that cisplatin may cause more retinal toxicity than carboplatin does. The negative correlation between CFRT of the left eye and duration since last chemotherapy offers that RNFL might get thinner with time, therefore these patients needs lifelong ophtalmologic follow-up.

Keywords: Retinal toxicity, cisplatin, carboplatin

Ek-1 Etik Kurul Kararı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU							
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu					
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara					
	TELEFON	0312 202 69 58					
	FAKS	0312 202 46 73					
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr					
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Platin bazlı kemoterapi tedavisi almış remisyonda izlenen çocuk onkoloji hastalarında retinal toksisite değerlendirilmesi					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ceyda KARADENİZ					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Çocuk Sağ. ve Hast. AD Çocuk Onkoloji BD / GÜTF					
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)						
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları – Uzmanlık tezi					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	29.06.2020	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐			
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ						
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU						
	DİĞER						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 418	Toplantı tarihi: 06.07.2020					
	Platin bazlı kemoterapi tedavisi almış remisyonda izlenen çocuk onkoloji hastalarında retinal toksisite değerlendirilmesi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili düzeltilmesi istenilen belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemlerinin incelenerek uygun bulunduğuna GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.						
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI				İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyili Klinik Uygulamaları Kılavuzu			
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI				Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN			
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla ilişkisi	Katılım	İmza	
Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN BAŞKAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Farmakoloji Bilim Dr.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Gülten TAÇOY BAŞKAN YARD.	Kardiyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Doç. Dr. Murat UÇAR BİLDİRİMDEN SORUMLU ÜYE	Radyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Doç. Dr. Gökçe S. ÖZTÜRK FİNCAN BİLDİRİMDEN SORUMLU ÜYE	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		

Ek-1 Devamı

Prof. Dr. Nevzat YÜKSEL ÜYE	Psikiyatri Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Nuriye ÖZDEMİR ÜYE	İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL ÜYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Ebru ARHAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Elçin Özgür BÜYÜKATALAY ÜYE	Biyofizik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Uzm. Dr. Emine AVCI ÜYE	Halk Sağlığı	Halk Sağlığı Genel Müd.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Araş. Gör. Dr. Fahri Erdem KAŞAK ÜYE	Hukukçu	Hacı Bayram Veli Üniv.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
İ. Nüket EKŞİ ÜYE	Sivil Temsilci	-	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐

ÖZGEÇMİŞ

Adı: Mehmet Ali

Soyadı: OKTAY

Eğitimi:

2017-2021 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

2010-2016 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi/ Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi

2006-2010 Abdullah Mürşide Özünenek Anadolu Lisesi

1998-2010 İstiklal İlköğretim Okulu

Yabancı Dili: İngilizce

Bilimsel Etkinlikleri:

1. Kahraman Ş, Değermenci Ş, **Oktay MA**, et al. Anaphylaxis to levetiracetam in an adolescent: a very rare occurrence. *Turk J Pediatr.* 2021;63(3):506-509. doi:10.24953/turkjpmed.2021.03.019
2. 31th annual meeting of The European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care - Usage Of Pediatric Emergency Department And Analyzing Costs In Psychiatric Cases

