



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HİDROKSİKLOROKİN KULLANIMINA BAĞLI RETİNOPATİ

OLUŞUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Vildan SONALCAN

Mart-2018



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HİDROKSİKLOROKİN KULLANIMINA BAĞLI RETİNOPATİ
OLUŞUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Vildan SONALCAN

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Nilgün ÖZKAN AKSOY

Mart-2018

ONAY

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde ve Yrd.Doç.Dr. Nilgün ÖZKAN AKSOY danışmanlığında Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Vildan SONALCAN tarafından tez başlığı “Hidroksiklorokin Kullanımına Bağlı Retinopati Oluşumunun Değerlendirilmesi” olarak teslim edilen bu tez, aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak kabul edilmiştir.

İmza

Prof. Dr. Gürsoy ALAGÖZ

JÜRİ BAŞKANI

İmza

Doç. Dr. Erkan ÇELİK

ÜYE

İmza

Yrd. Doç. Dr. Ümit DOĞAN

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı

Prof. Dr. Ramazan Akdemir

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay olarak hazırlanmıştır (Tarih: 07/11/2017 Sayı:71522473/050.01.04/226). Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

05/03/2018

Vildan SONALCAN

TEŐEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Güz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitim sürem boyunca bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım klinik Őefimiz değerli hocam Prof. Dr. Gürsoy ALAGÖZ'e, uzmanlık eğitimim boyunca bana birçok Őey kazandıran Doç.Dr. Erkan ÇELİK'e, tezimin her aşamasında emeği geçen tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Nilgün ÖZKAN AKSOY, Sayın Op. Dr. Burçin ÇAKIR'a, bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yanımda olan kliniğimizin uzmanlarına, her zaman birlikte çalışmaktan mutlu olduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemŐire ve personeline, eğitim hayatım boyunca ve bu tez sürecinde yanımda olan canım aileme, desteğini ve sevgisini hep yanımda hissettiğim sevgili eŐim İsmail SONALCAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Vildan SONALCAN

ÖZET

Hidroksiklorokin Kullanımına Bağlı Retinopati Oluşumunun Değerlendirilmesi

Amaç: Hidroksiklorokin kullanan hastalarda yapısal (Optik koherens tomografi, Fundus otoflöresans) ve fonksiyonel (kontrast duyarlılık ve görme alanı) testlerin erken retinal değişikliklerdeki önemini araştırmak.

Metod: En az bir yıl hidroksiklorokin kullanan hastalar ilaç kullanım süresine göre ikiye ayrılarak (grup 1 beş yıldan fazla, grup 2 beş yıldan az ilaç kullanan), ilaç kullanmayan kontrol grubu hastalarla karşılaştırıldı. Retina sinir tabakası kalınlığı (RSLT), merkezi maküla kalınlığı (MMK), ganglion hücresi kompleksi (GHK), statik 10-2 görme alanı, fundus otoflöresans(FOF) görüntüleme ve kontrast duyarlılığı verileri gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Toplam ilaç kullanım süresi, ilaç dozu ve yaş ile yapılan ölçümler arasındaki korelasyonlar incelendi.

Bulgular: RSLT kalınlığı ortalama ve temporal kadranda ilaç kullanan gruplarda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Diğer kadrarlarda gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. GHK sektörel ve ortalama kalınlığı tüm kadrarlarda, hasta gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. MMK'nın üç grupta da benzer olduğu görüldü. Görme alanı parametreleri (MD ve PSD)'nde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Maküla FOF görüntüleri ilaç kullanan gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ancak fovea FOF görüntülerinde üç grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Kontrast duyarlılık ölçümleri 6 ve 18 döngü/derece hariç tüm uzaysal frekanslarda hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük ölçüldü. Hasta grubu içerisinde toplam ilaç kullanım süresi ve doz ile RSLT temporal kadrana, GHK sektörel ve ortalama kalınlığı, tüm uzaysal frekanslar, maküla ve fovea FOF görüntüleri, görme alanında kayıp arasında korelasyon saptandı. Hasta grubunda yaş ile GHK üst nazal, üst temporal, alt kadrana ve ortalama kalınlığı, 3 ve 6.uzaysal frekanslar, maküla ve fovea FOF arasında korelasyon saptandı.

Sonuç: Hidroksiklorokin kullanan hastalarda yapısal ve fonksiyonel testlerin birlikte kullanımını erken retinal değişikliklerin tespitinde yararlı bilgiler sağlamaktadır.

Anahtar sözcükler: Hidroksiklorokin retinopatisi, optik koherens tomografi, fundus otoflöresans görüntüleme.

ABSTRACT

Evaluation of the Formation of Retinopathy due to Hydroxychloroquine Use

PURPOSE: In patients using hydroxychloroquine, structural (optical coherence tomography, fundus autofluorescence) and functional (contrast sensitivity and visual field) tests were investigated for early retinal changes.

METHODS: Patients who used hydroxychloroquine for at least one year were divided into two groups according to the duration of drug use (group 1 over five years, group 2 less than five years), and the drug-free control group was compared with the patients. Retinal nerve layer thickness (RNFL), central macular thickness (CMT), ganglion cell complex (GHC), static 10-2 visual field, fundus autofluorescence (FAF) imaging and contrast sensitivity were statistically compared.

RESULTS: RSLT thickness was found to be statistically significantly lower in the median and temporal quadrant than in the control group. There was no significant difference between the groups in the other quadrants. The GHC sectoral and mean thickness were found to be statistically lower in all quadrants than in the control group in the patient groups. Central macular thickness was also found to be similar in all three groups. There was no significant difference between the groups in visual field parameters (MD and PSD). Macular FOF images were significantly higher in the drug users than in the control group, but there was no significant difference between the three groups in foveal FOF images. Contrast sensitivity measurements were significantly lower in the patient groups than in the control group at all spatial frequencies except 6 and 18 cycles / degree. In the patient group, there was a correlation between total drug usage time and dose and RSLT temporal quadrant, GHC sectoral and mean thickness, all spatial frequencies, macula and foveal FOF images, visual field loss. In the patient group, correlation was found between age and GHQ upper nasal, upper temporal, lower quadrant and mean thickness, 3 and 6 spatial frequencies, macula and foveal FOF.

CONCLUSIONS: The combined use of structural and functional tests in patients using hydroxychloroquine provides useful information in detecting early retinal changes.

Keywords: Hydroxychloroquine retinopathy, optical coherence tomography, fundus autofluorescence imaging

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER-RESİMLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xii
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 Retina Anatomisi	3
2.1.1 Maküla Lutea	3
2.2 Fotoreseptörler ve Retina Pigment Epiteli	5
2.3 Antimalaryal İlaçlar Ve Oküler Toksisiteleri	5
2.1.2 Klorokin	5
2.1.3 Hidroksiklorokin	6
2.1.4 Antimalaryal İlaçların Oküler Yan Etkileri.....	6
2.4 Klorokin/Hidroksiklorokin Makülopatisi	7
2.1.5 Makülopati İnsidansı.....	8
2.1.6 Risk Faktörleri.....	9
2.1.7 Klinik bulgular ve prognoz	11
2.1.8 Retinal Toksisitenin Erken Tanısı:.....	12
2.1.9 Antimalaryal Tedavi Toksisitesinin Takibi.....	24
2.1.10 Toksisitenin Tedavisi	25
3 GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1 Görüntüleme Yöntemleri	26
3.1.1 Spektral Optik Koherens Tomografi	27
3.1.2 Santral Görme Alanı	28
3.1.3 Fundus Otoflöresans	29
3.1.4 Kontrast Duyarlılığı Ölçümü	29
3.2 İstatistiksel Değerlendirme	31
4 BULGULAR	32
4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının GHK Kalınlık Ölçümlerinin Karşılaştırılması	33
4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının MMK Ölçümlerinin Karşılaştırılması	38
4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının RSLT Ölçümlerinin Karşılaştırılması	39
4.4. Hasta ve Kontrol Grubunun Görme Alanı Ölçümlerinin Karşılaştırılması	42
4.5. Hasta ve Kontrol Gruplarının Fundus Otoflöresans Görüntülerinin Karşılaştırılması	45
4.6. Hasta ve Kontrol Gruplarının Kontrast Duyarlılık Ölçümlerinin Karşılaştırılması	46
5.TARTIŞMA	55
5 SONUÇ VE ÖNERİLER	63
KAYNAKLAR	66

KISALTMALAR

DLE: Diskoid lupus eritematozus

EOG: Elektrokülografi

ERG: Elektoretinografi

FFA: Fundus flöresein anjiografi

FOF: Fundus otoflöresans

GHK: Ganglion hücresi kompleksi

GK: Görme Keskinliği

PSD: Patern standart deviasyon

MD: Middeviasyon

MfERG: Multifokal elektoretinografi

OKT: Optik koherens tomografi

RA: Romatoid artrit

RPE: Retina pigment epiteli

RSLT: Retina sinir lifi tabakası

SD-OKT: Spektral Domain Optik koherens tomografi

SLE: Sistemik lupus eritematozus

AOA: Amerikan Oftalmolji Akademisi

SPSS: Statistical Package for Social Science

SLD: Superluminesent diod laser

KDF: Kontrast duyarlılık fonksiyonu

MTF: Modülasyon transfer fonksiyonu

ŞEKİLLER-RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1: Makülanın Anatomik Görünümü.....	4
Şekil 2: Klorokin Ve Hidroksiklorokinin Moleküler Yapısı.	6
Şekil 3: Makülopati İnsidansı.....	8
Şekil 4: Hidroksiklorokin Retinopatisine Bağlı İlerleyici Parasentral Görme Alanı Kaybı	14
Şekil 5: Amsler Grid Testi	15
Şekil 6: Hidroksiklorokin Makülopatisinde FOF Görüntüleme	17
Şekil 7: Spektral OKT'nin Fovedan Geçen Görüntüsü.....	20
Şekil 8: OKT İle Optik Disk Kenarının Çevrelenmesi Ve Ortalama RSLT Kalınlık Raporu.....	21
Şekil 9: Mferg Topografik Analizi.....	22
Şekil 10: Mferg'nin 3-Boyutlu Analizi.	22
Şekil 11: OKT Cihazında Ganglion Hücre Kompleksi Kalınlık Analizleri.....	27
Şekil 12: Retina Sinir Lifi Tabakası Temporal, Süperior, Nazal Ve İnférieur Kadranlar Ölçülmesi	28
Şekil 13: Fundus Otofloresans Görüntüde Makülanın İşaretlenmesi	29
Şekil 14: Kontrast Duyarlılık Testi (Chart Panel Tcp-300p)	30
Şekil 15: Sinusodal Puanlama Değerleri (Chart Panel Tcp-300p).....	30
Şekil 16: Kontrast Duyarlılık Testi-Raporlama (Chart Panel Tcp-300p)	30
Şekil 17: Hasta Ve Kontrol Gruplarının GHK Üst Kadran Ölçümleri	35
Şekil 18: Hasta Ve Kontrol Gruplarının GHK Üst Nazal Kadran Ölçümleri	35
Şekil 19: Hasta Ve Kontrol Gruplarının GHK Üst Temporal Kadran Ölçümleri.....	36
Şekil 20: Hasta Ve Kontrol Gruplarının GHK Alt Kadran Ölçümleri.....	36
Şekil 21: Hasta Ve Kontrol Gruplarının GHK Alt Nazal Kadran Ölçümleri	37
Şekil 22: Hasta Ve Kontrol Gruplarının GHK Alt Temporal Kadran Ölçümleri	37
Şekil 23: Hasta Ve Kontrol Gruplarının GHK Ortalama Ölçümleri.....	38
Şekil 24: Hasta Ve Kontrol Gruplarının Santral Maküla Kalınlık Ölçümleri.....	39
Şekil 25: Hasta Ve Kontrol Gruplarının RSLT Üst Kadran Ölçümleri	40
Şekil 26: Hasta Ve Kontrol Gruplarının RSLT Alt Kadran Ölçümleri.....	41
Şekil 27: Hasta Ve Kontrol Gruplarının RSLT Nazal Kadran Ölçümleri	41
Şekil 28: Hasta Ve Kontrol Gruplarının RSLT Temporal Kadran Ölçümleri	42

Şekil 29: Hasta Ve Kontrol Gruplarının RSLT Ortalama Kalınlık Ölçümleri.....	42
Şekil 30: Hasta Ve Kontrol Gruplarının MD Ölçümleri.....	44
Şekil 31: Hasta Ve Kontrol Gruplarının PSD Ölçümleri.....	44
Şekil 32: Hasta Ve Kontrol Gruplarının Görme Alanı Ölçümleri	45
Şekil 33: Hasta Ve Kontrol Gruplarının Maküla Fundus Otoflorekans Ortalama Piksel Değerleri.....	46
Şekil 34: Hasta Ve Kontrol Gruplarının Fovea Fundus Otoflorekans Ortalama Piksel Değerleri	46
Şekil 35: Hasta Ve Kontrol Gruplarının 1.5 Döngü/Derece (Cpd)'De Kontrast Duyarlılık Ölçüm Değerleri	47
Şekil 36: Hasta Ve Kontrol Gruplarının 3 Döngü/Derece (Cpd)'De Kontrast Duyarlılık Ölçüm Değerleri	48
Şekil 37: Hasta Ve Kontrol Gruplarının 6 Döngü/Derece (Cpd)'De Kontrast Duyarlılık Ölçüm Değerleri	48
Şekil 38: Hasta Ve Kontrol Gruplarının 12 Döngü/Derece (Cpd)'De Kontrast Duyarlılık Ölçüm Değerleri	49
Şekil 39: Hasta Ve Kontrol Gruplarının 18 Döngü/Derece (Cpd)'De Kontrast Duyarlılık Ölçüm Değerleri	49
Şekil 40: Hasta Grubunun Görme Alanına Göre Hidroksiklorokin Kullanım Süreleri	54

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Grupların Demografik Verileri	32
Tablo 2: Hastaların Tamı Bilgileri	33
Tablo 3: Hastaların Hidroksiklorokin Kullanım Süreleri Ve Toplam İlaç Dozları ...	33
Tablo 4: Hasta Ve Kontrol Gruplarının GHK Kalınlık Ölçümleri	34
Tablo 5: Hasta Ve Kontrol Gruplarının MMK Ölçümleri	38
Tablo 6: Hasta Ve Kontrol Gruplarının RSLT Ölçümleri	40
Tablo 7: Hasta Ve Kontrol Gruplarının Görme Alanı Ölçümleri	43
Tablo 8: Hasta Ve Kontrol Gruplarının Maküla Ve Fovea Ortalama Piksel Yoğunluğu	45
Tablo 9: Hasta Ve Kontrol Gruplarının Kontrast Duyarlılık Ölçümleri	47
Tablo 10: Hasta Grubunda Hidroksiklorokin Kullanımı İle Görme Alanı Ölçümleri Arasındaki Korelasyon	50
Tablo 11: Hasta Grubunda Hidroksiklorokin Kullanımı İle RSLT Ölçümleri Arasındaki Korelasyon	50
Tablo 12: Hasta Grubunda Hidroksiklorokin Kullanımı İle Santral Maküler Kalınlık Ölçümleri Arasındaki Korelasyon	51
Tablo 13: Hasta Grubunda Hidroksiklorokin Kullanımı İle GHK Kalınlık Ölçümleri Arasındaki Korelasyon	51
Tablo 14: Hasta Grubunda Hidroksiklorokin Kullanımı İle Kontrast Duyarlılık Ölçümleri Arasındaki Korelasyon	52
Tablo 15: Hasta Grubunda Hidroksiklorokin Kullanımı İle FOF Ölçümleri Arasındaki Korelasyon	52
Tablo 16: Hasta Grubunda Yaş İle Prognostik Ölçümler Arasındaki Korelasyon	53
Tablo 17: Hasta Grubunda Görme Alanı İle Hastaların Prognostik Ölçümlerinin Korelasyonu	54

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Hidroksiklorokin ve klorokin; penisilamin, altın, levamizol ve sistemik steroidlerden daha az toksik etkiye sahip oldukları ve daha iyi tolere edildikleri için, özellikle son yıllarda romatoid artrit (RA), diskoid lupus eritematozus (DLE), sistemik lupus eritematozus (SLE) ve otoimmün hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (1). Klorokin ve hidroksiklorokin tedavi ve toksik dozları farklı olmasına rağmen benzer makülopati tablosu oluşturmaktadırlar. Klorokine bağlı toksisite ilk olarak 1959 yılında, hidroksiklorokin toksisitesi ise 1967 yılında rapor edilmiştir (2, 3). Hidroksiklorokin, klorokine göre daha az toksik olmasından dolayı, son yıllarda klorokinin yerini almıştır (4).

Bu ilaçlar melanotropik oldukları için, retina pigment epiteli (RPE), iris, silier cisim gibi melaninden zengin dokularda birikirler. Retinotoksik etki mekanizmaları tam olarak anlaşılamamış olsa da yapılan hayvan çalışmaları ile ganglion hücre tabakası üzerine toksik etkileri gösterilmiştir (5). Fakat histolojik çalışmalarda, perifoveal fotoreseptör harabiyeti saptanmış; bunun da RPE fonksiyonundaki bozulmaya sekonder gelişebileceği düşünülmüştür. Klorokin ve hidroksiklorokin lizozomal fonksiyonları bozarak lipofuksin birikimine neden olduğu ve retinal toksisite oluşturduğu da gösterilmiştir (6-8).

Toksisite gelişen hastalar asemptomatik olabilirler. Semptomatik hastalarda okuma güçlüğü, renkli görmede bozulma, santral veya parasantral skotomlara bağlı şikayetler oluşabilir. Erken bulgular genellikle maküler alanda granüler pigmentasyon ve fovea reflesinin kaybıdır. Zamanla oval bir depigmentasyon bandın pigmentasyon halkası ile çevrelenmesi ile oluşan “Bulls eye” (öküz gözü) görünümü ile sonuçlanır. İlaça maruziyet devam ederse pigment değişiklikleri yaygın bir hal alır ve periferde de pigment değişiklikleri görülebilir. Bu evreden sonra değişiklikler kalıcı olduğu gibi, ilaç kesildikten sonra bile ilerleme gösterebilir. Bundan dolayı tedavi sonlandırılrsa bile hasta takip edilmeye devam edilmelidir (9).

Çalışmamızda en az bir yıl hidroksiklorokin kullanan hastalar, ilaç kullanım süresine göre iki gruba ayrılarak (grup 1: beş yıldan fazla, grup 2: beş yıldan az ilaç kullanan), ilaç kullanmayan kontrol grubu hastalarla karşılaştırdı. Retina sinir lifi tabakası kalınlığı, merkezi maküla kalınlığı, ganglion hücre tabakası kalınlığı, fundus

otoflöröresans görüntüleme, görme alanı ve kontrast duyarlılığı verileri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Hidroksiklorokine bağılı erken retinal hasarın tespitinde yapısal ve fonksiyonel ölçüm yöntemlerinin etkinliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.



2 GENEL BİLGİLER

2.1 Retina Anatomisi

Retina; ora serratada 0,1 mm, ekvatorunda 0,2 mm, optik sinir yakınında 0,56 mm kalınlığında olan ince saydam bir dokudur. İç yüzeyi vitreus korteksi ile temasta olup, dış yüzeyi ise RPE ile temastadır. İkisi arasında subretinal alan denilen potansiyel bir boşluk bulunur. Periferde duyu retina ora serrataya kadar uzanır ve pars plana bölgesinde pigmentsiz siliyer epitel olarak devam eder. Retina, komşu pigment epiteli ve altındaki skleranın şeklini alsa bile, pigment epiteline sadece optik disk ve ora serratada yapışıklık gösterir. Diğer bölgelerdeki yapışıklıklar ise zayıftır (10).

Retinada fotoreseptörler en dışta, bipolar hücreler (1.nöron) ortada ve ganglion hücreleri (2.nöron) ise en içte yer alırlar. Bu hücreler arasındaki sinaptik bağlantılar, retinadaki pleksiform tabakaları oluştururlar.

2.1.1 Maküla Lutea

Retina arka kutbunun ksantofil pigmenti içeren kısmıdır. Anatomik olarak; umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea gibi kısımlara ayrılır. Temporal vasküler arkadlar sınır olarak kabul edildiğinde, makülanın çapı yaklaşık 5-6 mm'dir. Fovea; optik sinir başı merkezinden 4,0 mm temporal ve 0,8 mm aşağısında yaklaşık 1,5 mm çaplı alandır. Foveada 2. ve 3. Nöronların yana itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir konkavite oluşur (clivus). Foveada ortalama retina kalınlığı 0,25 mm'dir; bu da kabaca komşu arka kutup retina kalınlığının yarısıdır.

Foveada sinir lifi, ganglion hücre ve iç pleksiform tabakalar yoktur. İç nükleer tabaka, fovea kenarında iki sıra hücre şeklinde azalır. Foveanın santral 0,57 mm çaplı bölgesi sadece konilerden ibarettir. Konkavitenin kenarına doğru bazal membran kalınlığı artmaya başlar ve fovea kenarında maksimuma erişir. Fovea kenarı, biomikroskopik olarak iç limitan membranının oluşturduğu halka şeklinde refle olarak gözlenir. Bu bölgenin genişliği 1500 µm, kalınlığı ise 0,55 mm'dir. Foveanın içinde, retinal damarların bulunmadığı alan 250-600 µm genişliğinde foveal damarsız bölge (foveal avasküler zon/FAZ) olarak bilinir. Bu bölge, flöresein anjiyografide mirengi noktası olarak önemlidir (11).

2.1.1.1 Foveola

350 µm çaplı ve 150 µm kalınlığında yalnız konilerin yer aldığı avasküler çukurluk olup, kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrenir. Foveolanın merkezine umbo ismi verilir ve en keskin görmeyi sağlayan bölüm olup çapı 150-200 µm'dir; bu bölgede koni dansitesi çok yüksektir (mm² de 385.000 koni mevcuttur).

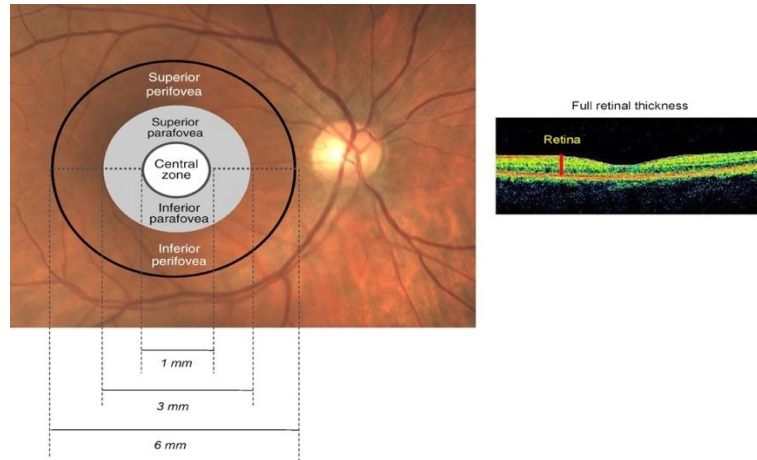
Foveolada 1. ve 2. nöronlar kenara itildiğinden dış pleksiform tabakadaki lifler, iç nükleer tabakayı oluşturan hücrelerin uzantıları ile sinaps yapmadan önce iç limitan membrana paralel seyrederek. Yani bu bölgede dış pleksiform tabakaya ait hücresel uzantıların yatay seyri ile Henle tabakası oluşur.

2.1.1.2 Parafovea

Foveayı çevreleyen 0,5 mm genişliğinde bölgedir. İç retina tabakasında, özellikle iç nükleer ve ganglion hücre tabakasında belirgin hücre artışı ile karakterizedir. Bu bölgede, 4 – 6 tabaka ganglion hücreleri ve 7 – 11 tabaka bipolar hücreler ile retinanın normal yapısı gözlenmektedir. Parafoveada koni ve basil fotoreseptörlerinin oranı eşittir.

2.1.1.3 Perifovea

Maküla bölgesinin periferik zonudur. Parafoveayı çevreleyen 1.5 mm genişliğinde bir kuşaktır (Şekil 1) Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 tabaka bipolar hücre tabakası içerir. Fovea merkezinden 2.75 mm mesafeye kadar uzanır. Burada ganglion hücre tabakası tek nükleuslu tabaka halindedir. Bu bölgede koni-basil oranı 1/2 dir (10, 11).



Şekil 1: Makülanın anatomik görünümü (“Diagnostic capacity of retinal thickness measures in diabetic peripheral neuropathy” adlı makaleden alınmıştır.)

2.2 Fotoreseptörler ve Retina Pigment Epiteli

RPE, bruch zarı ile retina arasında bulunan, nöroektodermal kökenli, tek katlı, altıgen şekilli pigmente küboidal hücrelerden oluşmuş bir tabakadır. RPE'nin apikal kısmı, fotoreseptör hücre tabakasına komşu olup, sıkı ilişki içinde bulunur. Her bir RPE hücresinin apikal kısımlarındaki villöz çıkıntılar, fotoreseptör hücrelerinin dış kısmını sarar. Bu sıkı bağlantı yapıları, dış retina/kan bariyerini oluşturur.

RPE hücrelerinin, fotoreseptör hücrelerin dış kısmından atılan disk ve zarları sürekli olarak sindiren fagositik bir işlevi vardır. Dökülen kısımlar hücre içine alınıp, lizozom olarak bilinen sitoplazmik organel enzimlerinin faaliyeti ile aşamalı olarak sindirilir (11).

Yaşlanma ile birlikte veya toksik etki ile, RPE hücrelerinin sayısında ve fonksiyonunda azalma meydana gelir. Buna bağlı olarak, kalan RPE hücreler üzerindeki yük artmakta ve zamanla artık materyaller tam olarak metabolize edilemediğinden RPE hücre sitoplazmasında birikmektedir. Retina pigment epitelinde biriken bu fagozomal partiküller lipofuksin granülleri olarak adlandırılmaktadır. Hücrelerde lipofuksin miktarının artması, hücre sitoplazmasını daraltarak metabolizmayı bozmakta ve hücrelerin apoptozisine neden olmaktadır. Antimalaryal ilaçlara bağlı toksisitenin etyolojisinde, bu RPE hücre hasarı ve buna ikincil olarak gelişen fotoreseptör kaybının etkili olduğu gösterilmiştir (7, 8)

2.3 Antimalaryal İlaçlar Ve Oküler Toksisiteleri

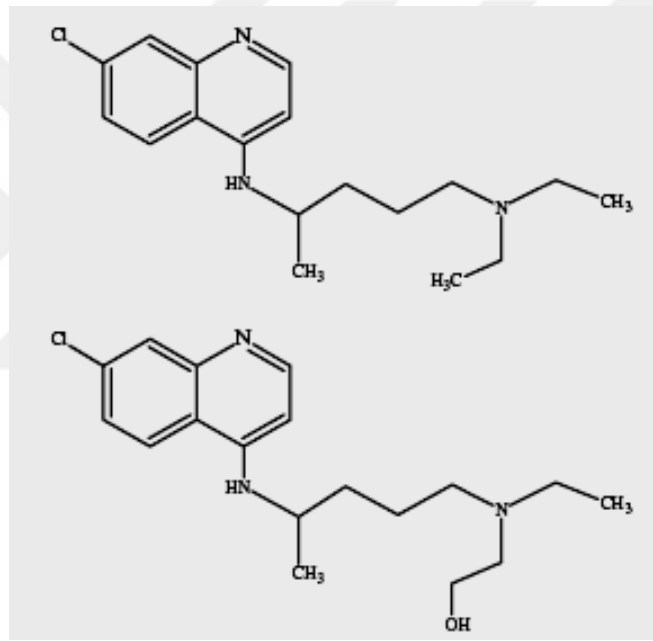
Antimalaryal ajan olan klorokin ve hidroksiklorokin 1950 yılından beri; SLE, RA, Sjögren sendromu ve diğer bağ dokusu hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (12).

2.1.2 Klorokin

Fosfat ve sülfat tuzları halinde kullanılır. Karaciğer, böbrek, dalak, akciğer ve lökositlerde yüksek konsantrasyonda depolanır. Oküler dokulardan özellikle koroid, RPE, siliyer cisime ve derideki melanin içeren hücrelere kuvvetli bağlanır. Yarı ömrü doza bağlı olarak 70 – 120 saattir; 1 – 2 saat içinde serumda maksimum konsantrasyonlara ulaşır. Karaciğerde yıkılarak; %10'u feçesle, %50 – 60 ise idrarla atılır.

2.1.3 Hidroksiklorokin

Klorokin gibi 4-aminokinolin türevi antimalaryal ilaçtır. Klorokinin yan zincirinin ucuna eklenmiş tek bir hidroksil grubu ile farklılık gösterir (Şekil 2). Hidroksi grubu, hidroksiklorokinin kan – retina bariyerini geçmesini sınırlandırarak hidroksiklorokinin oküler toksisitesinin daha az olmasını sağlar (12). Yan etkilerinin çok daha düşük olması nedeniyle artık günümüzde hidroksiklorokin kullanılmaktadır. Hidroksiklorokin de karaciğerde yıkılır ve %70 oranında idrar ile metabolize olmadan atılır. Hidroksiklorokin preparatları (Quensyl, Plaquenil) 200 mg'lık tabletler şeklindedir ve günlük doz 200- 600mg arasında değişir. Tedaviye 200 mg ile başlanır ve doz yavaş yavaş yükseltilir. Fakat genelde 400mg üzerine çıkmaz.



Şekil 2: Klorokin ve Hidroksiklorokin moleküler yapısı. Üstte 315 dalton molekül ağırlığında klorokin yapısı, altta ise 335 dalton molekül ağırlığında hidroksi gruba sahip hidroksiklorokin molekül yapısı izleniyor.

2.1.4 Antimalaryal İlaçların Oküler Yan Etkileri

Oküler yan etkiler en çok kornea, siliyer cisim, lens ve retina izlenir. Bunların dışında nadir olarak, ekstraoküler kaslarda felç, kirpiklerde beyazlanma gibi komplikasyonlara neden olduğu bilinmektedir (13).

2.3.3.1. Kornea

Kornea epitelinde sınırlı, diffüz noktasal opasiteler veya çizgilenmeler şeklinde izlenen keratopatiye neden olabilir. Korneal depozitler tedavinin ilk 3 haftasında erkenden izlenebilir, genelde geri dönüşümlü olup zararsızdır (14).

2.3.3.2. Siliyer cisim

Akomodasyon bozukluğu ve görme bulanıklığına neden olur. Bu etki doz bağımlı olup, ilacın kesilmesi ile geri dönüşümlüdür.

2.3.3.3. Lens

Klorokin kullanan hastalarda noktasal arka kapsül opasiteleri %20-40 oranında gösterilmiştir. Hidroksiklorokin kullananlarda bu komplikasyonun görülmediği belirtilmiştir (14).

2.3.3.4. Retina

Antimalaryal ilaçlar doz ile bağımlı olarak, özellikle koroid ve retina pigment epitelinde aşırı olarak birikerek RPE ve fotoreseptör hasarına neden olur. En ciddi yan etkisi retinopati olduğu için, yapılan çalışmalar ve takipler daha çok bunun üzerinde yoğunlaşmıştır. Retinal toksisite premakülopati ve gerçek makülopati olarak sınıflandırılır. Keratopati, siliyer cisim tutulumu ve lens opasiteleri daha çok görülmesine rağmen zararsızdır.

2.4 Klorokin/Hidroksiklorokin Makülopatisi

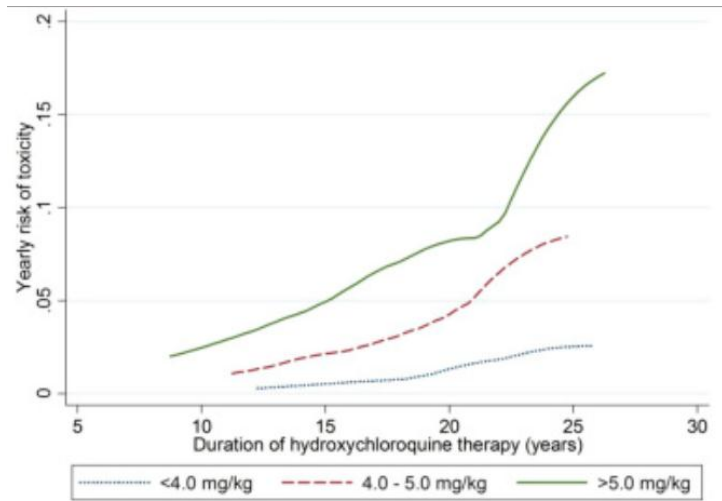
İlacın toksik etkisi birçok hastada parafoveal bölgede olmasına rağmen, Asya etnik kökenli hastalarda ekstramaküler patern görülmektedir (15). İlaçlar, tipik olarak kan/beyin bariyerinin benzeri olan kan retina bariyerini geçerek, retina ve koroid dolaşımı yoluyla nöronal retina ulaşmaktadır. Zengin koroidal kapiller ağla çevrelenen bu bariyer, retina pigment epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan ve bazal membrandan oluşmaktadır. Kan/retina bariyerinin retina komponenti, retina kapiller duvarı ve nöronal yapıları vasküler yapılardan ayıran çevresindeki glial hücrelerden oluşmaktadır. Pasif permeabilitenin yanısıra, aktif transportla geçiş bu kompleks yapıda gerçekleşir. Klorokinin melanine bağlanarak etki etmesi nedeniyle, RPE'de birikip dış kan/retina bariyerini bozarak toksik etkiye neden olduğu hipotezi önceki yıllarda kabul görmüştür. Fakat Reines ve arkadaşları, klorokinin RPE ve

melanine bağlanmasına rağmen, kan/retina bariyerini oluşturan RPE ve retina damarlarının endotel hücreleri normal iken kan/retina bariyerinde etki oluşturmadığını göstermiştir (13, 16).

Hayvan çalışmalarındaki ilk kanıtlar ise, bu ilaçların ganglion hücre tabakası üzerine toksik etkili olduğunu göstermiştir (17). Fakat histolojik çalışmalarda, perifoveal fotoreseptör harabiyeti de saptanmıştır. Yakın geçmişte yapılan çalışmalar, antimalaryal ilaçların RPE'deki lizozomal fonksiyonları bozarak lipofuksin oluşumuna yol açtığı ve bu lipofuksin birikiminde, retinanın toksik hasarında etkili olduğunu gösterilmiştir (6, 7). Mahon ve arkadaşları hayvan modelinde, RPE'de içerisi kon fotoreseptör artıkları ile dolu otofajik granül birikimini göstererek, fotoreseptör hasarının lizozomal fonksiyon bozukluğuna sekonder geliştiğini belirtmiştir (8).

2.1.5 Makülopati İnsidansı

Amerikan Oftalmoloji Akademisi (AOA), en son revize ettiği kılavuzda toksisite riskinin günlük doz ve kullanım süresine bağlı olduğunu belirtmiştir. Önerilen dozlarda kullanıldığında 5 yıla kadar toksisite riskinin %1, 10 yıla kadar ise %2'nin altında olduğunu; ancak 20 yıl sonrasında toksisite insidansı %20'lere ulaştığını belirtmiştir. (Şekil 4) Bununla birlikte 20 yıl ilaç kullanımına rağmen toksisitesi olmayan bir hastanın sonraki yılda sadece %4'lük toksisiteye dönüşüm riski vardır(15).



Şekil 3: Makülopati İnsidansı. (The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. JAMA Ophthalmol 2014)

Günlük doz yüksek olduğunda risk daha da yüksektir. Düşük dozlarla risk daha küçük olmakla birlikte, uzun süreli kullanım için gerçekten "güvenli" bir dozaj olduğu açık değildir (15).

Genel olarak klorokin kullanımının hidrosiklorokin kullanılmasına göre artmış makülopati riski ile birlikte olduğu kabul edilir. Klorokin makülopati insidansı %7,4 olarak bildirilmiştir (18) . Buna karşılık hidrosiklorokin makülopatisinin gerçek insidansı tartışmalıdır. Makülopatinin tanımı ve tesbiti için kullanılan yöntemeye bağlı olarak, hidrosiklorokin makülopatisi insidansı %1 ile %40 arasında bildirilmiştir (19). Mackenzie geniş popülasyon temelli çalışmasında 6,5mg/kg'dan daha az hidrosiklorokin alanlarda makülopati riski olmadığını belirtmiştir (20). Mantyjarvi, 63 hastanın sadece bir tanesinde (%1,6) hidrosiklorokin makülopatisi tanımlamıştır (21). Berstein, 10 yıldan kısa süreli 6,5 mg/kg/gün'den az hidrosiklorokin tedavisi alan ve herhangi bir böbrek hastalığı olmayanlarda retinopati gelişimi riskinin düşük olduğunu savunmuştur. Günümüzde genel popülasyonda rapor edilen hidrosiklorokin makülopati insidansının %1'ler civarında olduğu kabul edilmektedir (1).

2.1.6 Risk Faktörleri

Makülopati oluşumunda etkili parametreler şunlardır (15, 22):

Majör faktörler;

- Günlük ilaç dozu;
 - Hidrosiklorokin >5 mg/kg gerçek kilo
 - Klorokin >2,3 mg/kg gerçek kilo
- Tedavinin süresi;> 5 yıl (hastada eşlik eden başka risk faktörü yoksa 5 yıl üzerinde kullanımı)
- Böbrek hastalığı; glomerular filtrasyon hızının normalin altında olması
- Beraberinde tamoksifen kullanımı; riski ortalama 5 kat artırır
- Eşlik eden retinal ve maküler hastalık

Minör faktörler;

- Yaş (60 yaş üzeri)
- Karaciğer hastalığı

- Genetik faktörler

AOA, hidrosiklorokinin 5 mg/kg gerçek kilo/gün' den daha az kullanımını, ideal kiloya göre hesaplanmasından daha güvenilir bulmuştur. Ancak klorokin kullanımıyla ilgili buna benzer veri mevcut değildir. Literatüre göre klorokinin ≤ 2.3 mg/kg/gerçek kilo/gün kullanımı önerilmektedir (15).

AOA'nın son yayınlanan kılavuzunda retinopati riskini en aza indirmek amaçlanmıştır. Ayrıca birçok hasta için hidrosiklorokinin uzun süreli kullanımına izin veren önerilerde bulunulmuştur. Dozun hesaplanması için ideal vücut ağırlığı kullanılması yönündeki önceki tavsiyeler, bu ilaçların yağ içinde kalmadığı fikrine dayanıyordu; ancak mevcut laboratuvar çalışmaları, bu ilaçların melanotik doku, karaciğer ve böbrekte depolandığını gösterirken; kas, yağ ve diğer çeşitli organlarda düşük konsantrasyonda olduğunu göstermektedir. İdeal ağırlık formülleri, zayıf bireylerde aşırı doza neden olabilir; bundan dolayı önerilen formülde gerçek ağırlık kullanıldığında, geniş bir vücut habitus aralığında eşit olarak risk hesaplanır (15).

Kritik bir faktör olarak; ilaç kullanım süresi, dozaj ile bağlantılıdır. Önerilen dozu kullanan hastalar da bile yıllarca kullanıldıktan sonra ciddi risk oluşmaktadır.

Daha önceki literatür günlük doz ve süreyi birleştiren "kümülatif doz" 'un basit bir risk göstergesi olabileceğini ileri sürmüştü, ancak son yapılan çalışmalara göre risk, kg/gerçek ağırlık/gün ve kullanım süresi ile en doğru şekilde değerlendirilir (15).

Böbrek ve karaciğer fonksiyonları, toksisite gelişimi ile ilişkili faktörler olup, günlük dozdan daha az önemlidir (1). Karaciğer ve renal yetmezliği olan hastalarda artmış ilaç retansiyonu nedeni ile retinopati gelişme riski artabilir. Hidrosiklorokin ve klorokin, böbrek tarafından büyük oranda temizlenir; böylelikle böbrek hastalığı ilacın dolaşımdaki seviyesini etkin biçimde arttırdığı için toksisite riskini artırmaktadır. Ayrıca renal tutulum SLE'de ve diğer romatolojik hastalıklarda nadir değildir, bu nedenle hastaların böbrek fonksiyonları dikkatli araştırılması gerekmektedir. Böbrek hastalığı olan hastalarda öngörülmeven yüksek kan ilaç düzeyi olabilir ve hem dozaj hem de tarama sıklığının buna göre ayarlanması gerekebilir (15).

Yaşlı hastalar, azalmış ilaç klerensi ve artmış birikimden dolayı klorokin ve hidrosiklorokin toksisitesine daha duyarlıdır (23). Johnson ve Vine 47 hastalık

serilerinde, 60 yaşın altında hiçbir hastada hidrksiklorokin makülopatisi saptamazken; 60 yaşın üstünde 13 hastada bulmuştur (24).

Altta yatan retinal hastalığı olan hastalarda toksisite riski yüksek olabilir. Ancak bunu teyit edecek belirli bir veri mevcut değildir. Bir retinal distrofi ya da belirgin dejenerasyon üzerine potansiyel olarak toksik bir madde eklemek mantıklı görünmemektedir. Ayrıca hastada eşlik eden makülopati ile ilgili diğer önemli sorun da tarama işlemlerinin yorumlanmasına müdahale eden test anormalliklerine neden olabileceğidir (15).

Bazı hastaların hidrksiklorokin toksisitesine genetik olarak ABCA4 polimorfizmlerinden dolayı gerçekten koruyucu olduğu ileri sürülmektedir. Sitokrom P450 genindeki polimorfizmler ilacın kan konsantrasyonunu etkileyebileceğini düşündürmektedir. Avrupa ve Asya gözleri arasındaki hastalık paterninin farklılığı genetik faktörler ile ilişkilendirilebilir (15).

Hidrksiklorokin kullanımıyla ilgili son zamanlarda yapılan geniş çaplı çalışmanın beklenmedik bir bulgusu, eşlik eden tamoksifen kullanımının (meme kanseri tedavisi) toksisite riskini yaklaşık olarak 5 kat arttırmasıdır (15).

Tamoksifen, tek başına bir retinal toksindir. Ancak sebebi tam olarak açıklanamamıştır. Metabolik sinerjinin olumsuz etkisi olabileceği düşünülmektedir. Bundan dolayı tamoksifen alan hastalarda dikkatli bir şekilde doz ayarlama ve tarama yapılmalıdır (15).

2.1.7 Klinik bulgular ve prognoz

Semptomlar genellikle santral veya parasantral skotomlarla ilgilidir. Diğer şikayetler ise; fotofobi, gece körlüğü ve fotopsidir. Fakat hastada makülopati olduğu halde, hasta asemptomatik de olabilir (4). Erken skotomların anlaşılması güçtür ve genellikle fiksasyonun 10°'si içindedir. Fiksasyonun yukarisında aşağısından daha yaygındır. Zamanla bu skotomlar genişler, sayıları artar ve fiksasyonu etkiler ve görme azalmasına yol açarlar (25).

Makülopati ncesi evrede; görme keskinliğinde azalma olmaksızın makülada birkaç pigmenter beneklenme ve fovea reflexinde silinme görülebilir. İlaç kesildiğinde değişiklikler genellikle geriler ve skotom da kaybolur (25).

Makülopati evresinde; fovea refle kaybı ve RPE atrofisinden kaynaklanan parafoveal halo mevcuttur. Beyaz hedefe karşı gelişen santral skotom da oluşabilir.

Hedef tahtası retinopati evresinde; makülada granüler hiperpigmentasyon, bunun etrafında konsantrik depigmentasyon, en dışta ise hiperpigmente halka mevcuttur. Çoğu hasta okumada güçlük, kamaşma, görmede bulanıklık, ışık çakmaları ve metamorfopsiden yakınır ve bu hastalarda göz dibinde öküz gözü makülopati mevcuttur (26). İlacın kullanımına devam edilirse pigmentasyon daha yaygın hale gelebilir. Son dönem görünümü, periferik pigment değişiklikleri, kemik spikülleri oluşumu, damar değişikliği ve optik sinir solukluğu ile retinitis pigmentozadan ayrılamayabilir (25). Renkli görme erken hasarda görülmezken ileri maküler hasar olduğunda bozulur (27).

2.1.8 Retinal Toksisitenin Erken Tanısı:

Retinal toksisitenin erken tespit edilmesi önemlidir. Ancak günümüzde toksisite gelişmeden, erken tanı için herhangi bir “altın standart” klinik test mevcut değildir. Takiplerde hedeflenen amaç erken toksisitenin tespit edilmesidir. Bunun için birçok yöntem önerilmektedir. Bunlar;

- Oftalmolojik muayene
- Görme alanı testi
- Renkli görme değerlendirilmesi
- Amsler grid testi
- Fundus flöresein anjiyografi ve fundus fotoğrafları
- Fundus otoflöresans (FOF)
- Optik Koherens Tomografi (OKT)
- Elektrofizyolojik testler ve multifokal ERG (mfERG)
- Kontrast duyarlılığı değerlendirilmesi

2.4.4.1. Oftalmolojik Muayene

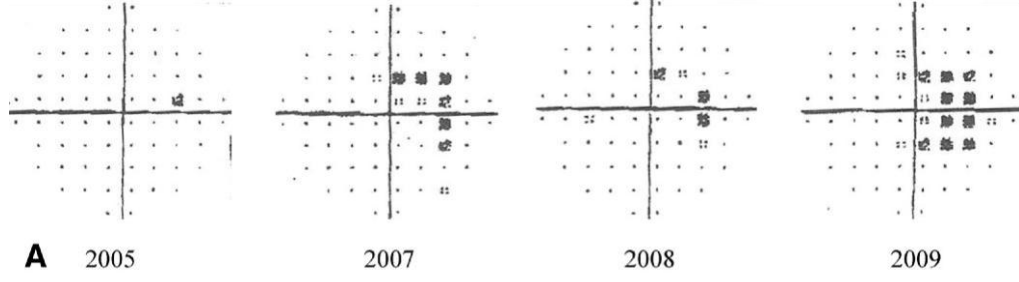
Hastada görme keskinliği ölçümü tashihli yapılmalıdır. Retinanın periferini ve vasküler yapıyı da içeren dikkatli bir fundus muayenesi yapılması önemlidir. Ancak erken fundus değişimleri nonspesifik olduğundan kalıcı hasar oluşmadan tespit

edilemeyebilir (18, 28). Ayrıca hastada eşlik eden makülopati varlığında, görüntüleme yöntemleri etkilenebileceğinden erken tespit edilmesi önemlidir (15).

2.4.4.2. Görme Alanı Testi

Görme alanı testi antimalaryal ilaçların retina toksisitesinin saptanmasında günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Buna rağmen, erken olgularda toksisitenin tespit edilmesi zor olabilir. Fundus değişimlerinden önce paramaküler fonksiyon kaybı görüldüğü için, görme alanı testi antimalaryal ilaçların toksisitesinin ortaya çıkarılmasında oldukça önem arz etmektedir. Amsler grid ve Humphrey 10-2 görme alanı testi en sık kullanılan iki yöntemdir. Amsler grid testinin avantajı tekrarlanabilir olması, hızlı, kolay, ucuz ve hastaların kendi kendilerine uygulayabilmesidir (18). Bazı araştırmacılar standart otomatik bilgisayarlı statik 10-2 görme alanı testi pahalı ve zaman alıcı olduğundan dolayı ancak pozitif Amsler grid testinin doğrulanmasında kullanılması gerektiğini savunmaktadırlar (29). Ancak güncel çalışmalarda ve rehberlerde başlıca önerilen takip yöntemi 10-2 beyaz statik görme alanıdır (şekil 4). 10-2 alan örneği maküla içinde yüksek çözünürlüğe sahiptir ve Asya kökenli olmayan hastalar için mükemmeldir. Ancak, toksisite genellikle makülanın ötesinde görülen Asyalı hastalar için daha geniş test kalıpları (24-2 veya 30-2) gereklidir (15).

Standart otomatik perimetrede karakteristik olarak parasantral skotom başlangıç bulgusu olsa da erken dönemde genel depresyon ve zayıf depresyon noktaları görülebilir. En sık etkilenen bölge inferotemporal bölgedir (30). Santral ya da parasantral görme alanı defekti tespit edildiğinde ilk önce test tekrar edilmelidir. Eğer aynı defekt ortaya çıkarsa AOA'nın önerdiği objektif testlerden (mfERG, FOF ve spektral OKT) herhangi biri uygulanmalıdır. Takip eden ziyaretlerde görme alanı defektinin progresyon göstermesi çoğu otorite tarafından toksisite olarak değerlendirilmektedir (15).



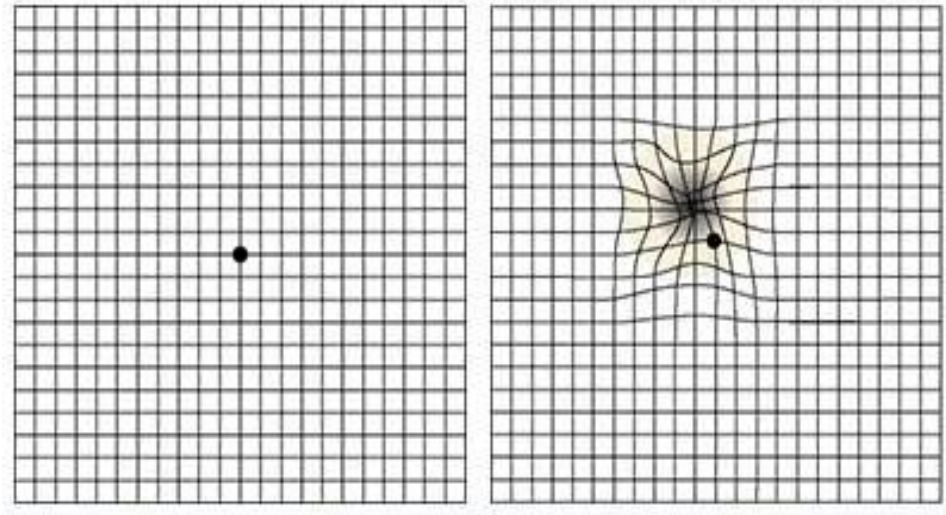
Şekil 4: Hidroksiklorokin retinopatisine bağlı ilerleyici parasantral görme alanı kaybı (AOA'nın raporundan alınmıştır.)

2.4.4.3. Renkli Görme Değerlendirilmesi

İshihara gibi renkli görme testleri erken retinopatide başlıca renkli görme defektinin tesbitinden çok skotomun tanınmasında kullanılır (14). Özellikle görme alanı güvenilir olmayan dikkati kötü hastalarda santral görme alanına ek test olarak kullanılabilir (18). İleri makülopatilerde antimalaryal ilaçlar mavi-sarı tritan aksı kırmızı-yeşil'den daha çok etkiler. Bu yüzden Farnsworth Panel D- 15 testi faydalı olabilir (31). Ancak AOA'nın son yayınlanan kılavuzunda renkli görmenin değerlendirilmesi sensitif veya spesifik olmadığı için tarama testi olarak önerilmemektedir (15).

2.4.4.4. Amsler Grid Testi

2002 yılında yayınlanan AOA'nın raporunda amsler grid testi (Şekil 5), görme alanı testinin alternatifi olabilir olarak ifade edilmişti (31). Ancak günümüzde önceliğini kaybetmiştir. Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda yüksek sensitiviteye sahipken hidroksiklorokin retinopatisinde, daha geç dönemde amsler testinde bozulma izlenmektedir. 10-2 görme alanı testinin alternatifi olarak değerlendirilemez (15).



Şekil 5: Amsler grid testi (Sağ; Sağlıklı bir gözde normal bir amsler kartı görünümü Sol; Parasentral skotomu olan hastada amsler kart görünümü)

2.4.4.5. Fundus Flöresein Anjiografi ve Fundus Fotoğrafları

Flöresein anjiografi, semptomlar gelişmeden önce fundus değişimlerini göstermemektedir ve öküz gözü makülopatinin tesbit edilmesi için gerekli bir test değildir. AOA'nın son kılavuzunda tarama testi olarak önerilmemektedir. Anjiografi geç RPE değişikliklerini gösterebilir. Erken retinopatinin tespit edilmesinde yeri yoktur (15). Ancak görme alanı testinde zorlanan hastalarda ve diğer makülopati yapan nedenlerin dışlanması yararlı olabilir (18). Flöresein anjiografi göze çarpan maküler tutulumun ve belirgin pigmenter değişimin açığa çıkarılması için kullanılabilir. Skotom oluşumu, görme kaybı veya maküler beneklenme oluşumundan sonra flöresein anjiografi ile anomaliler saptanabilir(32). Renkli fundus resimleri takipte karşılaştırma için yararlı olabilir (31); ancak AOA'nın son kılavuzunda tarama testi olarak önerilmemektedir (15).

2.4.4.6. Fundus Otofloresans

Flöresans; moleküllerin belli bir dalga boyundaki ışıkla uyarılması sonucunda daha uzun bir dalga boyunda ışık yayması olarak tanımlanmaktadır. Otofloresans ise herhangi bir boya verilmeksizin gözdeki yapılardan floresan ışık yayılımı olarak tanımlanır. Göz dibinde otofloresans özelliği olan moleküllerin (florofor) bulunması nedeniyle filtreler yardımıyla boya verilmeksizin fundus görüntüleri elde edilebilir. Bu metoda FOF görüntüleme denilmektedir. Gözdibi görüntülenmesinde son yıllarda

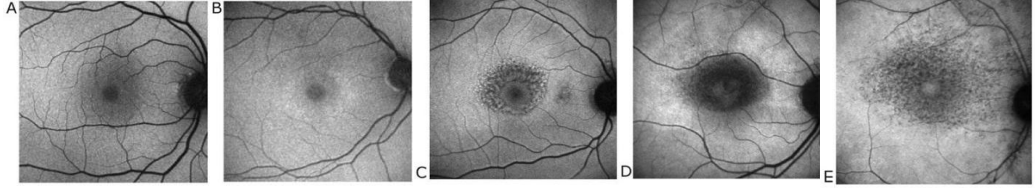
kullanıma girmiştir. Fundus otoflöresansı denilince genellikle fundusun 488 nm dalga boyundaki mavi ışık ile uyarılmasına dayanan görüntüleme yöntemi anlaşılmaktadır.

Lipofuksin, 488 nm dalga boyundaki ışık ile elde edilen otoflöresansın ana kaynağıdır. RPE lipofuksin asıl olarak fotoreseptör dış segmentlerinin tam olmayan yıkımı sonucu oluşmaktadır (33). Lipofuksin, otoflöresans özelliğine sahip, rengi sarı ile kahverengi arasında değişen pek çok farklı molekülün karışımından oluşan bir birikim materyalidir ve tüm postmitotik hücrelerin lizozomlarında birikir. Yani lipofuksin; yağ asidi, retinoid ve proteinlerin oksidatif yıkım ürünlerinin bir karışımıdır. Lipofuksindeki ana floroför A2E isimli fotoreseptör dış segment yıkım ürünüdür. Lipofuksin miktarıyla elde edilen FOF görüntüsü arasında paralellik olduğu ifade edilmektedir (34). Yani FOF, oftalmoskopik olarak görülemeyen RPE lipofuksin miktarındaki değişikliklerini ortaya koyabilmektedir.

Fundus otoflöresansında normal bir gözden elde edilen görüntülemesinde optik disk ve retina damarlarında otoflöresans olmadığı görülmektedir (Şekil 6). Bunun nedeni optik diskte RPE bulunmaması ve retina damarlarının pigment epitelini ve koroidi örtmesidir. Makulada luteal pigmentlerin varlığı FOF'da hipootoflöresansa neden olur. Fundusun geri kalanında RPE'de var olan lipofuksin sebebiyle otoflöresans izlenmektedir. Flöresein anjiyografideki terminolojiye benzer şekilde otoflöresans görüntülemelerinde hipootoflöresans ve hiperotoflöresans terimleri kullanılmaktadır. AOA'nın raporuna göre FOF testi 10-2 görme alanı testini destekleyen ve önerilen testlerden birisidir (15). Erken dönem RPE hasarını ve fotoreseptör hasarını göstermekte ve hidrosiklorokin retinopatisinde erken tanı için değerli testlerdendir (35, 36).

Hidrosiklorokin makülopatisinde gelişen FOF bulguları şunlardır (36):

- Başlangıç evrede, perifoveal halka şeklinde artmış otoflöresans görünüm (Şekil 6B)
- İleri evrede, perifoveal benekli şekilde otoflöresans azalması (Şekil 6C)
- Hastalığın ilerlemesiyle RPE atrofisine bağlı perifoveal geniş hipootoflöresans alanı (Şekil 6D)
- Ağır retinopati evresinde ise, arka kutupta benekli hipootoflöresans ve buranın etrafını çevreleyen arkadlara kadar uzanan hipootoflöresans beneklenme izlenir (Şekil 6E)(36).



Şekil 6: Hidroksiklorokin makülopatisinde FOF görüntüleme; A- Normal FOF; B- başlangıç evre; C, D- İleri evre; E- Ağır retinopati evresi (“Hidroksiklorokin maküla toksisitesinin tanı ve izlenmesinde fundus otoflöresansı”adlı tıpta uzmanlık tezinden alınmıştır.)

2.1.8.1.1 Fundus Otoflöresans Görüntülerin Yorumlanması

Fundus otoflöresans görüntüsü, 0-255 arasında değişen piksel değerlerine karşılık gelen sinyal yoğunluğuna sahiptir. Düşük piksel değerleri (koyu) düşük yoğunlukları, yüksek piksel değerleri (parlak) ise yüksek yoğunlukları ifade etmektedir. Parafoveal alanda sinyal gücü artmakla birlikte periferik retina göre daha düşüktür, çünkü santral RPE hücrelerinde melanin birikimi lipofusin granüllerinin yoğunluğuna göre daha fazladır (37).

2.4.4.7. Optik Koherens Tomografi (OKT)

OKT, yüksek çözünürlükte retinal kesitler sunan ve bunu retinanın iç mikro yapısındaki biyolojik dokulardan yansıyan ışığın gecikme zamanını ve şiddetini ölçerek gerçekleştiren bir sistemdir (38). Bu teknik sayesinde gerçek zamanlı olarak in situ dokuların 8-15 µm düzeyindeki ayrıntılarının görüntülenmesi sağlanabilmektedir. Bu hassasiyet, ultrason ve manyetik rezonans gibi görüntüleme tekniklerinde bile elde edilememiştir (39). Koherent ışık terimi laser ışığı gibi tek dalga boyundaki ışığı tanımlamaktadır. Parsiyel koherent ışık ise kısa bir aralıkta farklı dalga boyundaki ışın demetini içermektedir. OKT’de kullanılan parsiyel koherent ışık, superluminesent diod laser (SLD) cihazından sağlanan ~800 nm dalga boyundaki kızılötesi laser ışığıdır (çeşitli firmalar tarafından üretilen OKT cihazlarında kullanılan kızılötesi ışığın dalga boyu 800 ile 840 nm arasında değişmektedir). SLD cihazından gönderilen ~800 nm dalga boyundaki ışık göze yönlendirilmekte, bu sırada ışık, ışın ayırıcı (beamsplitter) olarak adlandırılan yarısaydam bir aynadan geçmektedir. Bu aynada ışın demeti ikiye ayrılarak yarısı dedektöre mesafesi bilinen ve bu mesafe değiştirilebilen bir referans aynasına, diğer yarısı ise göze gönderilmektedir. Göze

giden ölçüm ışığı, gözde ilerlerken geçtiği doku katmanlarının yapısına bağlı olarak farklı şiddette ve gecikme zamanıyla dalgalara ayrılarak geriye döner. Referans aynasına giden ışık ise bilinen bir mesafeden bilinen bir gecikme zamanıyla tek bir dalga olarak dedektöre ulaşır. Dokulardan gelen ve doku katmanlarının sayısı kadar yansıma içeren ışık sinyali; referans aynasından gelen, yansıma mesafesi ve gecikme zamanı bilinen tek referans ışık sinyali ile interferometrede birleştirilir (40).

OKT cihazlarında kullanılan kızılötesi ışığın dalga boyu 800 ile 840 nm arasında değişmektedir. Işık kaynağı 200 mikrowatt ışık salınımı yapan 830 nm dalga boyunda yüksek aydınlatmalı diode laserdir. Kısa koherens uzunluğuna sahip diode ışığı, OKT görüntüleme sisteminin ideal longitudinal rezolüsyonunu sağlamaktadır.

Çeşitli düzeyde hidrosiklorokin toksisitesi olan hastalarda parafoveal maküler kalınlıkta incelme ve parafoveal öncelikle kon dış segment çizgisinde daha sonrada iç-dış segment çizgisinde bozulma OKT ile tespit edilmiştir (41-46). Spektral veya Fourier Domain OKT ile yeterli çözünürlük elde edilebilmektedir ancak Time Domain OKT ile yeterli çözünürlükte değildir. Bundan dolayı time domain OKT taramada önerilmemektedir (15). Klasik OKT teknolojisi Time Domain OKT’de, 800 nanometrelik ışın dalgası arka segmente ulaşmakta ve yansımaları elde edilerek 10 mikrometrelik kesit aralığı elde etmektedir (38).

Ultra yüksek çözünürlüklü OKT teknolojisi spektral zeminli OKT’de, 800 nanometrelik ışınların yansıması algılanarak kesit aralığı 3 mikrometreye düşürülmüştür (38).

Time domain OKT’yi fourier domain OKT’den ayıran iki parametre hız ve çözünürlüktür. Time domain OKT sistemleri, retinanın farklı tabakalarının yansımalarını ölçmek için referans aynanın mekanik hareketine bağlı olarak çalışır. Bu nedenle saniyede sadece 400 A-tarama yapabilir. Buna karşın fourier domain OKT, sabit bir referans aynası ve retinanın tüm tabakalarından eş zamanlı görüntü bilgisi almak için yüksek kapasiteli bir spektrometre kullanır. Bu da saniyede 26.000 A-taramaya eşdeğer bir görüntü elde edilmesini sağlar (38).

Fourier domain OKT’nin time domain OKT’ye ikinci üstünlüğü oluşturduğu görüntülerin çözünürlüğüdür. İki sistemde süperluminesan diyot ışık kaynağı kullanır. Ancak fourier OKT’nin daha geniş spektral bandı, time domain OKT cihazları ile elde

edilenden iki kat daha detaylı kesitsel görüntü sağlar. Ultra yüksek çözünürlüklü OKT, her bir retinal tabakanın, fotoreseptörlerin detayına kadar görüntülenmesine olanak sağlar (38).

Fourier domain OKT'nin yüksek tarama hızı, time domain OKT sistemlerinde görüntü bozulmalarına neden olan hareket artefaktlarının çoğunu ortadan kaldırır. Zira göz hareketlerinden daha hızlı bir tarama hızı, bu kalitenin ortaya çıkmasında önemlidir. Tarama hızının artması, görüntünün göz hareketlerinden en az etkilenmesi yani artefaktların oluşmaması açısından en önemli avantajlarından biridir (38).

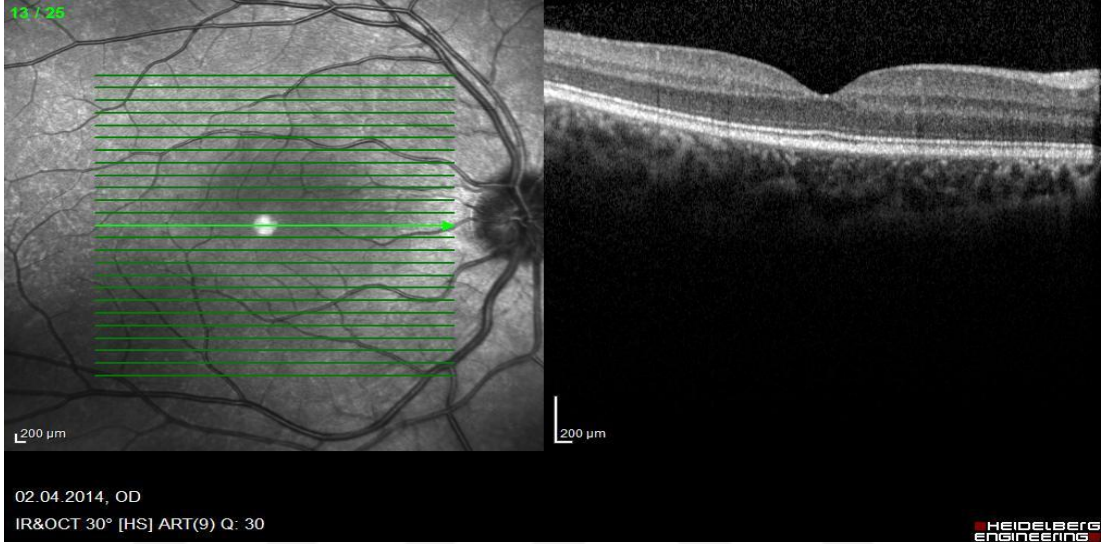
OKT'de görüntü kalitesini ifade etmede sinyal/ gürültü oranı kullanılmaktadır. Bu oran OKT'nin son versiyonlarında sinyal kuvveti terimiyle gösterilmektedir. OKT ile elde edilen görüntülerin ve ölçümlerin güvenilir olduğunu kabul edebilmek için bu oranın 6 veya üzerinde olması gerekmektedir.

AOA raporuna göre spektral makula OKT önerilen destekleyici objektif testlerden birisidir. Antimalaryal ilaçlara bağlı hasar OKT'de Asya kökenli olmayanlarda parafoveal bölgede; Asya kökenlilerde ise damar arkadları boyunca fotoreseptör tabakasında incelme şeklinde görülür. Bu fotoreseptör kaybının olduğu lokalize alanlar toksisitenin güçlü göstergeleridir. İlk hasar bazen fotoreseptör dış segmentinin yapısal çizgilerinin farklı odak kesintileri olarak tanınabilir. Bu odak noktaları oluşana kadar dış retina kalınlığı normal kalır; bu nedenle tarama kademeli ve kronik değişiklikleri beklemek yerine daha önce fark edilmemiş retinopati alanlarını tanımayı amaçlamalıdır. Özellikle Asya etnik kökenlilerde vasküler arkad boyunca geniş taramalar yapılması önemlidir. Bu alanlarda erken değişikliklerden şüpheleniliyorsa test tekrarlanabilir veya teyit etmek için başka testlerden faydalanılabilir. Spektral alanlı OKT; görme alanı veya mfERG kadar hassas olmayabilir ancak hastada toksisitenin erken göstergesi olabilen bölgesel bir incelme mevcut olduğunda kesin bilgi verir (15).

2.1.8.1.2 OKT ile Maküla Topografisi ve Maküler Kalınlığın Değerlendirilmesi

Üç boyutlu görüntü retinadan ardışık görüntüler alınıp, OKT'nin optik bölümlenme yeteneği kullanılarak elde edilebilmektedir. Bir segmentasyon ve sınırlama protokolüyle maküla kalınlığı tomografik olarak haritalandırılır. Retina kalınlığını belirlemede ilk adım sınır belirlemedir (şekil 7). Retinanın ön sınırı vitreus olup dış

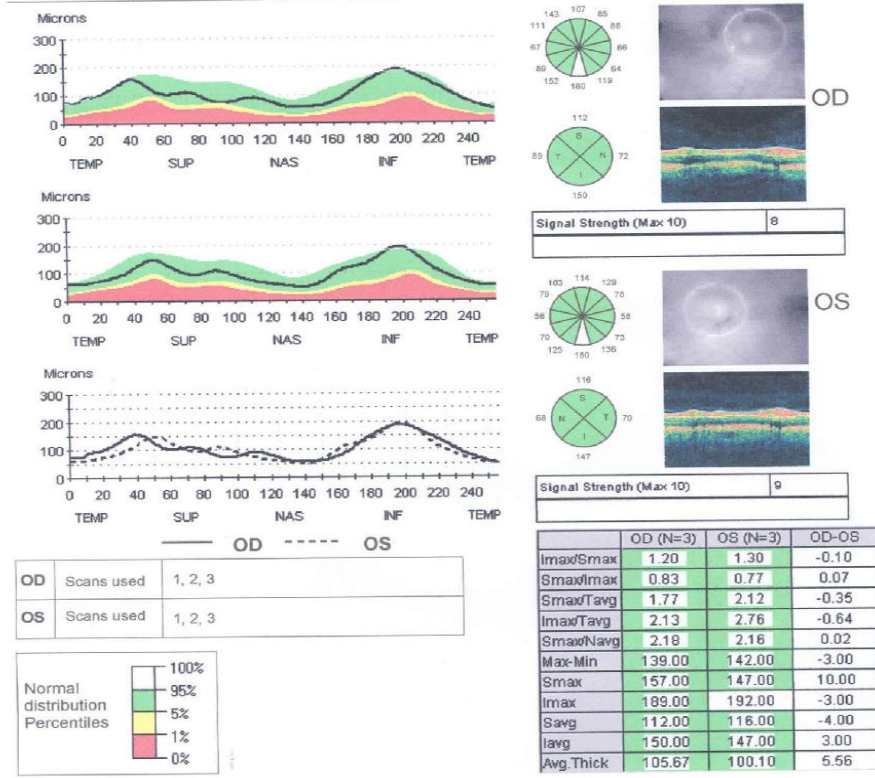
sınır ise değişik firmaların cihazları arasında farklı kabul edilir. Bunlar; RPE-koryokapillaris ünitesi, dış limitan membran veya RPE dış sınırıdır. Üretici firmanın cihaz yazılımına göre bunlardan biri dış sınır kabul edilir. OKT görüntüsünde, arka ve ön retina sınırları belirlendikten sonra, herhangi bir transvers pozisyondaki retina kalınlığı ölçülebilir. Fotreseptörlerin iç ve dış segment arasındaki sınırın OKT ile değerlendirilmesi birçok retinal patolojinin prognozu hakkında fikir verir (47, 48).



Şekil 7: Spektral OKT'nin fovedan geçen görüntüsü

2.1.8.1.3 OKT ile Retina sinir lifi tabakası kalınlığı (RSLT) nın ölçümü

Klinik olarak optik sinir başının ve retina sinir lifi kalınlığının değerlendirilmesi subjektiftir. Gözlemciler arasında büyük değişiklik göstermekte hatta bazen aynı gözlemci tarafından farklı zaman aralarında bile değişkenlik göstermektedir (49). Doğru ve objektif metodlar ile optik diskin değerlendirilmesi ve RSLT kalınlığının tesbiti glokom tanısının konulmasında ve ilerlemesinin izlenmesinde kullanılmaktadır (Şekil 8). Günümüzde bilgisayar temelli oküler görüntü teknolojilerinin geliştirilmesi ile birlikte optik sinir ve retina sinir lifi kalınlığının kantitatif olarak topografik ölçümlerinin elde edilmesi sağlanmıştır.



Şekil 8: OKT ile optik disk kenarının çevrenmesi ve ortalama RSLT kalınlık raporu

2.4.4.8. Elektrofizyolojik Testler ve MfERG

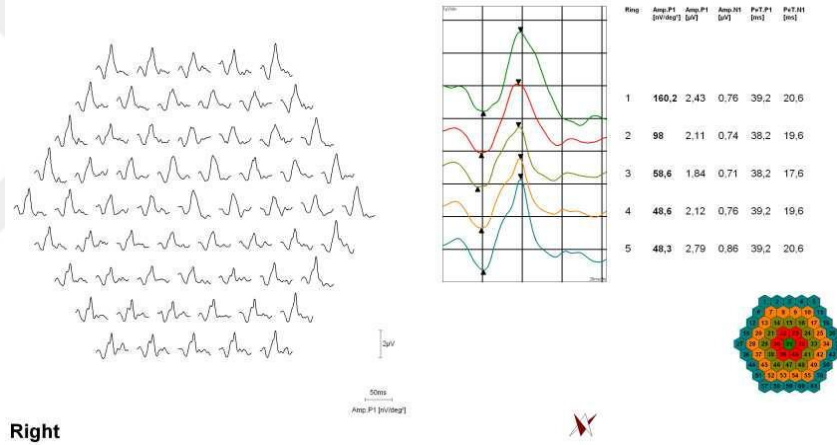
MfERG, arka kutup boyunca topografik olarak bölgesel elektoretinogram tepkileri üretir ve erken retinopatide parafoveal veya ektramaküler elektoretinogram depresyonunu objektif olarak belgeleyebilir. MfERG, görme alanına duyarlılık bakımından benzer ve şüpheli alan kayıplarının nesnel onaylanmasını sağlayabilir. Duyarlılık, merkez etrafındaki yanıt halkaları arasındaki mukayese ile artırılabilir (15).

MfERG, iyi kalibre edilmiş ekipmanın ve deneyimli personelin iyi performans göstermesini ve iyi yorumlanmasını gerektirir ve büyük klinik merkezlerde ve bazı özel ofislerde bulunur (15).

Elektoretinogram (ERG) ve elektrookülogram (EOG) takiplerde sınırlı rol almaktadır ve takip amaçlı kullanılması uygun değildir. Retinal fonksiyonun global bir testidir ve sadece çok geç klorokin veya hidroklorokin toksisitesinde anormallik gösterecektir (15). Ancak ileri dönem antimalaryal retinopatinin değerlendirilmesinde yine de

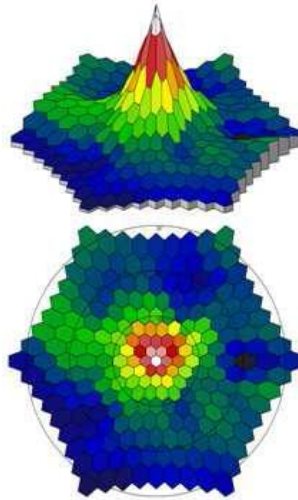
kullanılırlar. ERG değerleri maküler hasar tek başına mevcut olduğunda normal olabilir. Ancak diffüz retinal tutulum gerçekleştiğinde azalır (32). Retinal hasarın saptanmasında ERG'nin gerçekten değerli olabileceğini kanıtlayan bilgi bulunmamaktadır. MfERG antimalaryal ilaç toksisitesinin tesbitinde daha uygun bir değerlendirme yöntemidir (Şekil 9 ve Şekil 10) (15, 36, 50-52). MfERG'de genellikle sırasıyla perisantral, foveal ve perifer makula amplitudlerinde belirgin düşüklük görülmektedir (51).

EOG, RPE'nin metabolik yapısını yansıtmaktadır. Antimalaryal erken retinopatinin saptanmasında rolü olduğuna düşünülse da maküler değişimler ile EOG arasındaki zayıf korelasyon vardır. Romatoid artritli hastalarda düşük EOG değerleri ve EOG sonuçlarının hastalık aktivitesinden etkilenmesinden dolayı EOG'nin tarayıcı bir test olmasını sınırlamaktadır(15, 32).



Right

Şekil 9: mfERG topografik analizi



Şekil 10: mfERG'nin 3-boyutlu analizi.

2.4.4.9. Kontrast Duyarlılığının Değerlendirilmesi

Kontrast, iki görünür bölge arasındaki aydınlanma farkıdır. Eğer bir görme uyarını uzayda sabit veya zamanla şiddetini değiştiriyorsa, bu uyarının maksimum ve minimum şiddetini belirlemek mümkündür. Bu şiddetler arasındaki oran ise kontrast olarak bilinmektedir ve aşağıdaki formülle hesaplanabilir.

Kontrastın bu ölçümü sıklıkla modülasyon adını almaktadır. Kontrastın en büyük değeri $L_{min} = 0$ olduğu zamandır, yani 1'e eşittir (53) ($L =$ luminance).

Kontrast, zamansal ve uzaysal olmak üzere 2 çeşittir. Oftalmolojide uzayda sabit veya zaman içerisinde tekrarlayan uyarıları kullanmak sıklıkla tercih edilmektedir. Bunun basit bir örneği tekrarlayan parlak ışıklardır. Eğer şahıs bu şekilde değişen homojen bir bölgeye bakarsa titreşim olarak görünür ve böylece elde edilen, temporal aydınlanma kontrastıdır. Buna karşın değişen aydınlanmada grating denilen bir seri çizgi halinde tekrarlayan bir patern görülürse, o zaman bu patern uzaysal aydınlanma kontrastı adını almaktadır. Yani temporal aydınlanma kontrastı, belli bir zaman içerisinde ortaya çıkan görme sahaları arasındaki aydınlanma farkının ayırt edilmesi iken; uzaysal aydınlanma kontrastı, uzayda birbirine bitişik bulunan iki bölge arasında aydınlanma farkıdır (54).

Bir görme uyarınının varlığının saptanması retina üzerinde oluşturduğu görüntünün büyüklüğüne bağlı olup, bu büyüklük açı-dakika olarak ifade edilmektedir. Bunun için kabul edilen eşik değer ise 1 açı-dakika olarak ifade edilmektedir ve bir retina reseptörünün çapından daha küçüktür (55). Görme açı derecesi başına düşen birbiri ardınca gelen çizgilerin sayısı ise frekans (grating siklusu) adını alır ve cycles per degree (cpd) olarak ifade edilmektedir (56). Kontrast eşik, verilen bir hedef büyüklüğünün doğru olarak ayırt edilebildiği en küçük kontrast değeridir (57). Kontrast duyarlılık, iki görünür bölge arasındaki aydınlanma farkını ayırt etme gücü olup, kontrast eşik tersi olarak ifade edilmektedir. Yani bir objeyi tanımak veya saptamak için gerekli kontrast miktarının ölçümüdür (54, 55). Kontrast duyarlılığın uzaysal frekansın fonksiyonu olarak eğri şeklinde çizdirilmesi, kontrast duyarlılık fonksiyonu (KDF) veya modülasyon transfer fonksiyonu (MTF) adını almaktadır (57).

Klinik pratikte kontrast duyarlılık testi 3, sıklıkla 5 farklı frekansta cpd veya obje büyüklüğünde, 3-8 kontrast düzeyinde yapılarak KDF elde edilmektedir. Eğrinin genel

veya spesifik bölgelerinde normalden sapma, kontrast duyarlılıkta azalmayı göstermektedir (2). Tipik kontrast duyarlılık eğrisinde, insan görme sisteminin kontrastlara maksimum hassasiyeti, retinada oluşan 4-6 döngü/derece'ye (cpd) yakın imaj büyüklüklerinde olmaktadır. Bu ise 2/10 Snellen görme keskinliği sırasında bulunan optotip büyüklüğüne karşılık gelmektedir. Bu nedenle herhangi bir sebeple gelişen kontrast duyarlılıktaki bir azalmada, bireyin Snellen testindeki küçük, yüksek kontrastlı objeleri algılayabileceğini, buna karşın azalmış kontrasttaki büyük objeleri saptayamayacağı söylenebilir. Daha yüksek ve daha düşük frekanslarda kontrast duyarlılık giderek azalır. Çok daha yüksek uzaysal frekanslarda ise grating %100 kontrasta sahipse, yani, obje beyaz zemin üzerinde siyahsa görülebilir. MTF'de bu nokta 10/10 görme keskinliğine karşılık gelmektedir (2,7).

Yaş ve kontrast duyarlılık arasındaki ilişki kontrasta spesifiktir. En düşük uzaysal frekansta yaşla ilişki yoktur. Bunun sebebi, bu frekansta, refraksiyon, lens ve pupilla değişikliklerinin kontrast duyarlılık üzerine etkisinin minimal olmasıdır. Ancak, orta ve yüksek frekanslarda yaş arttıkça, kontrast duyarlılık fonksiyonu da azalmaktadır (56, 57, 58). Refraksiyon, başlıca yüksek frekanslarda olmakla birlikte, genel olarak tüm frekansları etkilemektedir. Bunun sebebi, bulanık optik sistemin göze giren her uzaysal frekansı etkilemesidir. Bu nedenle, Snellen görme keskinliğinde artış sağlamasa bile, kontrast duyarlılık testi tam tashih yapıldıktan sonra ölçülmelidir (3, 6, 7). Ortam aydınlanması kontrast duyarlılık testi boyunca sabit olmalıdır. Düşük aydınlanmada maksimum hassasiyet düşük uzaysal frekansta görülmektedir. Parlak ışıkta ise yüksek uzaysal frekans için kontrast duyarlılık fonksiyonunda küçük bir değişiklik olmaktadır. Kontrast duyarlılık genellikle 30-70 lambertlik oda aydınlatmasında uygulanmaktadır (59).

2.1.9 Antimalaryal Tedavi Toksisitesinin Takibi

Antimalaryal ilaç kullanan hastaların takip sıklığı için fikir birliği mevcut değildir. Ruiz ve Saatci, hidroksiklorokin kullanan hastaların başlangıç görme alanı, renkli görme ve renkli fundus resminden sonra 9- 12 ay aralıklar ile takibini önermektedir (58). Warner ise; ilk beş sene senede bir, daha sonra altı ayda bir oftalmolojik muayene önermektedir (59). Morsman ve Morand ise, hidroksiklorokin kullanan hastalarda takibin gerekli olmadığını savunmuşlardır (60, 61).

AOA ise eşlik eden makülopatiyi ekarte etmek için, ilaç başlanması planlanan hastada başlangıç muayenesi yapılmasını önermektedir. Uygun bir doz ile ve önemli risk faktörlerinin yokluğunda, yıllık taramaya ilaç başlandıktan 5 yıl sonra başlanabileceğini savunmaktadır. Ancak taramaya hastada eşlik eden risk faktörü varsa erken başlanmalıdır. Toksikite yavaş geliştiği için yıllık incelemelerin yeterli olduğu düşünülüyor. Sonuçların kuşkulu fakat belirleyici olmadığı durumlarda ise testler tekrar edilmeli veya ek testlere başvurulmalıdır (15).

Her ziyarette hastanın aldığı ilaç dozu ağırlığa göre kontrol edilmeli ve önemli kilo kaybı, böbrek hastalığı veya tamoksifen kullanımı gibi sistemik değişiklikler sorgulanmalıdır (15).

2.1.10 Toksisitenin Tedavisi

Hiçbir diyet veya medikal terapi, ilacın kesilmesi dışında hidroklorokin veya klorokin retinopatisinin riskini önlemek, tedavi etmek veya azaltmak için etkili olduğu kanıtlanamamıştır. Yaşa bağlı maküla dejeneransı veya maküler distrofilere sahip hastalara aşırı güneşe maruz kalmamaları, lutein ve zeaxanthin alımı tavsiye edilmektedir. Ancak antimalaryal ilaç maruziyetinden veya retinopatinin tanınmasından ve ilaç durdurulmasından sonra risk altındaki hastalar için bu tavsiyelerin değeri bilinmemektedir (15).

Belirgin retinopati bulguları tanımlandıktan sonra, tıbbi risklerin yönetilmesini sağlamak için (örn. SLE'nin potansiyel alevlenmesi gibi) tedaviyi durdurma kararı hasta ve reçete yazan hekim ile bağlantı kurularak yapılmalıdır. Retinopati şiddetine bağlı olarak hastaya daha fazla görme kaybı riski konusunda bilgi verilebilir. Retinopati erken tespit edildiğinde bu risk minimaldir, ancak “ bulls eye ” lezyonu mevcutsa ve orta fovea kalınlığında bir miktar azalma varsa hasar önemlidir ve tedavi sonlandırılrsa bile progresyon gösterebilir (15).

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Kliniği'nden RA, SLE, Sjögren Sendromu ve Diğer Bağ Dokusu Hastalığı tanıları ile hidrosiklorokin kullanan ve ilaç toksisitesi açısından kliniğimize yönlendirilmiş hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hidrosiklorokin kullanım öyküsü olan ve ek sistemik hastalığı olmayan hastalar hasta grubu olarak; aynı tanılara sahip ancak henüz tedavi başlanmamış hastalar kontrol grubu olarak değerlendirildi. Hasta grubu, beş yıldan uzun süre ilaç kullananlar grup 1 ve beş yıldan kısa süre ilaç kullananlar (en az 1 yıl ilaç kullanımı) grup 2 olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Bütün hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği Snellen eşeli ile ölçüldü. Biyomikroskopik muayene ile ön segment değerlendirildi. Göz içi basıncı, topikal propacaine %1 damlatıldıktan sonra Goldmann aplanasyon tonometresi ile ölçüldü. Fundus muayenesi, tropikamid %0,5 ve fenilefrin %2,5 damlaları beşer dakika aralıklar ile damlatılarak midriyazis sağlandıktan sonra, biyomikroskop ile +90D nonkontakt lens kullanılarak yapıldı. Tüm hastalara OKT ile RSLT, MMK, GHK kalınlık ölçümleri; 'Humphrey field analyzer' cihazı ile statik 10-2 maküler görme alanı ve FOF görüntüleme ölçümleri yapıldı. Tüm hastalarda kontrast duyarlılığı Tomey Chart Panel TCP-3000P ile değerlendirildi. Tüm testler aynı koşullarda, aynı cihaz sistemleri ile ve aynı oftalmolog (V.S.) tarafından yapıldı.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri; bilinen retinal hastalık, üveit, intraoküler basıncın ≥ 21 mmHg olması, görme alanında parasantral skotoma neden olabilmesi nedeniyle daha önceden intraoküler basınç artışı hikâyesi olması, klinik olarak glokomatöz optik nöropati bulguları (nöoretinal rimde incelleme, çentiklenme, optik diskte ekskavasyon veya hemoraji olması) olması, SD-OKT' nin görüntü kalitesini etkilemesi nedeniyle, refraksiyonun ± 6 dioptri, silindirik düzeltmenin ± 3 dioptrinin üzerinde olması, kontrast duyarlılığı sonuçlarını etkilemesi sebebiyle lens kesafeti bulunması, öncesinde intraoküler veya refraktif cerrahi öyküsü mevcudiyeti olarak belirlendi.

3.1 Görüntüleme Yöntemleri

Hastaların SD-OKT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) ile MMK, GHK ve RSLT bulguları incelendi. Humphrey bilgisayarlı görme alanı II (2005 Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, CA) cihazı ile 10-2 görme alanı sonuçları, Canon CX-1 Retinal Camera

ile FOF görüntüleme, Tomey Dijital Chart Panel ile kontrast duyarlılığı sonuçları değerlendirildi.

3.1.1 Spektral Optik Koherens Tomografi

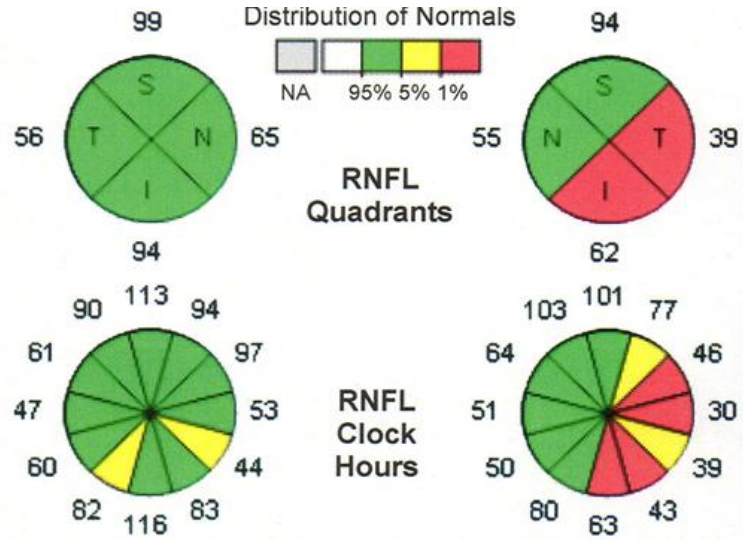
OKT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) ile 512x128 “macular cube scan” modunda MMK, ganglion hücre analizi algoritması ile GHK kalınlığı, “Fast RNFL thickness” protokolü ile RSLT kalınlık ölçümü yapıldı. OKT’de çekimler kaydedilirken sinyal gücün en az 8/10 olan ölçümler kullanıldı.

GHK kalınlığı ortalama, minimum, superior, süperonazal, süperotemporal, inferior, inferonazal ve inferotemporal kadrantlar ayrı ayrı değerlendirildi (Şekil 11).

RSLT kalınlık ölçümü, sirküler tarama optik disk başı merkez alınarak, 3.4 mm tarama çapı ve ‘optic disc cube 200x200’ protokolü kullanılarak yapıldı. RSLT kalınlığı ortalama, temporal, superior, nazal ve inferior kadrantlar ölçüldü (Şekil 12).



Şekil 11: OKT cihazında ganglion hücre kompleksi kalınlık analizleri



Şekil 12: Retina sinir lifi tabakası temporal, süperior, nazal ve inferior kadrantlar ölçülmesi

3.1.2 Santral Görme Alanı

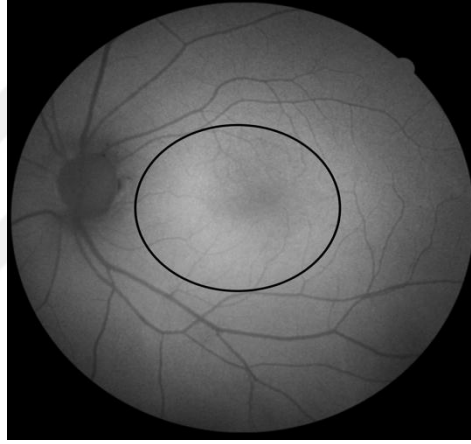
Hastaların Humphrey bilgisayarlı görme alanı II (2005 Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, CA) cihazı kullanılarak beyaz zemin üzerine beyaz stimulus ve 10 dereceyi tarayan statik eşik testi görüntülendi. Yanlış pozitif ve negatif cevap oranı %33; fiksasyon kaybı %20'nin üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastalarda ortalama sapma (mean deviation= MD) ve patern standart deviasyon (pattern standard deviation=PSD) değerleri incelendi. Yapılan görme alanı bulgularına göre 4 grupta değerlendirildi (62).

Görme alanı sonuçları (62);

- 0: Normal
- 1: Herhangi bir santral görme alanı bölgesinde hafif sensitivite düşüklüğü
- 2: Orta sensitivite düşüklüğü ile birlikte perisantral skotom
- 3: Tam sensitivite kaybı birlikte perisantral skotom

3.1.3 Fundus Otoflorekans

Canon CX-1 Dijital Midriyatik Retinal Camera (Canon Inc.Tokyo) cihazı kullanılarak 530-580 nm dalga boyunda ve 640 nm bariyer filtresi aracılığıyla fundus otoflorekans görüntüleri kaydedildi. Her bir otoflorekans görüntüsü tek tek değerlendirildi. Görüntü kalitesi düşük olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Her bir görüntüde maküla üst ve alt temporal arkadlar arasında 5,5 mm; fovea 1,5 mm alan olacak şekilde aynı oftalmolog tarafından manuel olarak işaretlenerek her bir görüntü 512x512 piksel 16-bit griskla TIFF dosyası olarak kaydedildi. Otoflorekans görüntüleri MATLAB 2013a yazılım programı (Maths Works Inc., Natick, MA) kullanılarak ortalama piksel yoğunluğu ve ortalama eğri genliği her bir hasta için kaydedildi.

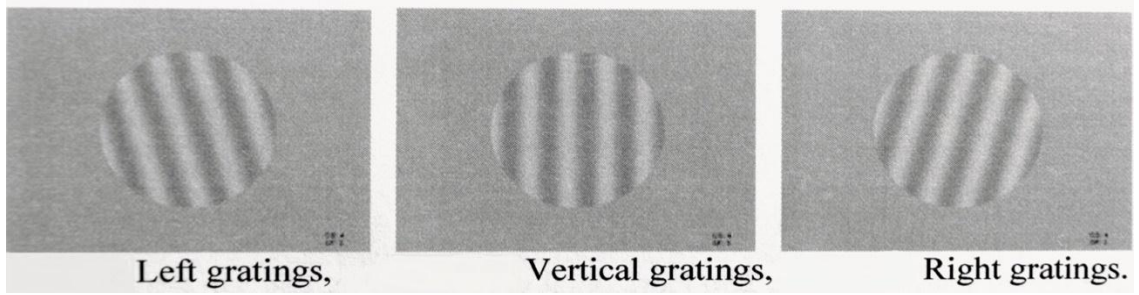


Şekil 13: Fundus Otoflorekans görüntüde makülanın işaretlenmesi

3.1.4 Kontrast Duyarlılığı Ölçümü

Kontrast duyarlılık ölçümü için Tomey chart panel TCP-3000P kullanıldı. Kontrast duyarlılık testi her biri 8 duyarlılık seviyesine sahip 5 uzaysal frekansta sinüs dalga gratingleri içerir (Şekil 14,Şekil 15 ve Şekil 16'de sinüs dalga paternleri ve uzaysal frekanslardaki sayısal değerleri verilmiştir). İki metre 50 santimetre mesafeden, 1.5, 3, 6, 12, 18 döngü/derece (cpd) uzaysal frekanslar için kontrast duyarlılık test edildi.

Kontrast duyarlılık testi, refraksiyondan etkilendiği için tüm hastalara gözlükle tam tashih yapıldıktan sonra uygulandı. Tüm testler aynı odada (61 lüks ortamda) aynı gözlemci tarafından değerlendirildi.

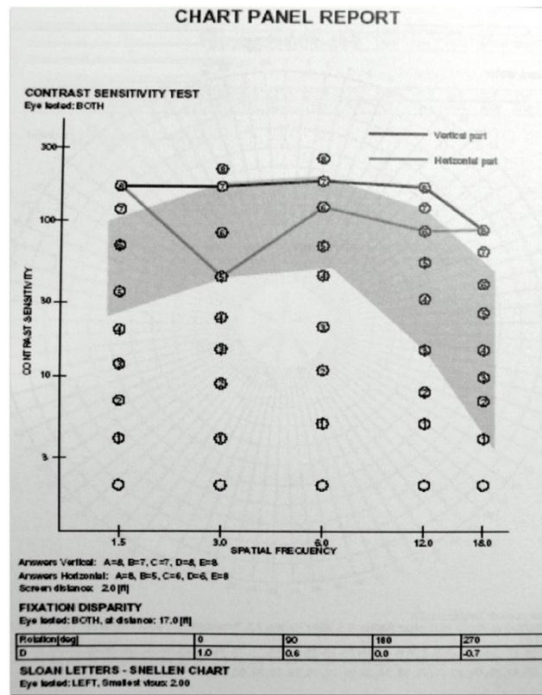


Şekil 14: Kontrast duyarlılık testi (Chart panel TCP-300P)

Line	Spatial Frequency	Contrast Sensitivity							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Line A	1,5	4	7	12	20	35	70	120	170
Line B	3	4	9	15	24	44	85	170	220
Line C	6	5	11	21	45	70	125	185	260
Line D	12	5	8	15	32	55	88	125	170
Line E	18	4	7	10	15	26	40	65	90

Values of the sinusoidal gratings.

Şekil 15: Sinusodal puanlama değerleri (Chart panel TCP-300P)



Şekil 16: Kontrast duyarlılık testi-raporlama (Chart panel TCP-300P)

3.2 İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortalama ve minimum – maksimum) olarak özetlendi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri kullanılarak incelendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Hasta grubu (Grup 1-2) içinde yaş, hidrosiklorokin kullanım süresi ve toplam doz ile prognostik olarak ölçülen tüm sayısal ölçümler arasındaki korelasyon Pearson korelasyon katsayısı veya Spearman korelasyon katsayısı kullanılarak incelendi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4 BULGULAR

Beş yıldan uzun süredir hidroklorokin kullanan 31 hastanın 60 gözü 1. grup; beş yılın altında (en az 1 yıldır) ilaç kullanan 32 hastanın 62 gözü 2. Grup, aynı tanılara sahip ancak henüz tedavi başlanmamış 28 hastanın 56 gözü kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Birinci grupta 27 (%87.1)'si kadın, 4 (%12.9)'ü erkek; ikinci grupta 31 (%96.8)'i kadın 1 (%3.1)'i erkek ve üçüncü grupta 26 (%92.8)'si kadın 2 (%7.2)'si erkek idi. Birinci grubun yaş ortalaması 49.67 ± 8.25 ikinci grubun yaş ortalaması 49.92 ± 8.22 , kontrol grubunun yaş ortalaması 46.93 ± 6.17 yıl olarak bulunmuş ve üç grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0.066$, Tablo 1)

Tablo 1: Grupların Demografik Verileri

	Grup 1 Ortalama\pmSS (Min-Maks)	Grup 2 Ortalama\pmSS (Min-Maks)	Kontrol Ortalama\pmSS (Min-Maks)	p*
Yaş	49.67 ± 8.25 49(35-65)	49.92 ± 8.22 53(34- 62)	46.93 ± 6.17 47(36-60)	0.066
K/E	27/4 (%87.1)	31/1 (%96.8)	26/2 (%92.8)	

* $p < 0,05$, Kruskal Wallis testi

Çalışmaya alınan hastaların tanıları ise 54'ü (%60.7) SLE, 22'si (%22.5) RA, 11'i (%12.4) Sjögren, 1'i (%1.1) Ankilozan Spondilit, 1'si (%1.1) Diskoid Lupus, 1'si (%1.1) Miks Bağ Doku Hastalığı ve 1'si (%1.1) Antifosfolipid Sendrom olduğu görülmüştür (Tablo 2).

Tablo 2: Hastaların Tanı Bilgileri

Tanı	n (%)
RA	22(%22.50)
SLE	54 (%60.70)
Sjögren	11 (%12.40)
Ankilozan Spondilit	1 (%1.10)
Diskoid Lupus	1 (%1.10)
Miks Konnektif Bağ Doku Hastalığı	1 (%1.10)
Antifosfolipid Sendromu	1 (%1.10)
Toplam	91 (%100)

Hastaların hidroklorokin kullanım süreleri grup 1’de 8.77 ± 3.01 yıl; grup 2’de 2.67 ± 1.09 yıl idi. Almış oldukları kümülatif doz miktarları sırasıyla 639.97 ± 217.52 gr ve 194.98 ± 79.57 gr olarak hesaplandı (Tablo 3). Çalışmamızdaki tüm hastalar günde 200 mg tablet hidroklorokin almakta idi.

Tablo 3: Hastaların Hidroklorokin Kullanım Süreleri ve Toplam İlaç Dozları

	Hidroklorokin kullanım süresi (yıl) (minimum-maksimum)	Kümülatif doz (gr) (minimum-maksimum)
Grup 1	8.77 ± 3.01 (5-20)	639.97 ± 217.52 (365-1460)
Grup 2	2.67 ± 1.09 (1-4)	194.98 ± 79.57 (73-292)

4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının GHK Kalınlık Ölçümlerinin Karşılaştırılması

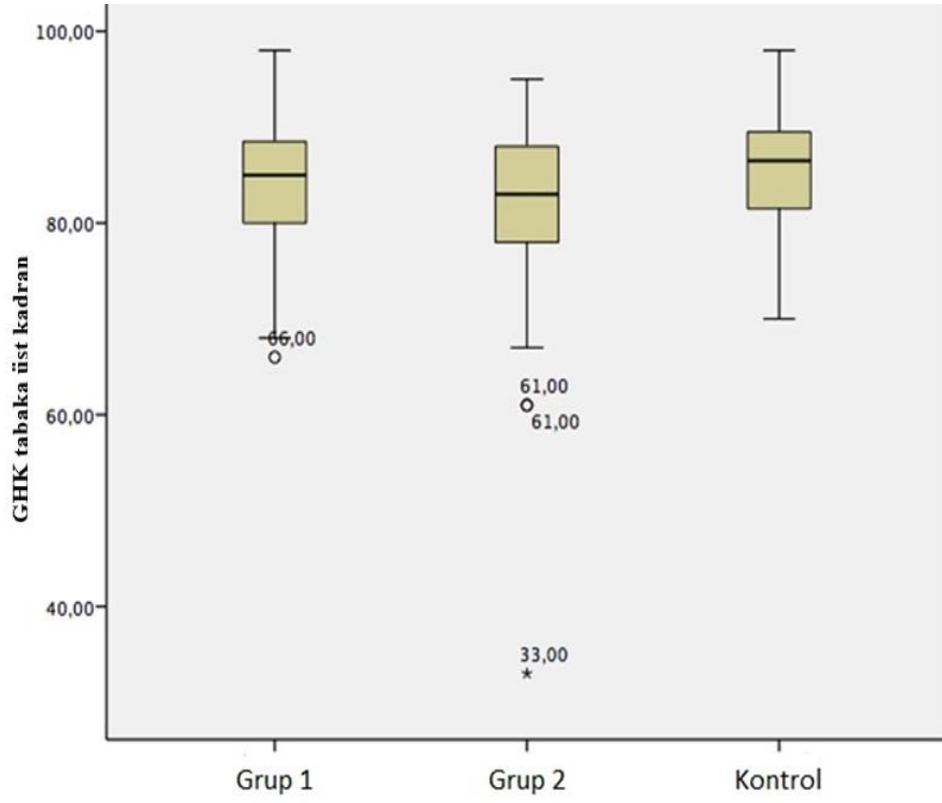
Hasta ve kontrol gruplarının GHK kalınlık analizleri incelendiğinde sektörel ve ortalama GHK kalınlığı, hasta gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Yapılan analize göre tüm kadranlarda, hasta gruplarında kontrol grubuna göre ganglion tabakasının daha ince olduğu görüldü.

Gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında GHK üst ve üst nazal kadranlarda grup 2 ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$). GHK alt ve alt temporal kadranlarda grup 1 ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$). GHK üst temporal, alt temporal ve ortalama kalınlık ölçümleri kontrol grubu ile grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

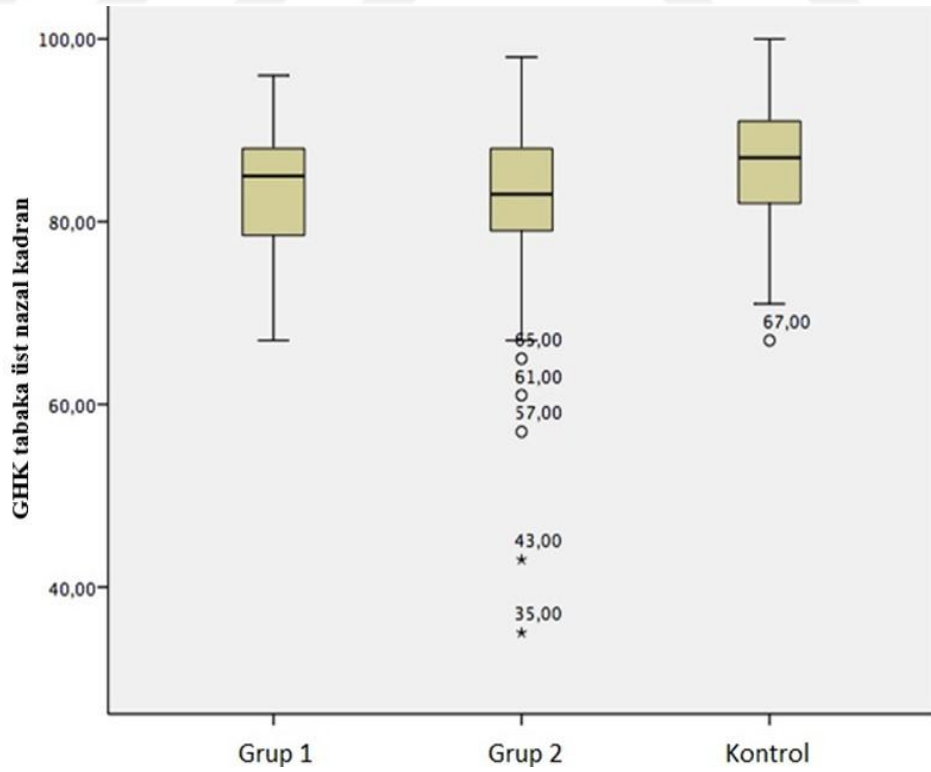
Tablo 4: Hasta ve Kontrol Gruplarının GHK Kalınlık Ölçümleri

				p*
GHK	Grup 1	Grup 2	Kontrol	
Üst kadran	84.03±6.61 85(66 – 98)	81.42±9.84 83(33– 95)	85.79±6.46 86(70– 98)	0.034
Üst nazal kadran	83.35±7.20 85(67 – 96)	80.89±11.17 83(35– 98)	86.09±7.06 87(67– 100)	0.011
Üst temporal kadran	79.72±6.54 80(56– 95)	77.60±10.78 80(33– 91)	82.82±5.76 83(69– 96)	0.004
Alt kadran	80.40±6.63 82(57– 92)	80.65±10.05 82(31– 97)	84.84±5.60 85(74– 95)	0.003
Alt nazal kadran	81.28±7.70 83(55– 96)	80.98±10.00 83(39– 96)	85.11±7.25 86(61– 100)	0.010
Alt temporal kadran	80.55±7.01 81(52 – 101)	80.50±8.99 82(40– 94)	82.68±12.20 83(3– 98)	0.038
Ortalama	81.63±5.41 82(68– 93)	80.35±9.32 82(40– 95)	84.86±5.64 85(73– 97)	0.006

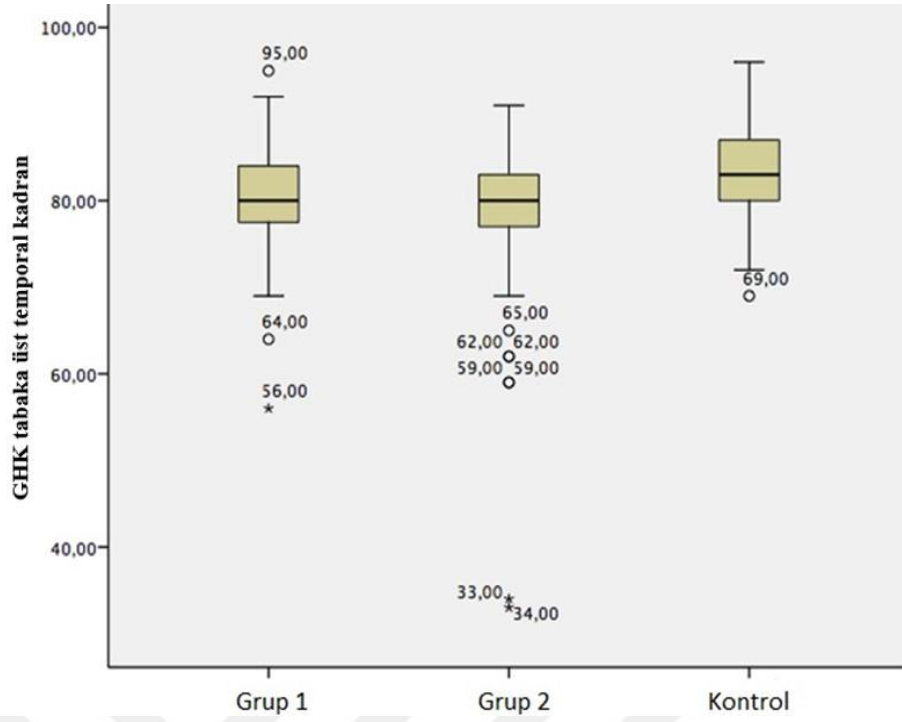
ölçüm birimi: mikron (μ), $p^*<0.05$



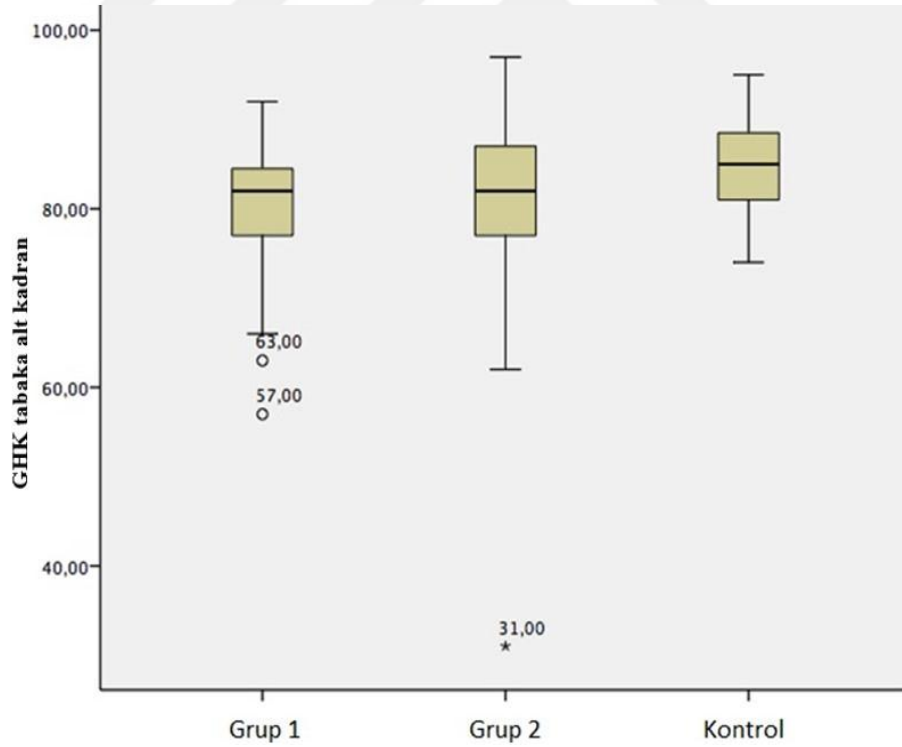
Şekil 17: Hasta ve kontrol gruplarının GHK üst kadran ölçümleri



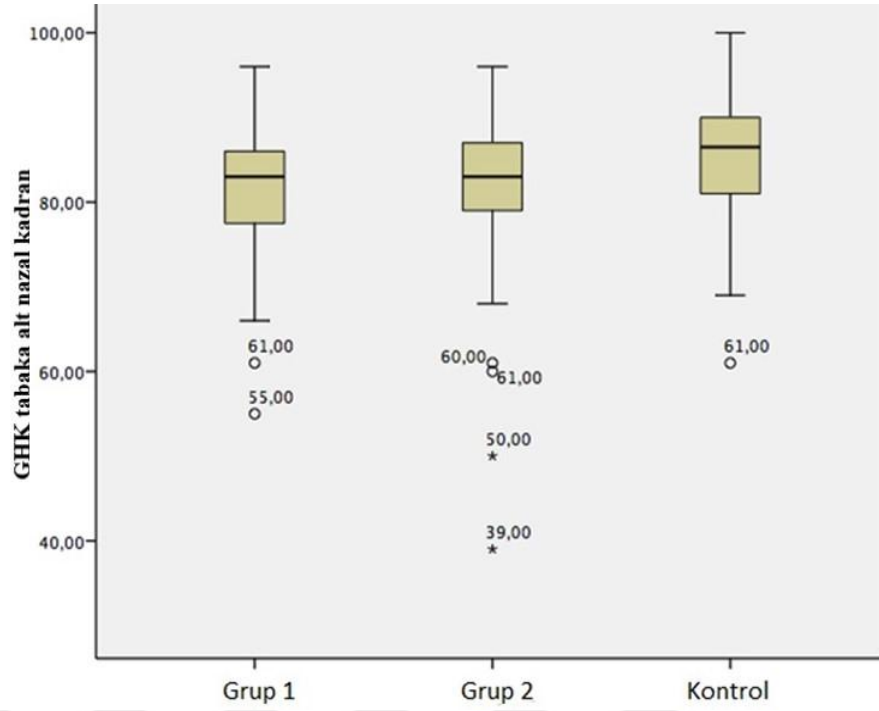
Şekil 18: Hasta ve kontrol gruplarının GHK üst nazal kadran ölçümleri



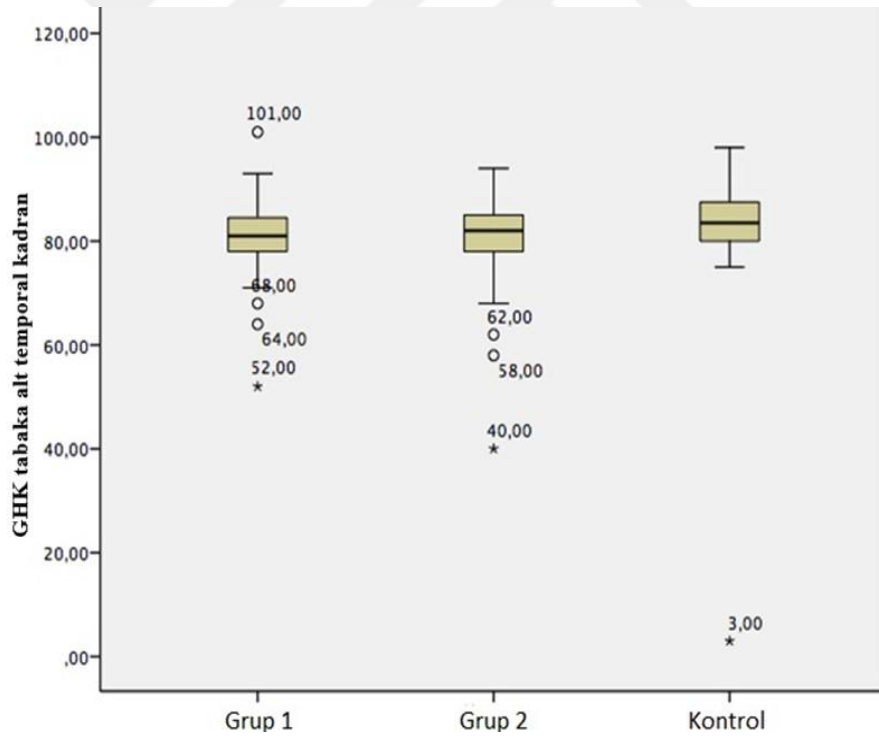
Şekil 19: Hasta ve kontrol gruplarının GHK üst temporal kadran ölçümleri



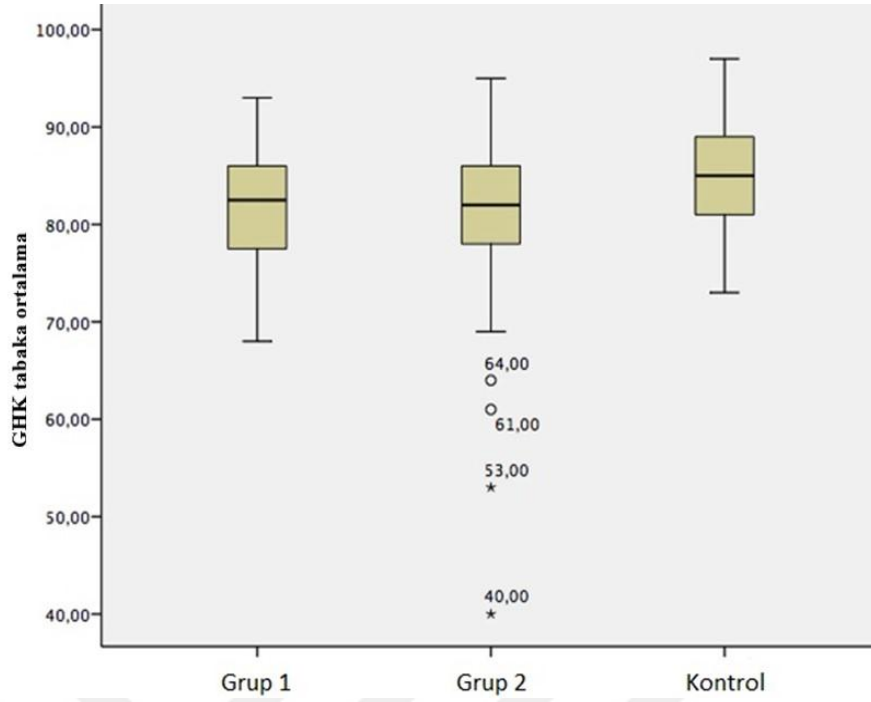
Şekil 20: Hasta ve kontrol gruplarının GHK alt kadran ölçümleri



Şekil 21: Hasta ve kontrol gruplarının GHK alt nazal kadran ölçümleri



Şekil 22: Hasta ve kontrol gruplarının GHK alt temporal kadran ölçümleri



Şekil 23: Hasta ve kontrol gruplarının GHK ortalama ölçümleri

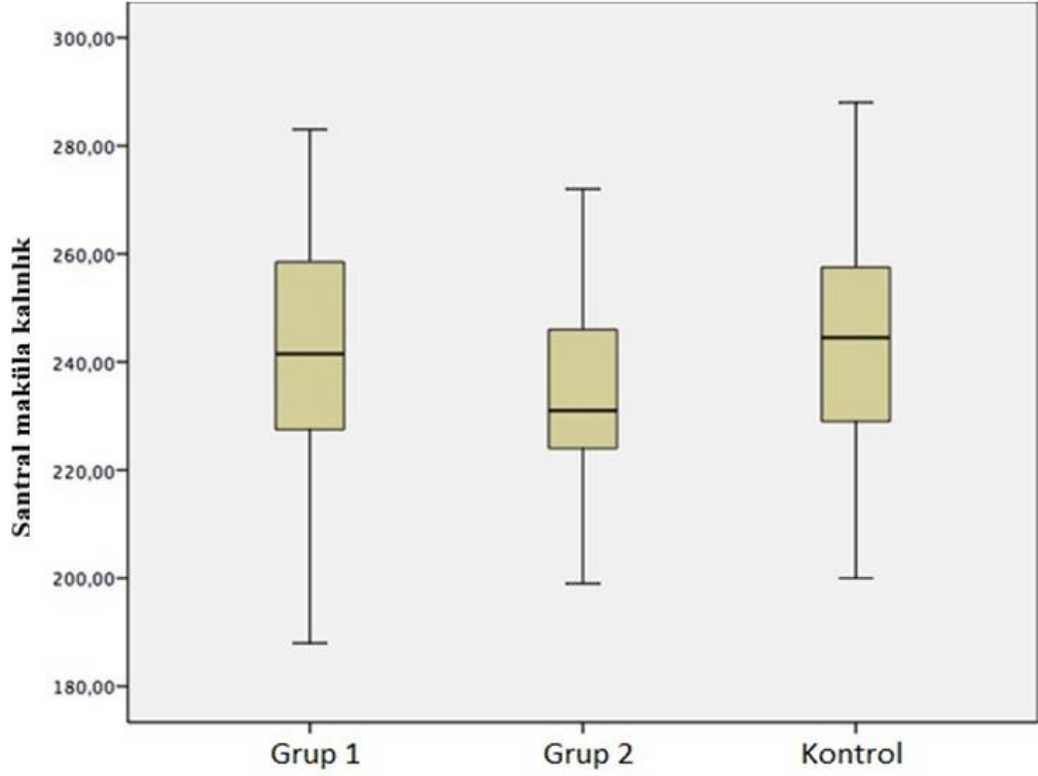
4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının MMK Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol gruplarının santral maküla kalınlık ölçümleri incelendiğinde her üç grupta ölçümlerin benzer olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür ($p=0.673$, Tablo 5, Şekil 20). Gruplar kendi aralarında ikili karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 5: Hasta ve Kontrol Gruplarının MMK Ölçümleri

	Grup 1	Grup 2	Kontrol	P*
MMK	241.78±20 241(188– 283)	233.87±17 231(199– 272)	242.91±20 244(200– 288)	0,673

ölçüm birimi: mikron (μ), one way ANOVA testi, * $p<0,05$



Şekil 24: Hasta ve kontrol gruplarının santral maküla kalınlık ölçümleri

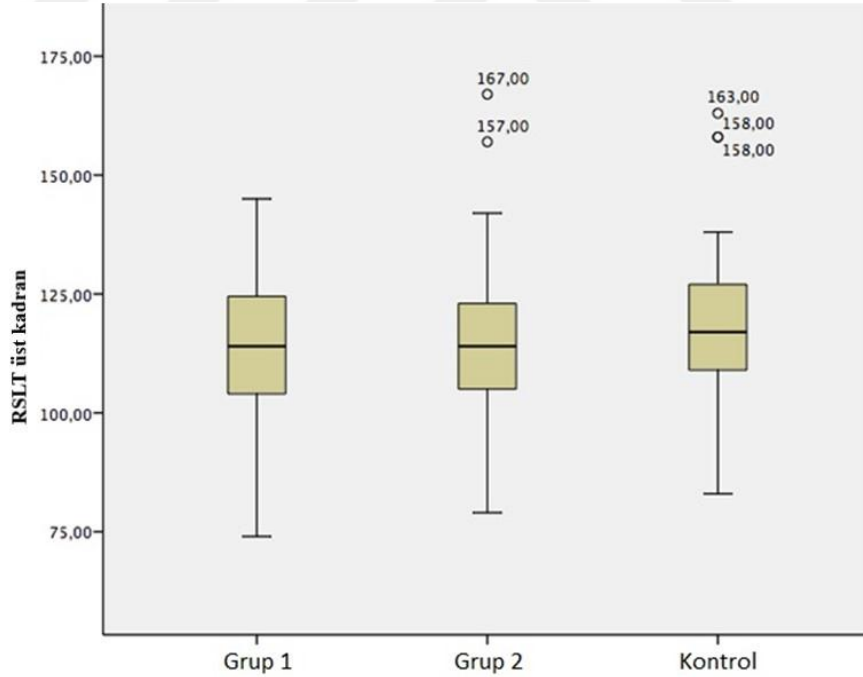
4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının RSLT Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Grupların RSLT ölçümleri incelendiğinde, temporal kadran RSLT kalınlıkları ve ortalama RSLT kalınlıkları, hidrosiklorokin kullanan gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük ölçülmüştür ($p < 0.05$, Tablo 6). Gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında RSLT temporal kadran ve ortalama kalınlığı grup 2 ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0.05$).

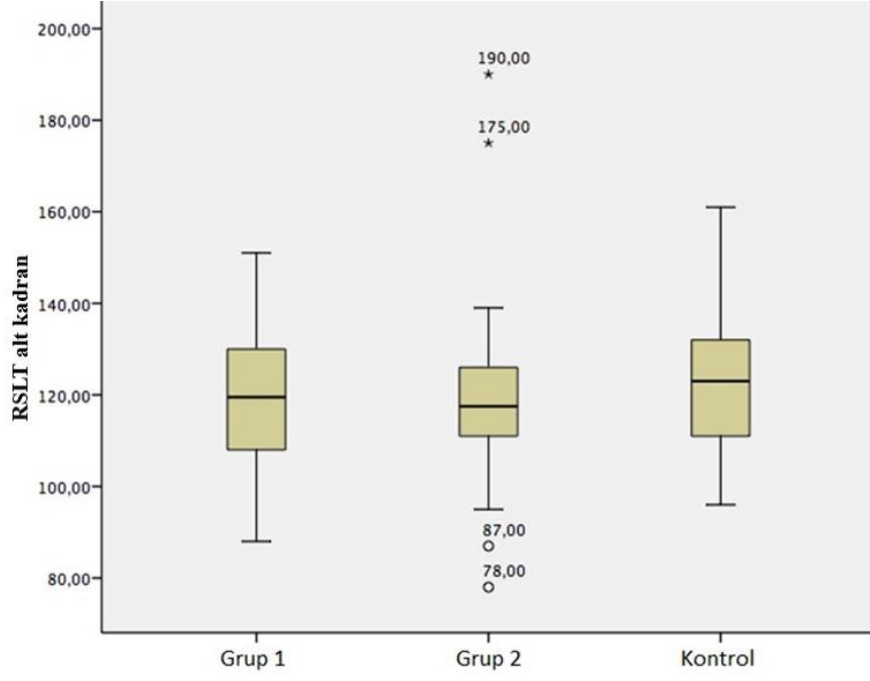
Tablo 6: Hasta ve Kontrol Gruplarının RSLT Ölçümleri

				P*
RSLT	Grup 1	Grup 2	Kontrol	
Üst kadran	114.23±14.95 114(74- 145)	113.52±16.42 114(79- 167)	118.89±15.45 117(83- 163)	0.163
Alt kadran	119.38±14.94 119(88- 151)	118.48±17.05 117(78- 190)	123.02±14.78 123(96- 161)	0.229
Nazal kadran	68.73±9.45 69(51- 92)	69.16±10.56 69(50- 106)	73.00±3.43 71(54- 123)	0.241
Temporal kadran	62.37±9.62 62(44- 84)	60.76±9.15 60(34- 81)	64.70±7.25 64(50- 78)	0.031
RSLT Ortalama	91.07±8.34 91(75- 112)	90.50±10.65 91(67- 124)	94.98±8.44 94(79- 127)	0.026

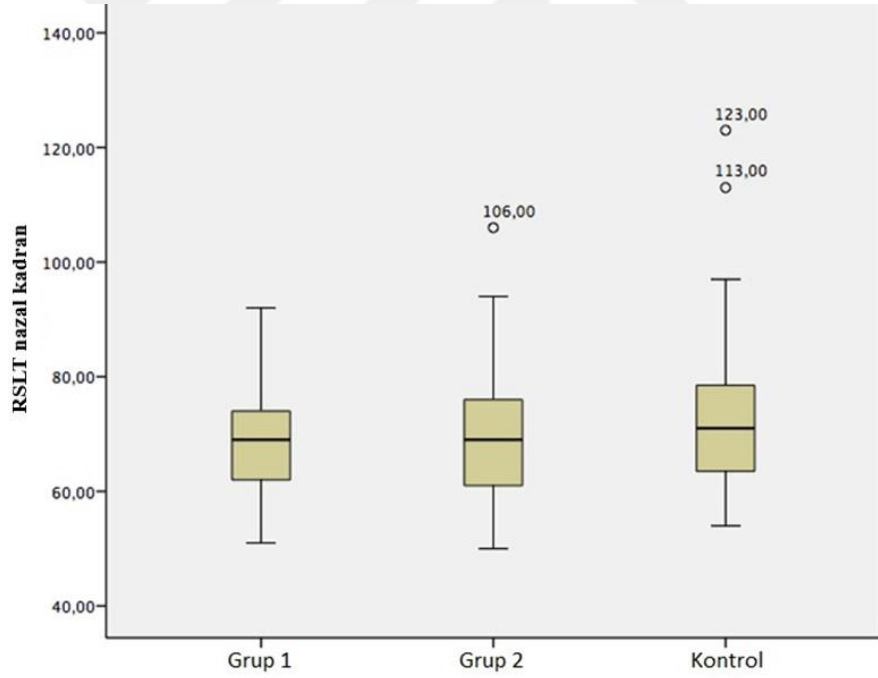
ölçüm birimi: mikron (μ), *p<0.05, Kruskal Wallis testi



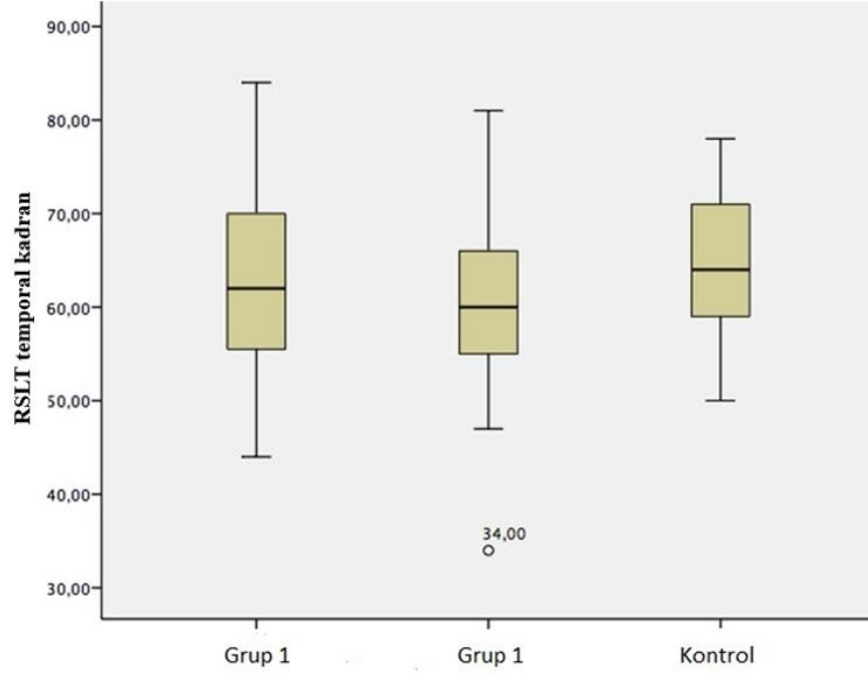
Şekil 25: Hasta ve Kontrol gruplarının RSLT üst kadran ölçümleri



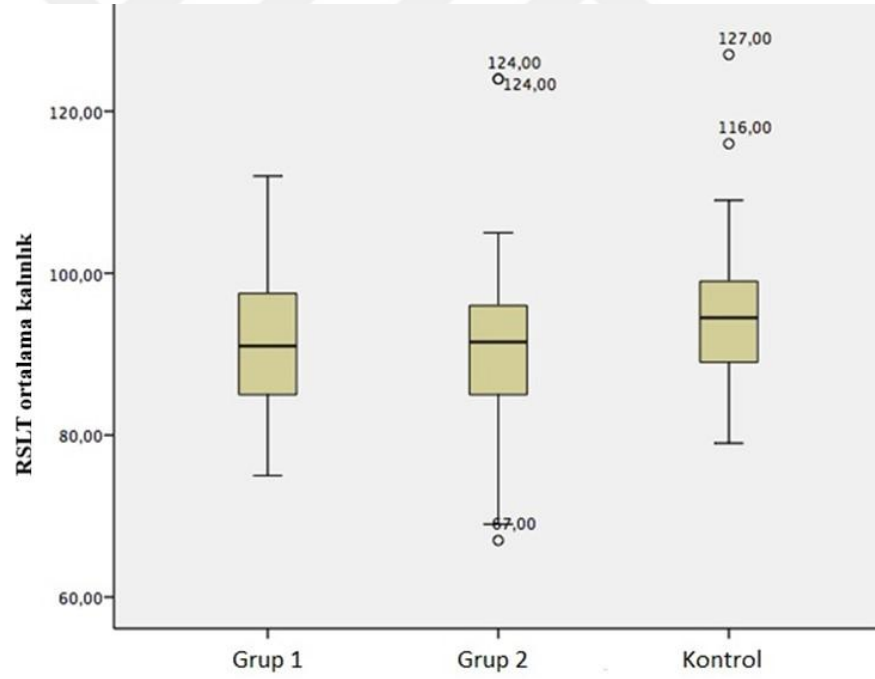
Şekil 26: Hasta ve kontrol gruplarının RSLT alt kadran ölçümleri



Şekil 27: Hasta ve kontrol gruplarının RSLT nazal kadran ölçümleri



Şekil 28: Hasta ve kontrol gruplarının RSLT temporal kadran ölçümleri



Şekil 29: Hasta ve kontrol gruplarının RSLT ortalama kalınlık ölçümleri

4.4. Hasta ve Kontrol Grubunun Görme Alanı Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Hastaların görme alanı ölçümleri incelendiğinde, MD ölçümlerinin birinci grupta -3.78 ± 2.13 , ikinci grupta -3.07 ± 1.80 , kontrol grubunda ise -3.02 ± 1.43 bulunmuştur.

Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.150$, Tablo 4, Şekil 13). Ayrıca PSD ölçümleri birinci grupta 1.50 ± 0.66 , ikinci grupta 1.27 ± 0.36 , kontrol grubunda ise 1.37 ± 0.50 bulunmuş olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.105$, Tablo 4, Şekil 14). MD ve PSD ölçümleri gruplar arasında ikili olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0.05$). Görme alanında sensitivite düşüklükleri incelendiğinde ise, grup 1’de 23 gözde (%38.3) normal, 19 gözde (%31.7) hafif sensitivite düşüklüğü, 10 gözde (%16.7) orta düzeyde sensitivite düşüklüğü, 8 gözde (%13.38) tam sensitivite kaybı; grup 2’de 36 gözde (%58.1) normal, 18 gözde (%29.0) hafif sensitivite düşüklüğü, 8 gözde (%12.9) orta sensitivite düşüklüğü görülürken; kontrol grubunda ise 36 gözde (%64.3) normal, 12 gözde (%21.4) hafif sensitivite düşüklüğü, 7 gözde (%12.5) orta sensitivite düşüklüğü saptanmıştır (Tablo 7, Şekil 28).

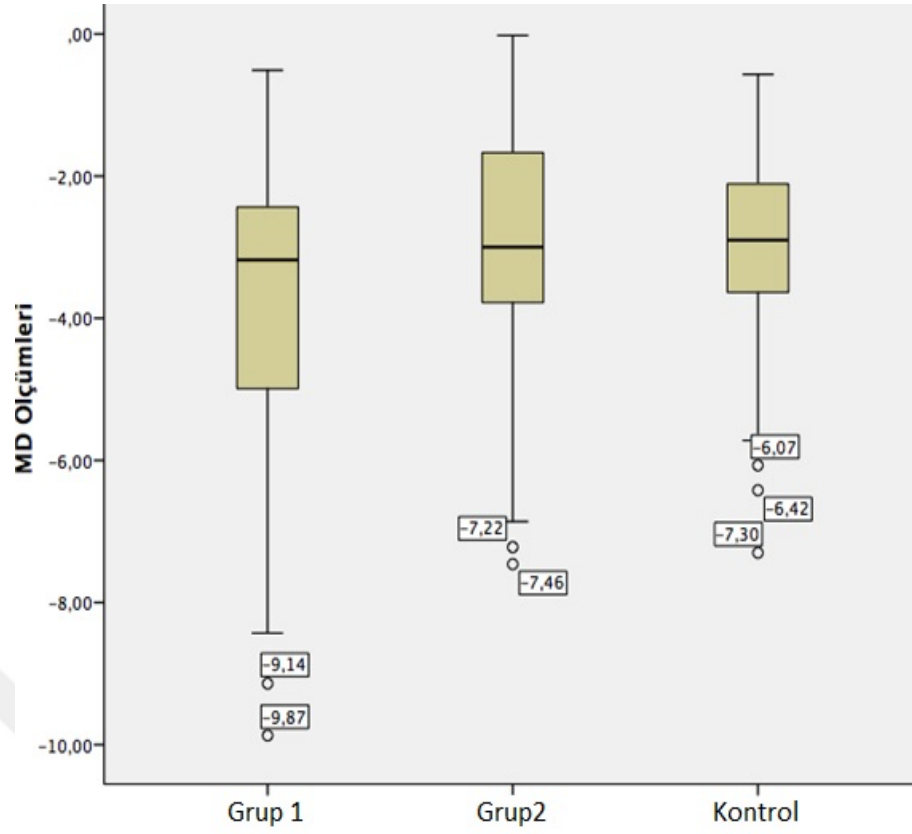
Tablo 7: Hasta ve Kontrol Gruplarının Görme Alanı Ölçümleri

	MD	PSD	Normal	Hafif Sensitivite Düşüklüğü	Orta sensitivite düşüklüğü ve parasantral skotom	Tam sensitivite kaybı ve parasantral skotom
Grup 1	-3.78±2.13 -3.18 (-9.87 – -0.51)	1.50±0.66 1.35 (0.87 – 4.43)	23 (%38)	19 (%31)	10 (%16)	8 (%13)
Grup 2	-3.07±1.80 -3.00 (-7.46 – -0.02)	1.27±0.36 1.17 (0.80 – 2.44)	36 (%58)	18 (%29)	8 (%12)	0 (%0)
Kontrol	-3.02±1.4 -2.90 (-7.30 – -0.57)	1.37±0.50 1.29 (0.80 – 3.50)	37(%65c)	12 (%21)	7 (%12)	0 (%0)
P	0.150	0.105	0.028			

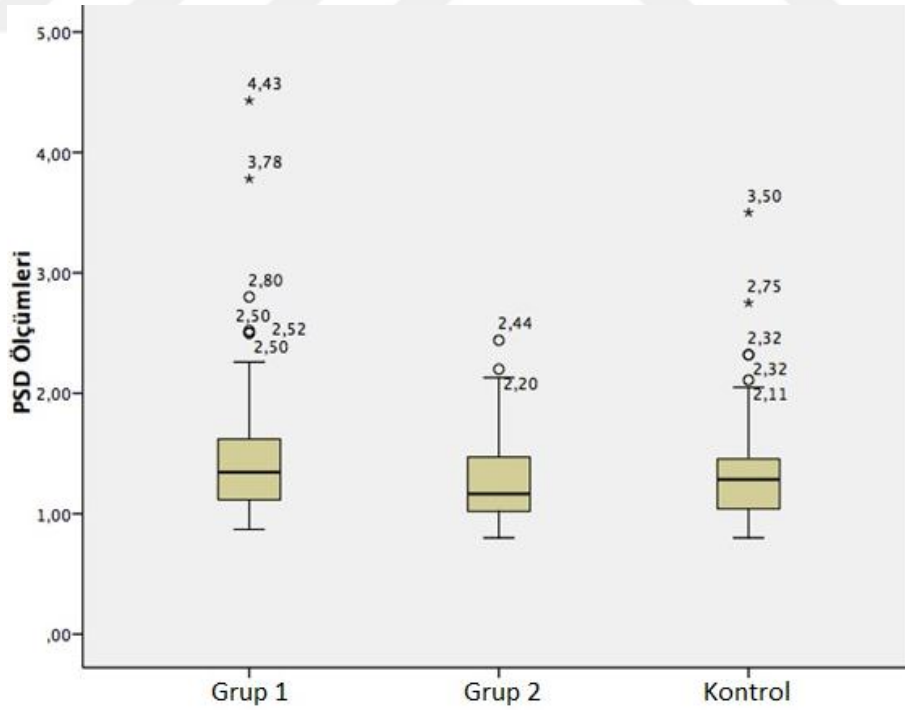
* $p<0.05$, Kruskal Wallis testi

MD ve PSD ölçümleri için ortalama±s.sapma, medyan (min- maks) olarak verilmiştir.

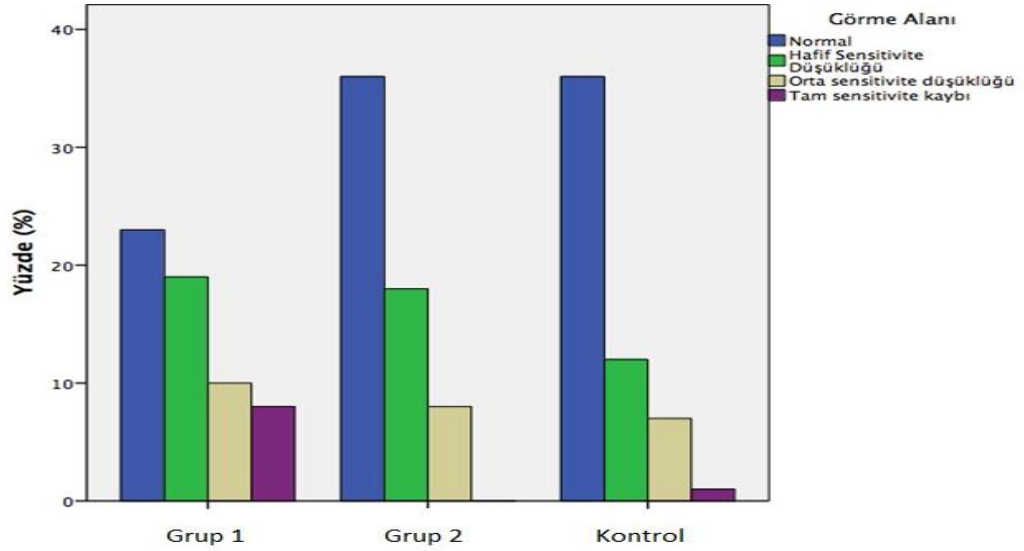
Görme alanı sensitivite değerleri sayı (yüzde) olarak verilmiştir. Orta sensitivite düşüklüğü ve tam sensitivite kaybı birleştirilerek ki kare testiyle karşılaştırma yapılmıştır.



Şekil 30: Hasta ve kontrol gruplarının MD ölçümleri



Şekil 31: Hasta ve kontrol gruplarının PSD ölçümleri



Şekil 32: Hasta ve kontrol gruplarının görme alanı ölçümleri

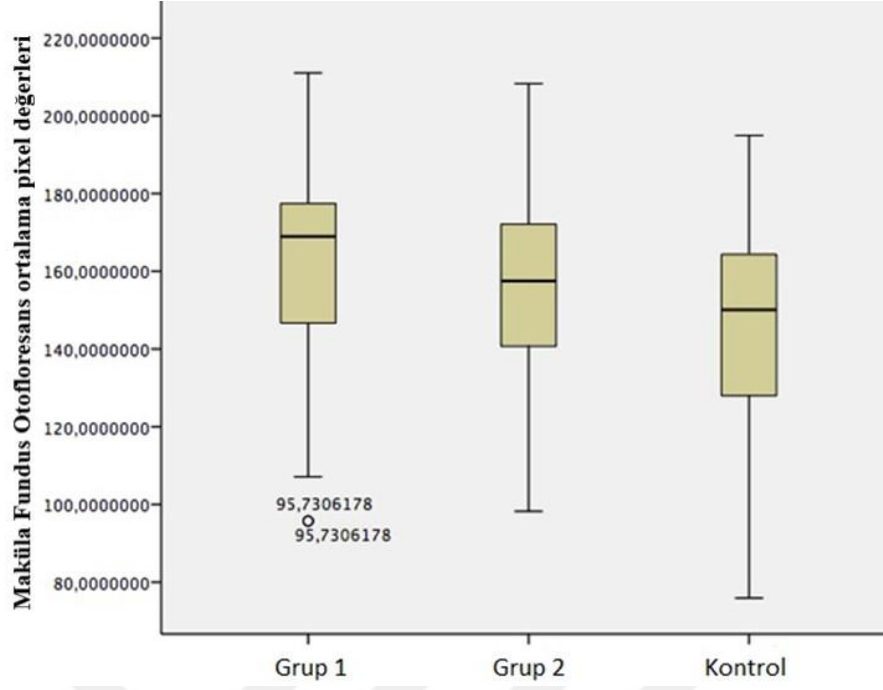
4.5. Hasta ve Kontrol Gruplarının Fundus Otofloresans Görüntülerinin Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubunun maküla fundus otofloresans görüntüleri karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p=0.013$). Hasta gruplarında ortalama piksel yoğunluğu kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında grup 1 ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$). Fovea ortalama piksel yoğunlukları incelendiğinde üç grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.013$, tablo 8). Fovea ortalama piksel yoğunlukları ikili olarak gruplar arasında karşılaştırıldığında da anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

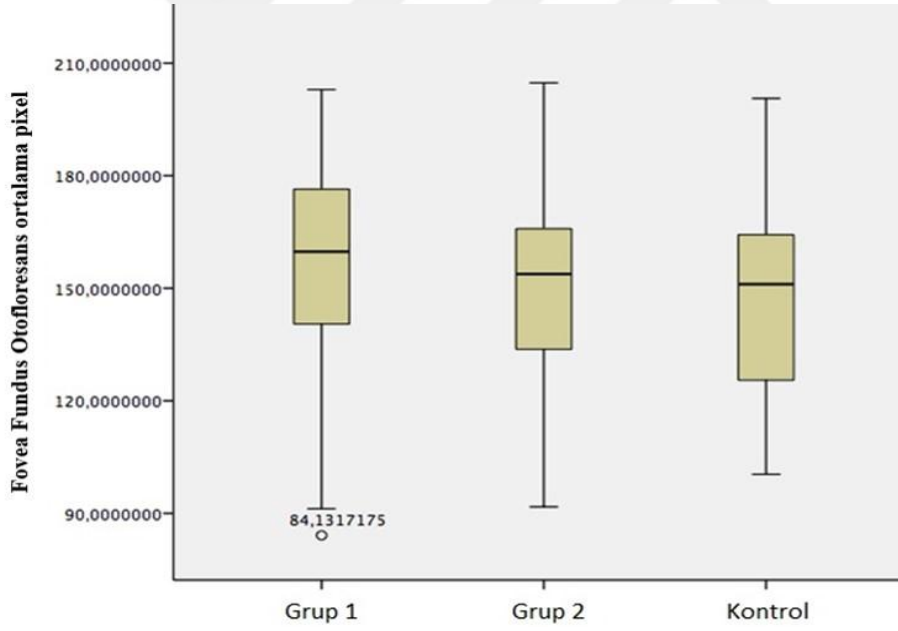
Tablo 8: Hasta ve Kontrol Gruplarının Maküla ve Fovea Ortalama Piksel Yoğunluğu

	Grup 1	Grup 2	Kontrol	p*
Maküla ort	160.18±26.81 168(95– 211)	156.80±24.99 157(98– 208)	145.67±27.50 150(75– 194)	0.013
Fovea ort	155.99±27.77 159(84– 202)	152.96±25.00 153(91– 204)	145.83±25.17 151(100-200)	0.069

* $p<0.05$, Kruskall Wallis testi, ortalama piksel yoğunluğu



Şekil 33: Hasta ve kontrol gruplarının maküla Fundus Otofloresans ortalama piksel değerleri



Şekil 34: Hasta ve kontrol gruplarının fovea Fundus Otofloresans ortalama piksel değerleri

4.6. Hasta ve Kontrol Gruplarının Kontrast Duyarlılık Ölçümlerinin Karşılaştırılması

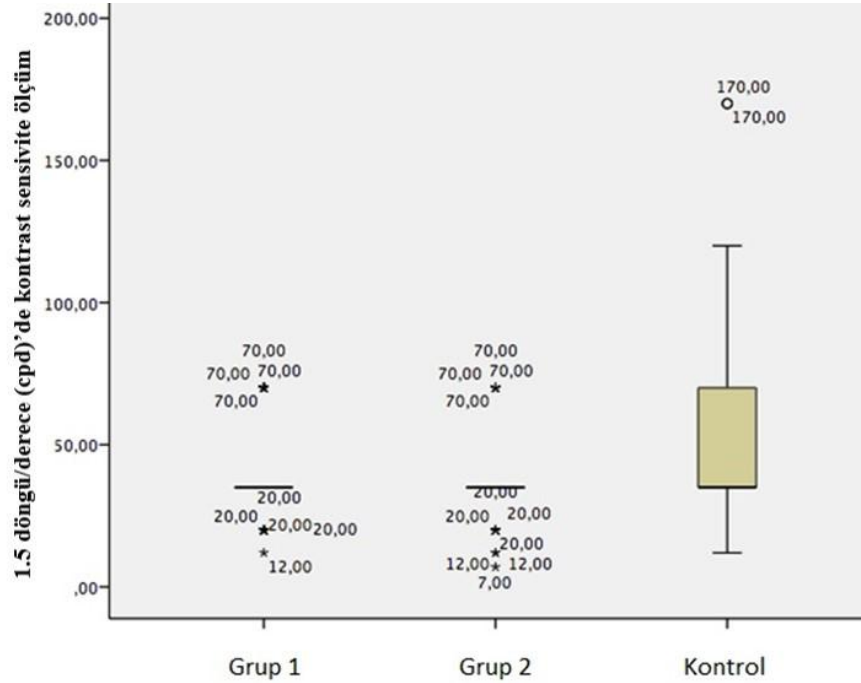
Hasta ve kontrol gruplarının kontrast duyarlılık ölçümleri karşılaştırıldığında, 6 ve 18 döngü/derece (cpd) hariç tüm uzaysal frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık

bulunmuş olup hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük değerler ölçülmüştür. ($p<0.05$, Tablo 9). Özellikle düşük uzaysal frekanslarda bu farklılık daha belirgindir. Gruplar ikili olarak Mann Whithney testi ile karşılaştırıldığında; 3 ve 12 döngü/derece (cpd)' de grup 1 ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$). 1,5 ve 6 döngü/derece (cpd)' de grup 2 ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$).

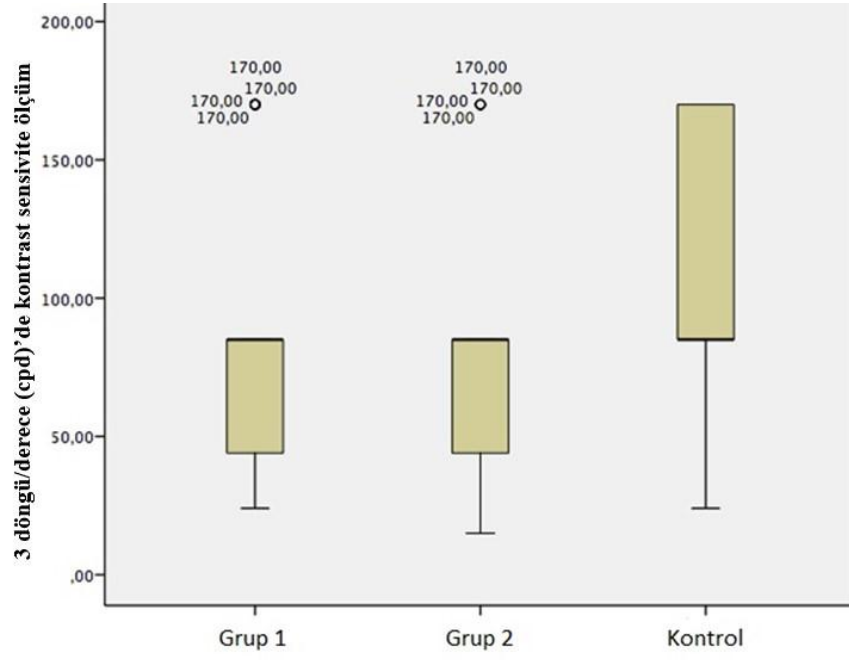
Tablo 9: Hasta ve kontrol gruplarının Kontrast Duyarlılık Ölçümleri

	Grup 1	Grup 2	Kontrol	p*
1.5döngü/derece	39.78±17.95 35(12– 70)	39.29±13.94 35(7– 70)	54.77±37.16 35(12– 170)	0.003
3 döngü/derece	75.53±41.95 85(24– 170)	76.79±31.77 85(15– 170)	98.70±49.19 85(24– 170)	0.015
6 döngü/derece	81.53±51.91 70(11– 185)	78.84±43.79 70(21– 185)	94.38±45.30 125(21– 185)	0.118
12 döngü/derece	27.98±24.22 15(5– 125)	29.74±23.47 15(8– 125)	44.05±38.87 32(5– 185)	0.016
18 döngü/derece	10.85±10.94 7(4 – 65)	11.03±6.96 10(4– 40)	12.54±8.25 10(4– 26)	0.146

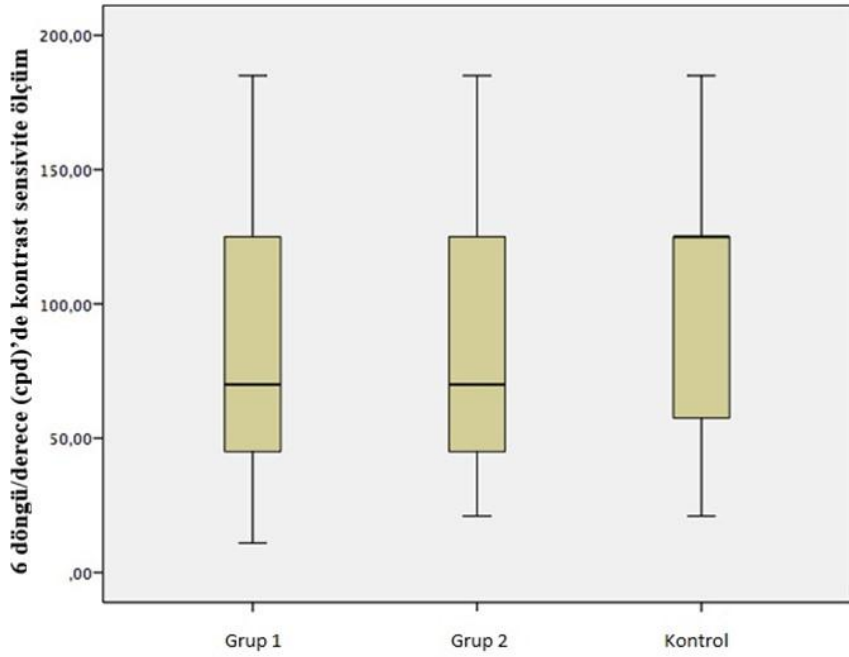
ölçüm birimi: döngü/derece (cpd) * $p<0.05$,Kruskall Wallis testi uygulanmıştır.



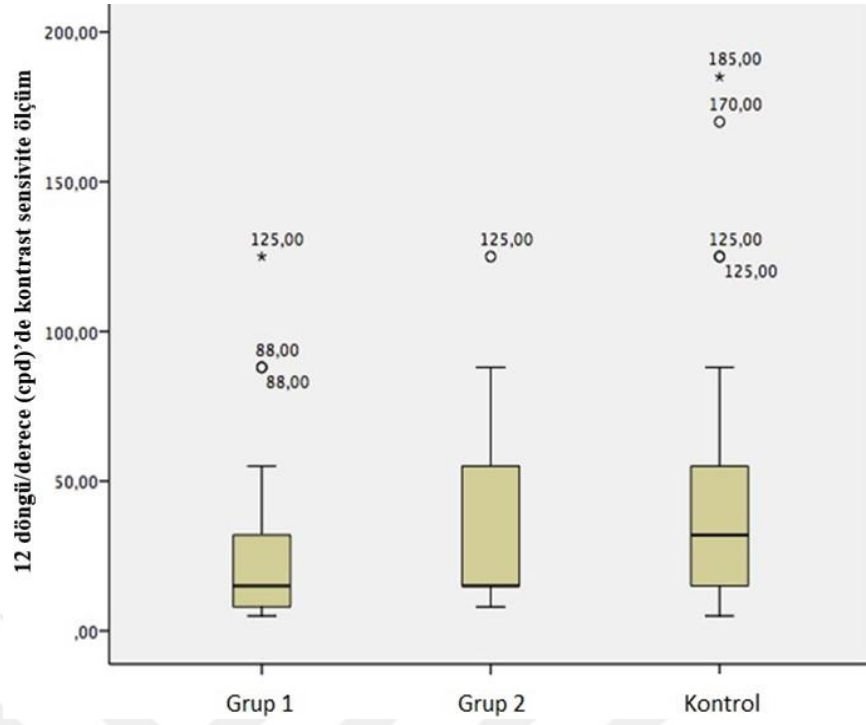
Şekil 35: Hasta ve kontrol gruplarının 1.5 döngü/derece (cpd)'de kontrast duyarlılık ölçüm değerleri



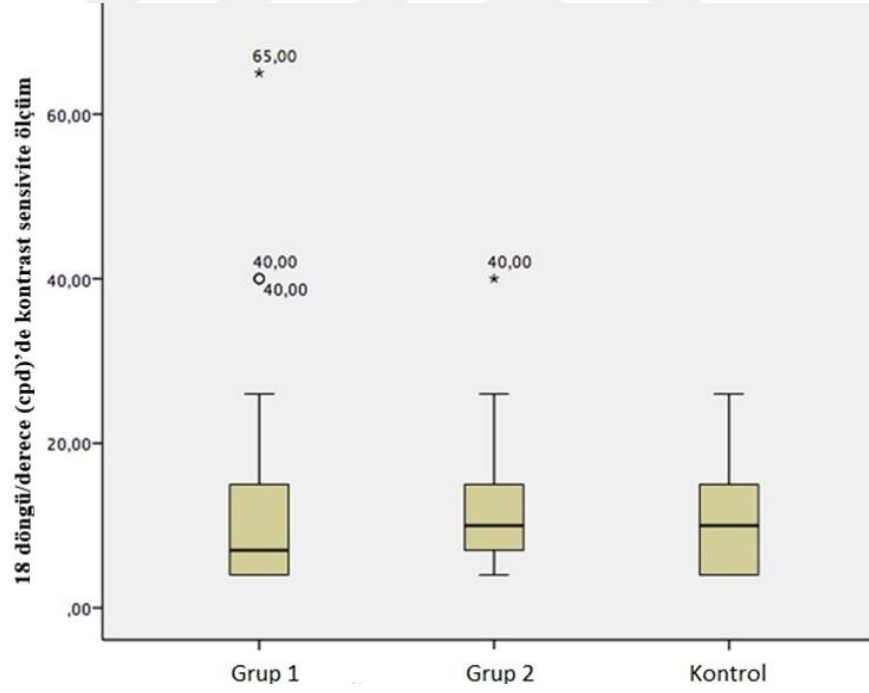
Şekil 36: Hasta ve kontrol gruplarının 3 döngü/derece (cpd)'de kontrast duyarlılık ölçüm değerleri



Şekil 37: Hasta ve kontrol gruplarının 6 döngü/derece (cpd)'de kontrast duyarlılık ölçüm değerleri



Şekil 38: Hasta ve kontrol gruplarının 12 döngü/derece (cpd)'de kontrast duyarlılık ölçüm değerleri



Şekil 39: Hasta ve kontrol gruplarının 18 döngü/derece (cpd)'de kontrast duyarlılık ölçüm değerleri

4.7. Hasta Grubunda Hidroksiklorokin Kullanım ile Prognostik Ölçümlerin Korelasyonu

Hidroksiklorokin kullanım süresi ve kullanılan kümülatif doz miktarı ile görme alanı ölçümleri arasındaki korelasyon incelendiğinde, kullanım süresi ve kümülatif doz ile MD ölçümü arasında zayıf pozitif korelasyon görülmüştür. İlaç kullanım süresi ve kümülatif doz arttıkça MD değerleri (-) artmaktadır; ancak hidroksiklorokin kullanım süresi ve kümülatif doz ile PSD değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır (Tablo 10).

Tablo 10: Hasta Grubunda Hidroksiklorokin Kullanımı İle Görme Alanı Ölçümleri Arasındaki Korelasyon

Ölçümler	Kullanım süresi		Toplam doz	
	Korelasyon Katsayısı	p*	Korelasyon Katsayısı	p*
MD	0,175	0.020	0.175	0.020
PSD	0.107	0.156	0.107	0.156

*p<0,05, Pearson korelasyon testi

Hidroksiklorokin kullanım süresi ve kullanılan kümülatif doz miktarı ile RSLT ölçümleri arasındaki korelasyon incelendiğinde, temporal kadran dışında diğer alanlarda korelasyon saptanmamıştır. Buna göre ilaç kullanım süresi ve kümülatif doz arttıkça RSLT temporal kadran kalınlık değerleri düşüş göstermektedir (Tablo 11).

Tablo 11: Hasta Grubunda Hidroksiklorokin Kullanımı İle RSLT Ölçümleri Arasındaki Korelasyon

Ölçümler	Kullanım süresi		Toplam doz	
	Korelasyon Katsayısı	p*	Korelasyon Katsayısı	p*
RSLT Üst kadran	-0.060	0.426	-0.060	0.426
RSLT Alt kadran	-0.051	0.501	-0.051	0.501
RSLT Nazal kadran	-0.092	0.222	-0.092	0.222
RSLT Temporal kadran	-0.159	0.034	-0.159	0.034
RSLT Ortalama	-0.134	0.075	-0.134	0.075

*p<0.05, Pearson korelasyon testi

Hidroksiklorokin kullanım süresi ve kullanılan kümülatif doz miktarı ile santral maküler kalınlık ölçümleri arasındaki korelasyon incelendiğinde, kullanım süresi ve toplam dozun maküler kalınlık ölçümleri ile korele olmadığı görülmüştür (Tablo 12).

Tablo 12: Hasta Grubunda Hidroksiklorokin Kullanımı ile Santral Maküler kalınlık Ölçümleri Arasındaki Korelasyon

Ölçümler	Kullanım süresi		Toplam doz	
	Korelasyon Katsayısı	p*	Korelasyon Katsayısı	p*
MMK	-0.035	0.645	-0.035	0.645

*p<0,05, Pearson korelasyon testi

Hidroksiklorokin kullanım süresi ve kullanılan kümülatif doz miktarı ile GHK kalınlık analizleri incelendiğinde üst kadran hariç tüm kadrarlarda negatif zayıf korelasyon saptanmıştır. Buna göre kullanım süresi ve kümülatif doz artıka GHK değerlerinde azalma saptanmıştır (Tablo 13).

Tablo 13: Hasta Grubunda Hidroksiklorokin Kullanımı ile GHK Kalınlık Ölçümleri Arasındaki Korelasyon

Ölçümler	Kullanım süresi		Toplam doz	
	Korelasyon Katsayısı	p*	Korelasyon Katsayısı	p*
GHK Üst kadran	-0.098	0.194	-0.098	0.194
GHK Üst nazal kadran	-0.147	0.050	-0.147	0.050
GHK Üst temporal	-0.191	0.010	-0.191	0.010
GHK Alt kadran	-0.233	0.002	-0.233	0.002
GHK Alt nazal kadran	-0.195	0.009	-0.195	0.009
GHK Alt temporal kadran	-0.193	0.010	-0.193	0.010
GHK Ortalama	-0.191	0.011	-0.191	0.011

*p<0.05, Pearson korelasyon testi

Hidroksiklorokin kullanım süresi ve kullanılan kümülatif doz miktarı ile kontrast duyarlılık ölçümleri arasındaki korelasyon incelendiğinde, kullanım süresi ve kümülatif doz ile tüm uzaysal frekanslarda negatif korelasyon saptanmıştır. İlaç kullanım süresi ve kümülatif doz artıka kontrast duyarlılık değerlerinin azaldığı görülmüştür (Tablo 14).

Tablo 14: Hasta Grubunda Hidroksiklorokin Kullanımı ile Kontrast Duyarlılık Ölçümleri Arasındaki Korelasyon

Ölçümler	Kullanım süresi		Kümülatif doz	
	Korelasyon Katsayısı	P	Korelasyon Katsayısı	p*
1.5 döngü/derece	-0.154	0.040	-0.154	0.040
3 döngü/derece	-0.217	0.004	-0.217	0.004
6 döngü/derece	-0.144	0.05	-0.144	0.05
12 döngü/derece	-0.238	0.001	-0.238	0.001
18 döngü/derece	-0.186	0.013	-0.186	0.013

*p<0.05, pearson korelasyon testi

Hidroksiklorokin kullanım süresi ve kullanılan kümülatif doz miktarı ile maküla ve fovea FOF görüntüleri arasındaki korelasyon incelendiğinde, kullanım süresi ve kümülatif doz ile ortalama piksel yoğunluğu arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Buna göre kullanım süresi ve kümülatif doz artıka ortalama piksel yoğunluğu artış göstermektedir (Tablo 15).

Tablo 15: Hasta Grubunda Hidroksiklorokin Kullanımı ile FOF Ölçümleri Arasındaki Korelasyon

Ölçümler	Kullanım süresi		Toplam doz	
	Korelasyon Katsayısı	p*	Korelasyon Katsayısı	p*
Maküla ortalama piksel yoğunluğu	0.222	0.003	0.222	0.003
Fovea ortalama piksel yoğunluğu	0.182	0.015	0.182	0.015

*p<0.05, pearson korelasyon testi

Elde edilen tüm ölçümlerin yaş ile korelasyonu incelendiğinde, GHK üst nazal, üst temporal, alt kadran ve ortalama kalınlığı ile yaş arasında zayıf negatif korelasyon olduğu görülmüştür. Kontrast duyarlılık değerleri ile yaş arasındaki korelasyon incelendiğinde 3 ve 6.uzaysal frekanslarda zayıf negatif korelasyon görülmüştür. Maküla ve fovea fundus otoflöresans görüntüleri ile yaş arasındaki korelasyon incelendiğinde pozitif düşük korelasyon saptanmıştır. Diğer ölçümler ile yaş arasında korelasyon bulunmamaktadır (Tablo 16).

Tablo 16: Hasta Grubunda Yaş ile Prognostik Ölçümler Arasındaki Korelasyon

Ölçümler	Yaş	
	Korelasyon Katsayısı	p*
MD	-0,054	0.473
PSD	0.021	0.776
RSLT üst kadran	-0.090	0.230
RSLT alt kadran	-0.081	0.281
RSLT nazal kadran	-0.021	0.778
RSLT temporal kadran	-0.132	0.078
RSLT ortalama	-0.132	0.079
GHK Üst kadran	-0.133	0.076
GHK Üst nazal kadran	-0.155	0.039
GHK Üst temporal	-0.167	0.026
GHK Alt kadran	-0.191	0.011
GHK Alt nazal kadran	-0.188	0.012
GHK Alt temporal kadran	-0.123	0.102
GHK Ortalama	-0.169	0.024
MMK	0.130	0.830
1.5 döngü/derece	-0.113	0.133
3 döngü/derece 3	-0.154	0.039
6 döngü/derece	-0.148	0.049
12 döngü/derece	-0.139	0.064
18 döngü/derece	-0.080	0.288
Maküla ortalama piksel yoğunluğu	0.474	0.000
Fovea ortalama piksel yoğunluğu	0.489	0.000

*p<0.05, pearson korelasyon testi

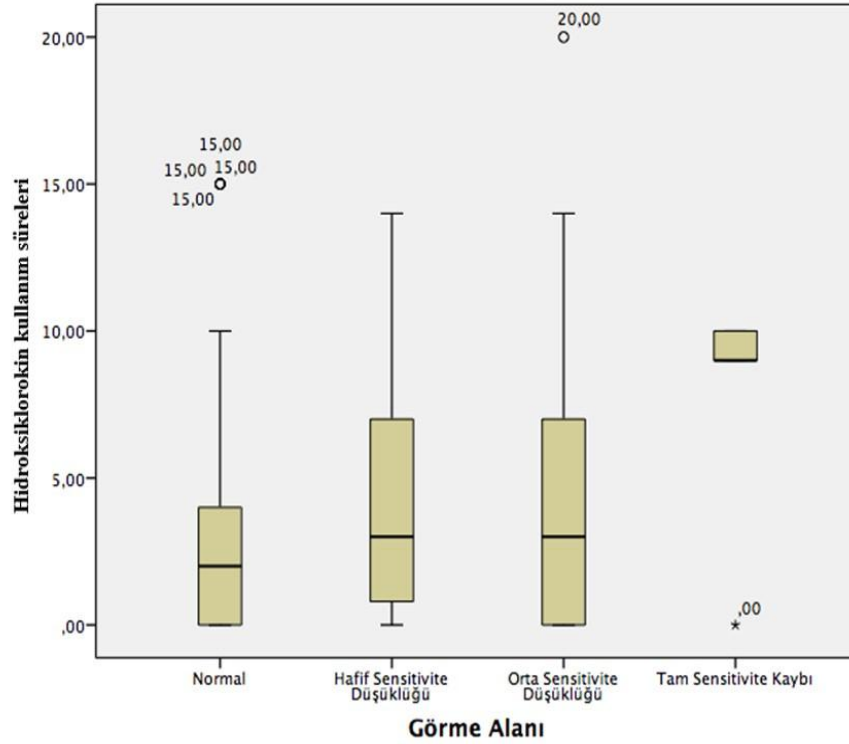
4.8. Hasta Grubunda Görme Alanı İle Hastaların Prognostik Ölçümlerinin Korelasyonu

Hasta grubunda görme alanına göre hastaların demografik ve tedavi bilgileri incelendiğinde, yaşın görme alanına göre hastalar arasında benzer olduğu, görme alanında kayıp artıkça hidrosiklorokin kullanım süresi ve toplam dozunun artış gösterdiği görülmüştür.(Tablo 17)

Tablo 17: Hasta Grubunda Görme Alanı İle Hastaların Prognostik Ölçümlerinin Korelasyonu

Ölçümler	Görme Alanı				p*
	Normal	Hafif Sensitivite kaybı	Orta Sensitivite kaybı	Tam Sensitivite kaybı	
Yaş	49±7,61 48(34-65)	49.67±8.22 51(34-62)	46.32±7.12 44(35-65)	50.22±7.33 52(40-58)	0.197
Hidroksiklorokin kullanım süresi	3.14±3.82 2(0-15)	4.07±3.66 3(0-14)	4.72±5.08 3(0-20)	8.44±3.21 9(0-10)	0.001
Toplam doz	229±278 146(0-1095)	296±267 219(0-1022)	344±370 219(0-1460)	616±234 657(0-730)	0.001

*p<0.05, pearson korelasyon testi



Şekil 40: Hasta grubunun görme alanına göre Hidroksiklorokin kullanım süreleri

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada. en az bir yıl hidrosiklorokin kullanan hastalar, ilaç kullanım süresine göre iki gruba ayrılarak (grup 1 beş yıldan fazla, grup 2 beş yıldan az ilaç kullanan), ilaç kullanmayan kontrol grubu hastalarla karşılaştırdı. RSLT, MMK, GHK kalınlığı, FOF görüntüleme, görme alanı ve kontrast duyarlılığı verileri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Hidrosiklorokine bağlı erken retinal hasarın tespitinde yapısal ve fonksiyonel ölçüm yöntemlerinin etkinliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

çalışmamızda bütün hastalar günde 200 mg hidrosiklorokin tedavisi alıyordu. Tüm hastalar AOA tarafından risk faktörü olarak belirtilen 5 mg/kg gerçek kilo/gün'den daha az ilaç kullanmakta idi. Çalışmamıza katılan hastaların bilinen karaciğer ve böbrek hastalığı mevcut değildi. Hastaların aldıkları kümülatif doz ortalaması 283,63±299,11 gr ve ilaç kullanım süreleri ortalama 3,89±4,10 yıl idi. Çalışmamızda AOA tarafından risk faktörü olarak belirtilen kümülatif doz 1000 gramın üzerinde olan hasta sayısı 5 idi. Tüm hastalara AOA'nın önerdiği 10-2 statik görme alanı, SD OKT, Fundus Otofloresans Görüntüleme testleri uygulandı. Ayrıca bunlara ek olarak, birçok çalışmada erken retinopatinin tespit edilmesinde yararlı olduğu ifade edilen Kontrast Duyarlılık Testi uygulanmıştır (72-74). Kontrol grubu olarak romatolojik hastalığı olup hidrosiklorokin kullanım öyküsü olmayan hastaların alınması çalışmamızın güvenilirliğini arttırmıştır. Çünkü SLE, RA gibi romatolojik hastalıkların kendileri oküler bulgulara sebep olabileceğinden görüntüleme yöntemlerini ve testlerini etkileyebilir. Çalışmamızda yaş, kullanım süresi ve kümülatif doz risk faktörleri olarak alınmıştır. Hastalarımızda kullanılan günlük hidrosiklokin dozu kilo başına 5 mg'ın altında olduğu için "kümülatif doz" araştırılması daha uygun olduğu düşünülmüştür.

Hidrosiklorokin ve klorokin kullanımına bağlı makülopati nadiren görülmesine rağmen ilaca bağlı hasar geri dönüşümsüzdür. Bu nedenle 'öküz gözü' (bull's eye) makülopati ortaya çıkmadan toksisite fark edilmeli ve ilaç alımı durdurulmalıdır. Günümüzde antimalaryal ilaç kullanımına bağlı retinal toksik hasarı fundoskopik değişim ve semptomatik görme kaybı gelişmeden saptayabilecek altın standart klinik bir test mevcut değildir. Bu yüzden araştırmalar erken evrede retinal hasarın tespiti üzerinde yoğunlaşmıştır.

Klorokin veya hidrosiklorokin retinopatisi ile ilgili yapılan çalışmalarda sadece ‘kz gözü’ makülopati görünümü toksisite olarak kabul edilmiştir. Oysa bu makülopati oluşmadan lokalize parafoveal alanda, retinal tabakalarda incelve hidrosiklorokin retinopatisinde görülebilecek erken bulgulardan birisidir (22). Eric Chen ve ark. parafoveal alanda fotoreseptör tabakasındaki kaybı, dış tabakalardaki incelmeyi ve RPE’deki kırılmaları hidrosiklorokine bağlı retinopatinin erken bulguları olarak tanımlamış ve foveada ‘uçan cisimcik’ görüntüsünü erken toksisite olarak belirtmiştir (46).

Deneysel hayvan çalışmalarında en erken değişikliklerin retina ganglion hücrelerinde oluştuğu gösterilmiştir (17, 63-65). Rosenthal ve Mahon yaptıkları hayvan deneylerinde histolojik olarak lizozomal fosfolipazların inhibisyonu ve protein sentez inhibisyonu sonucunda retina pigment epitel hücre hasarı yanında retina ganglion hücre kaybı ve fotoreseptör hücre kaybını içeren tüm retinal katlarda toksisiteye bağlı hasar geliştiğini göstermişlerdir. Retinopati ile ilişkili ilaç dozlarının yüksek oranda değişkenliği ve uzun dönem foveanın korunarak retinal anomalilerin meydana gelişini etkileyen faktörler henüz bilinmemektedir (17, 63). Hallberg ise yaptığı hayvan çalışmalarında uzun süre klorokin tedavisinin RPE fosfolipit metabolizmasını etkilemediğini ancak nroretinadaki fosfolipit metabolizmasında morfolojik ve biyokimyasal değişikliklere yol açtığını belirtmiştir (64) . Abraham ve ark. ise yaptığı hayvan çalışmasında klorokin maruziyetine bağlı anormal lizozomların (miyeloid cisimcikler) oluştuğunu, ilaç tedavisi sonlandırılırsa bile bu anormal lizozomların retina ganglion ve respr hücrelerinde sebat ettiğini göstermiştir (65).

Sisternes ve ark. hidrosiklorokin toksisitesi saptanmış 11 hastayı 13- 51 ay boyunca SD-OKT görüntüleri alarak izlemiş ve erken veya orta düzeyde bir aşamada (RPE hasarı öncesi) retinopatinin saptanmasının ardından ilacın bırakılması ile retinopatinin ilerlemesini etkili bir şekilde sınırlandırdığını ve foveal hasarı önlediğini belirtmiştir. Hastalar hidrosiklorokin alırken retinadaki ilk hasar parafoveal bölgede olduğunu; parafoveal bölgenin orta derecedeki retinopatili hastalarda, erken toksisiteli hastalara göre daha ince olduğu ancak periferik fovea kalınlığının aynı olduğu belirtilmiştir (66). Kellner ve ark. antimalaryal retinopatili 11 hastayı ilaç kesildikten sonra 2-7 yıl izlemiş, çok sınırlı parafoveal retinopatisi olan iki hastanın 3 yıl içinde progresyon göstermediğini; kalan dokuz hastada görme keskinliği bozulduğunu ve retinal dejenerasyonun ilerlediği kaydetmiştir. SD-OKT değişiklikleri, RSLT kalınlığının

azalması, fotoreseptör veya retinal pigment epitelyal kaybının artması, kistoid maküler ödem gelişimi ve epiretinal membranların gelişimini içermektedir (67). Tedavi sonlandırılırsa bile toksisitenin devam etmesi; anormal lizozomların hem ganglion hem de reseptör hücrelerinde sebat etmesiyle açıklanabilir (8, 17).

Melles ve ark. 5 yıldan fazla hidroklorokin kullanan, 10-2 görme alanı ve SD OKT ile değerlendirilen 2361 hasta inceledi. Bu çalışmada toksisitenin genel prevalansı, günlük doz ve kullanım süresi ile değişmekle birlikte % 7,5 olarak bulundu (68). Levy ve ark. çok merkezli yapılan çalışmasında, 1207 antimalaryal ilaç kullanan hastayı incelemiştir; kesin toksisiteli 1 hasta, muhtemel toksisiteli 5 hasta olduğunu bildirmiştir(69). Wolfe ve Marmor 5-7 yıl arası antimalaryal ilaç kullanan 3995 hastadan oluşan çalışmasında toksisiteyi % 1 oranında belirtmiştir(70). AOA tedavinin ilk 5 yılında riskin %1' den, 10. yıla kadar %2'den az olduğu ancak 20 yıl ve üzeri ilaç kullanıldığında %20'lere yaklaştığı belirtilmiştir. Bu çalışmalar tedavinin ilk 10 yılında riskin düşük olduğu ancak uzun süreli ilaç kullanımında riskin keskin bir şekilde artış gösterdiği dikkati çekmiştir. Ayrıca uzun süre ilaç kullanımında “ güvenli ” bir dozaj aralığı olmadığı için bu hastalarda ciddi risk olabileceği belirtilmiştir (15).

Bergholz ve arkadaşları, klorokin veya hidroklorokin kullanan hastaları ayrı ayrı değerlendirerek, uzun süreli ilaç kullanımı ve ileri yaşın, her iki grup için en önemli risk faktörü olduğunu saptamıştır. Günlük ilaç dozu ve kiloya göre ilaç kullanım dozunun yüksek olması klorokin kullanan hasta grubunda risk oluşturmakta iken, hidroklorokin grubunda ise riskten bağımsız olduğu saptanmıştır (71). Bernstein ve arkadaşları da, 1960 ile 1989 yılları arasında <6,5 mg/kg günlük hidroklorokin kullanan hastaları incelemiştir ve hiçbirinde makülopati gelişmediğini belirtmişlerdir (1).

AOA'nın son yayınlanan kılavuzunda riskin en kritik belirleyicisi günlük alınan ilaç dozu ve kullanım süresi olarak belirtilmiştir. Gerçek ağırlığa göre doz hesaplanması ideal ağırlığa göre hesaplanmasından daha belirleyici bulunmuştur. Daha önceki bilgilere göre günlük doz ve kullanım süresini birleştiren “kümülatif doz” un basit bir risk göstergesi olduğunu ileri sürülmüştü ancak günümüzde gerçek ağırlığa göre günlük alınan ilaç dozu ve kullanım süresi riski belirlemede en doğru bulunmuştur (15).

Bonanomi ve ark. 34 antimalaryal ilaç kullanan hasta ile antimalaryal kullanım

hikayesi olmayan 34 sağlıklı bireyin RSLT kalınlıklarını değerlendirerek karşılaştırmış ve antimalaryal kullanan hastalarda bütün bölgelerde RSLT kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulmuştur. Yüksek doz antimalaryal kullanan ancak klinik olarak makülopatisi olmayan hastalarda da belirgin olarak RSLT kalınlığında azalma tesbit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada antimalaryallerin kümülatif dozunun RSLT üzerindeki etkisi değerlendirilmiş ve RSLT kalınlığındaki incelmeye ile kümülatif doz arasında ilişki saptanmamıştır (75).

(75). Pasahhika ve ark. uzun dönem antimalaryal ilaç kullanan hastalarda RSLT kalınlığında incelmeye olduğunu göstermiştir (76). Antunes ve ark. romatoid artrit tedavisi için en az 1 yıl süre ile antimalaryal ilaç kullanan 22 hastada retina sinir lifi kalınlığı değişimini araştırmıştır. Kontrol grubu, yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı 20 bireyden oluşturulmuş ve sonuç olarak hastalarda RSLT kaybını 11 (%25) gözde tesbit etmişlerdir. Ayrıca ilaç kullanım süresiyle RSLT kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır (77).

Bizim çalışmamızda grupların RSLT ölçümleri incelendiğinde, temporal kadran RSLT kalınlıkları ve ortalama RSLT kalınlıkları, hidrosiklorokin kullanan gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük ölçülmüştür ($p < 0,05$) Gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında RSLT temporal kadran ve ortalama kalınlığı grup 2 ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0,05$). Sonuç olarak daha önce yapılan çalışmalar bizim çalışmamızla uyumlu bulunmuş; ilacın RSLT kalınlığını azalttığı, ganglion hasarına neden olduğu düşünülmüştür. Erken retinal hasarın tespit edilmesinde RSLT kalınlığı ölçümü kullanılabilir.

Pasadhika ve ark. klinik olarak toksisite bulgusu olmayan kronik antimalaryal ilaç kullanan hastalarla, benzer demografik özelliklerde sağlıklı grubu karşılaştırmış GHK kalınlığı ilaç kullanan grupta anlamlı olarak ince bulunmuştur (43). Kan ve ark. 5 yıldan fazla ilaç kullanan, fundus muayenesi, görme keskinliği, görme alanı testi doğal sınırlarda olan hastalarda GHK kalınlığını değerlendirmiş; ortalama, minimum ve sektörel GHK kalınlıkları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük çıkmıştır. (78). Lee ve ark. kronik hidrosiklorokin kullanan hastaları 5 yılın üstünde ve altında ilaç kullanan olarak 2 gruba ayırmış ve bunları benzer yaş ve özelliklerde sağlıklı grupla karşılaştırmıştır. Hidrosiklorokin retinopatisi olan ve yüksek kümülatif doza maruz kalmış hastalarda belirgin GHK incelmeye mevcut olduğunu belirtmiştir (79). Lee ve

ark. GHK kalınlığı ile toplam hidrosiklorokin dozu arasındaki korelasyonları incelemiş. Klinik olarak retinopatisi olan ve yüksek kümülatif doz (>1000) olan hastalar çıkarıldığında GHK kalınlığı ve hidrosiklorokin kümülatif dozu arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir. Ancak retinopatili ve kümülatif doza maruz kalmış hastalarda belirgin GHK incilmesi mevcut olduğunu belirtmiştir (79)

Bizim alışmamızda hasta ve kontrol gruplarının GHK kalınlık analizleri incelendiğinde sektörel ve ortalama GHK kalınlığı, hasta gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$). Yapılan analize göre tüm kadrarlarda, hasta gruplarında kontrol grubuna GHK'nın daha ince olduğu görüldü. Gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında GHK üst ve üst nazal kadrarlarda grup 2 ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). GHK alt ve alt temporal kadrarlarda grup 1 ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). GHK üst temporal, alt temporal ve ortalama kalınlık ölçümleri kontrol grubu ile grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Toplam ilaç kullanım süresi ve doz miktarı ile GHK kalınlık analizleri incelendiğinde üst kadrar hariç tüm kadrarlarda negatif zayıf korelasyon saptandı. Ölçümlerin yaş ile korelasyonu incelendiğinde, GHK üst nazal, üst temporal, alt kadrar ve ortalama kalınlığı ile yaş arasında zayıf negatif korelasyon olduğu görüldü. Sonuç olarak ilacın GHK kalınlığını azalttığı; dolayısıyla hidrosiklorokin tedavisi gören hastalarda erken retinal değişikliklerin SD-OKT kullanılarak izlenmesinin yararlı olabileceği düşünöldü.

Pasadhika ve ark. antimalaryal retinatoksisite bulgusu olmayan ilaç kullanan hastalarla benzer özelliklerde sağlıklı grubu kıyaslamış, santral maküla ve makülanın diğer katmanlarının kalınlık ölçümlerinde iki grup arasında anlamlı fark bulmamıştır (43). Marmor ve ark. 6 yıldan fazla ilaç kullanan, fundus muayenesi ve görme keskinliği normal olan ancak görme alanı testinde şüpheli defektleri olan 10 hasta ile yaptığı çalışmada; tüm hastalarda maküler kalınlığın her kadranda ve toplamda azalmış olduğunu tespit etmiştir. Yine bu çalışmada OKT ile iç-dış segment bileşkesindeki anatomik değişimler değerlendirilmiş ve OKT ile etkilenmiş olan parafoveal bölgelerden kesit almanın ve değerlendirmenin güç olduğu vurgulanmıştır (44).

Bizim alışmamızda hasta ve kontrol gruplarının santral maküla kalınlık ölçümleri üç grupta benzer olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p=0,673$). Gruplar kendi aralarında ikili karşılaştırıldığında aralarında anlamlı

farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Hiçbir hastada OKT'de alınan retinal kesitlerde anatomik olarak iç-dış segment bileşkesinde değişim saptanmadı.

Xiaoyun ve ark. antimalaryal tedavi alan RA hastaları ile ve sağlıklı grup arasında MD ve PSD değerlerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır (80). Lai ve ark. görme alanı MD, PSD değerleri ile kümülatif doz arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (81). Tanga ve ark. ortalama 36 ay günde 400 mg hidroklorokin tedavisi almış, retinal toksisite belirtisi olmayan hastalarda fonksiyonel testler olan frekans çiftleştirme perimetrisi (FDP) ve Humphrey görme alanını 24-2 ve 10-2 programlarında uygulamışlardır. İlaç tedavisi almış hastalarda FDT ve Humphrey görme alanı, MD ve PSD değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düşük bulunmuştur. Bu parametreler daha uzun süredir tedavi alan hastalarda kısa süredir tedavi alan hastalara göre anlamlı farklı bulunmuştur (74).

Bizim çalışmamızda görme alanı ölçümleri incelendiğinde; MD ve PSD değerleri üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,150$). Ayrıca MD ve PSD ölçümleri gruplar arasında ikili olarak karşılaştırıldığında da anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). Ancak çalışmamızda hasta gruplarında anlamlı derecede sensitivite düşüklüğü bulundu. Hasta grubu içindeki değerlendirmelerde hidroklorokin kullanım süresi ve toplam doz arttıkça görme alanında sensitivite düşüklüğünün arttığı saptandı. Görme alanı sensitivite değerleri erken retina hasarı tespit etmekte belirleyici prognostik faktör olabileceğini düşünmekteyiz. Bu sebeple hidroklorokin kullanan hastalarda görme alanı değerlendirilirken sadece MD ve PSD sonuçları üzerinden değil sensitivite değerleri açısından da incelenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Kellner S. ve ark. Antimalaryal ilaç kullanan 8 hastada mfERG, FOF, SD-OKT görüntüleme yöntemlerini karşılaştırmış. Hastaların 5'inde her üç görüntüleme yöntemiyle değişiklik kaydedilmiştir. FOF görüntülemesinde perisantral hiperotoflörans alanlar kaydedilmiş ve bu alanlarla uyumlu olarak mfERG' de amplitüd azalması saptanmıştır. SD-OKT görüntülemesinde ise dış nükleer tabakada incelmeye bulunmuştur (35). Kellner ve Renner uzun süre antimalaryal ilaç kullanan 25 hastada FOF görüntüleme uygulamış. Erken dönemde parafoveal alanda artmış otoflörans görünüm olduğunu; retinopatinin ileri aşamalarında tamamen FOF kaybı olduğunu belirtmiştir (36).

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının maküla FOF görüntüleri karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p=0,013$). Hasta gruplarında ortalama piksel yoğunluğu kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında grup 1 ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Fovea ortalama piksel yoğunlukları incelendiğinde üç grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,013$). Fovea ortalama piksel yoğunlukları gruplar arasında ikili karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Literatür incelendiğinde hidrosiklorokin retinopatisinin erken evresinde hiperotoflörans görünüm olduğu, ileri retinopatide ise hipootoflörans olduğu belirtilmiştir. Bizim sonuçlarımız literatürle uyumlu bulunmuş ve FOF görüntüleme erken retinal değişikliklerin değişikliklerin saptanmasında yararlı olabileceği düşünmekteyiz.

Salu ve ark. hidrosiklorokin retinopatisi gelişmiş SLE hastasının, tedavi sonlandırıldıktan 15 ve 16 yıl sonra kontrast duyarlılığını 5 ayrı uzaysal frekansta (1.5, 3, 6, 12, 18 c/d) fotopik ve mezopik şartlarda değerlendirmiştir. Sağ gözde görme keskinliği düşük olduğu için çalışmaya alınmamış (GK 0,1); hastanın sol gözüyle (GK 0,7) aynı yaş grubunda 10 hastanın sonuçlarını karşılaştırmış ve tüm uzaysal frekanslarda sağlıklı gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Özellikle orta ve yüksek frekanslarda belirgin farklılık kaydedilmiştir (72). Bishara ve ark. 1-9 yıl arası antimalaryal tedavi alan fundus muayenesi doğal olan hastalarda kontrast duyarlılığını değerlendirmiş, test sonuçlarını benzer yaşlarda sağlıklı gruba karşılaştırmıştır. Antimalaryal ilaç kullanan grupta patolojik veya şüpheli kontrast duyarlılık testi sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca olguların %44,4'ünde kontrast duyarlılık testi, diğer iki yöntemin tanı koymakta yetersiz olduğu maküler disfonksiyonu ortaya koymuştur. Kontrast duyarlılık testinin antimalaryal makülopatisi için ilave bir tarama testi olduğu vurgulanmıştır (73). Tanga ve ark. ortalama 3 yıl hidrosiklorokin kullanım öyküsü olan, fundus muayenesinde özellik bulunmayan hastalarda kontrast duyarlılığı değerlendirmiş; sonuçları sağlıklı gruba karşılaştırmıştır. Kontrast duyarlılığı ilaç kullanım öyküsü olan grupta anlamlı düşük bulunmuştur (74). Tığ ve ark. hidrosiklorokin tedavisi alan hastalarda GK'nın normal olduğu evrede kontrast duyarlılık değerlerinde azalma olabileceğini belirtmiştir. Böylece maküla fonksiyonlarında meydana gelen değişim erkenden yakalanabilmektedir (82).

Çalışmamızda her biri 8 duyarlılık seviyesine sahip 5 uzaysal frekansta (1,5, 3, 6, 12, 18 döngü/derece) kontrast duyarlılığını değerlendirdik. 6 ve 18 döngü/derece (cpd) hariç tüm uzaysal frekanslarda, hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük değerler bulundu ($p<0,05$). Hidroksiklorokin kullanım süresi ve kümülatif doz ile kontrast duyarlılık değerleri karşılaştırıldığında tüm uzaysal frekanslarda anlamlı negatif korelasyon saptandı. Bu konuda daha önce yapılmış çok az sayıdaki çalışmalar da bizim sonuçlarımızı destekler nitelikte idi (72-74). Kontrast duyarlılık değerleri ile yaş arasındaki korelasyon incelendiğinde 3.ve 6. uzaysal zayıf negatif korelasyon olduğu görüldü. Yaşla birlikte kontrast duyarlılık değerlerinin azalması ganglion hücrelerinin azalmasıyla açıklanabilir. Kontrast duyarlılığının erken dönemde etkilenmesi antimalaryal ilaç kullanımına bağlı ganglion ve bipolar hücre hasarıyla ilişkilendirilebilir (83). Erken retinal değişikliklerin tespit edilmesinde yapısal testlere ek olarak fonksiyonel testlerin kullanımı retinal hastalıkların patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir.

5 SONUÇ VE ÖNERİLER

Antimalaryal ilaç kullanımına bağlı toksisitenin takip sıklığında fikir birliği mevcut değildir. AOA eşlik eden makülopatiyi ekarte etmek için, ilaç başlanması planlanan hastada başlangıç muayenesi yapılmasını önermektedir. İlacın başlangıçtaki düşük toksisite riski göz önüne alındığında, uygun bir doz ile ve önemli risk faktörlerinin yokluğunda, yıllık taramaya ilaç başlandıktan 5 yıl sonra başlanabileceğini savunmaktadır. Ancak, hastada eşlik eden risk faktörü varsa taramaya erken başlanmalıdır. Toksikite yavaş geliştiği için yıllık incelemelerin yeterli olduğu savunulmaktadır. Sonuçların kuşku fakat belirleyici olmadığı durumlarda ise testler tekrar edilmeli veya ek testlere başvurulmalıdır (15).

Sonuç olarak;

1. Hasta grubunda görme alanında kontrol grubuna göre MD ve PSD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.
2. Hidroksiklorokin kullanım süresi ve toplam doz miktarı ile görme alanı ölçümleri arasındaki korelasyon incelendiğinde, kullanım süresi ve toplam doz ile MD ölçümü arasında zayıf pozitif korelasyon görülmüştür ancak PSD değerleri arasında korelasyon saptanmadı.
3. Görme alanı parametreleri ile yaş arasında korelasyon bulunmadı.
4. Grupların RSLT ölçümleri incelendiğinde, RSLT temporal kadran ve ortalama kalınlık değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.
5. İlaç kullanım süresi, toplam doz ile RSLT kalınlık değerleri arasında korelasyon incelendiğinde temporal kadran dışında diğer alanlarda korelasyon saptanmadı. Yaş ile RSLT kalınlık değerleri arasında korelasyon saptanmadı.
6. Hasta ve kontrol gruplarının GHK kalınlık analizleri incelendiğinde sektörel ve ortalama ganglion tabakası kalınlığı, hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulundu.
7. İlaç kullanım süresi ve toplam doz miktarı ile GHK kalınlık analizleri incelendiğinde üst kadran hariç tüm kadrarlarda negatif zayıf korelasyon saptandı. Ölçümlerin yaş ile korelasyonu incelendiğinde, GHK üst nazal, üst temporal, alt kadran ve ortalama kalınlığı ile yaş arasında zayıf negatif korelasyon olduğu görüldü.

8. Hasta ve kontrol gruplarının ortalama maküla kalınlık ölçümleri incelendiğinde her üç grupta ölçümlerin benzer olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü.
9. İlaç kullanım süresi, toplam doz ve yaş ile maküla kalınlık ölçümleri arasında korelasyon saptanmadı.
10. Hasta ve kontrol gruplarının kontrast duyarlılık ölçümleri karşılaştırıldığında, 6 ve 18 döngü/derece (cpd) hariç tüm uzaysal frekanslarda hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.
11. İlaç kullanım süresi ve kullanılan toplam doz miktarı ile kontrast duyarlılık ölçümleri arasında negatif korelasyon saptandı. Kontrast duyarlılık değerleri ile yaş arasındaki korelasyon incelendiğinde 3 ve 6.uzaysal frekanslarda zayıf negatif korelasyon olduğu görüldü.
12. Hasta ve kontrol grubunun maküla fundus otoflöresans görüntüleri karşılaştırıldığında hasta grubunda ortalama piksel yoğunluğu kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Fovea ortalama piksel yoğunlukları incelendiğinde üç grup arasında farklılık saptanmadı.
13. İlaç kullanım süresi ve kullanılan toplam doz miktarı ile maküla ve fovea fundus otoflöresans görüntüleri arasında pozitif korelasyon görüldü. Ayrıca yaş ile arasındaki korelasyon incelendiğinde pozitif düşük korelasyon saptandı.
14. Hasta grubunda görme alanına göre hastaların demografik ve tedavi bilgileri incelendiğinde, yaşın görme alanına göre hastalar arasında benzer olduğu, görme alanında kayıp artıkça hidroklorokin kullanım süresi ve toplam dozunun artış gösterdiği görüldü.
15. Hidroklorokin tedavisi başlanan tüm hastalara başlangıç muayenesi yapılmalı ve eşlik eden makülopati ekarte edilmelidir.
16. İlacın başlangıçtaki düşük toksisite riski göz önüne alındığında ve eşlik eden risk faktörleri yokluğunda yıllık taramaya ilaç başladıktan 5 yıl sonra başlanmalıdır.
17. Hidroklorokin kullanan hastaların takibinde romatoloji kliniği ile iletişim kurularak risk faktörü olanlar 6 ayda bir, risk faktörü olmayanlar yılda bir kez oküler toksisite açısından değerlendirilmelidir.
18. Hastalara hidroklorokin oküler toksisite yaptığı anlatılmalı düzenli oftalmolojik muayeneye gelmeleri konusunda bilinçlendirilmelidir. Her vizitte hastanın aldığı ilaç dozu ağırlığa göre kontrol edilmeli ve önemli kilo kaybı,

böbrek hastalığı ya da tamoksifen kullanımı gibi sistemik durumlar sorgulanmalıdır.



KAYNAKLAR

- [1]. Bernstein HN. Ocular safety of hydroxychloroquine. *Annals of ophthalmology*. 1991;23(8):292-6.
- [2]. Hobbs H, Sorsby A, Freedman A. Retinopathy following chloroquine therapy. *The Lancet*. 1959;274(7101):478-80.
- [3]. Shearer RV, Dubois EL. Ocular changes induced by long-term hydroxychloroquine (Plaquenil) therapy. *American journal of ophthalmology*. 1967;64(2):245-52.
- [4]. Finbloom D, Silver K, Newsome D, Gunkel R. Comparison of hydroxychloroquine and chloroquine use and the development of retinal toxicity. *The Journal of rheumatology*. 1985;12(4):692-4.
- [5]. Rosenthal AR, Kolb H, Bergsma D, Huxsoll D, Hopkins JL. Chloroquine retinopathy in the rhesus monkey. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1978;17(12):1158-75.
- [6]. BERNSTEIN HN, Ginsberg J. The pathology of chloroquine retinopathy. *Archives of Ophthalmology*. 1964;71(2):238-45.
- [7]. Sundelin SP, Terman A. Different effects of chloroquine and hydroxychloroquine on lysosomal function in cultured retinal pigment epithelial cells. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2002;110(6):481-9.
- [8]. Mahon GJ, Anderson HR, Gardiner TA, McFarlane S, Archer DB, Stitt AW. Chloroquine causes lysosomal dysfunction in neural retina and RPE: implications for retinopathy. *Current eye research*. 2004;28(4):277-84.
- [9]. Aydın P, Akova YA. Temel göz hastalıkları: Güneş; 2001.
- [10]. Kanski JJ, Bowling B. *Clinical ophthalmology: a systematic approach*: Elsevier Health Sciences; 2011.
- [11]. Schubert H. *Basic and clinical science course, Section 12: retina and vitreous*. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology. 2013.
- [12]. Rynes RI. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. *British journal of rheumatology*. 1997;36(7):799-805.
- [13]. Heckenlively J, Arden G. *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision*. St. Louis: Mosby-Year Book. Inc; 1991.

- [14]. Bernstein HN. Ophthalmologic considerations and testing in patients receiving long-term antimalarial therapy. *The American journal of medicine*. 1983;75(1a):25-34.
- [15]. 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.
- [16]. Weinberg D, D'Amico D. Retinal toxicity of systemic drugs. *Principles and practice of ophthalmology: clinical practice Philadelphia: WB Saunders*. 1994:3284-5.
- [17]. Rosenthal A, Kolb H, Bergsma D, Huxsoll D. JL Hopkins Chloroquine retinopathy in the rhesus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1978;17:1158-75.
- [18]. Easterbrook M. Detection and prevention of maculopathy associated with antimalarial agents. *International ophthalmology clinics*. 1999;39(2):49-57.
- [19]. Arden G, Kolb H. Antimalarial therapy and early retinal changes in patients with rheumatoid arthritis. *British medical journal*. 1966;1(5482):270.
- [20]. Mackenzie AH. Dose refinements in long-term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarials. *The American journal of medicine*. 1983;75(1):40-5.
- [21]. Mantyjarvi M. Hydroxychloroquine treatment and the eye. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1985;14(2):171-4.
- [22]. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*. 2011;118(2):415-22.
- [23]. Falcone P, Paolini L, Lou P. Hydroxychloroquine toxicity despite normal dose therapy. *Annals of ophthalmology*. 1993;25(10):385-8.
- [24]. Johnson MW, Vine AK. Hydroxychloroquine therapy in massive total doses without retinal toxicity. *American journal of ophthalmology*. 1987;104(2):139-44.
- [25]. Yanoff M. *Yanoff: Ophthalmology: Elsevier Mosby; 1998*.
- [26]. Michaelides M, Stover NB, Francis PJ, Weleber RG. Retinal toxicity associated with hydroxychloroquine and chloroquine: risk factors, screening, and progression despite cessation of therapy. *Archives of Ophthalmology*. 2011;129(1):30-9.

- [27]. Vu BL, Easterbrook M, Hovis JK. Detection of color vision defects in chloroquine retinopathy. *Ophthalmology*. 1999;106(9):1799-804.
- [28]. Herman K, Leys A, Spileers W. (Hydroxy)-chloroquine retinal toxicity: two case reports and safety guidelines. *Bulletin de la Société belge d'ophtalmologie*. 2002(284):21-9.
- [29]. Easterbrook M, editor *The ocular safety of hydroxychloroquine*. Seminars in arthritis and rheumatism; 1993: Elsevier.
- [30]. Anderson C, Pahk P, Blaha GR, Spindel GP, Alster Y, Rafaeli O, et al. Preferential hyperacuity perimetry to detect hydroxychloroquine retinal toxicity. *Retina*. 2009;29(8):1188-92.
- [31]. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology¹ Prepared by the Task Force for Screening for Hydroxychloroquine Toxicity, Michael F. Marmor, MD, Chair. Approved March 2002 by the American Academy of Ophthalmology's Secretariat for Quality of Care. *Ophthalmology*. 2002;109(7):1377-82.
- [32]. Maksymowych W, Russell A, editors. *Antimalarials in rheumatology: efficacy and safety*. Seminars in arthritis and rheumatism; 1987: Elsevier.
- [33]. Kennedy CJ, Rakoczy PE, Constable IJ. Lipofuscin of the retinal pigment epithelium: a review. *Eye*. 1995;9(6):763-71.
- [34]. Spaide RF. Fundus autofluorescence and age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2003;110(2):392-9.
- [35]. Kellner S, Weinitz S, Kellner U. Spectral domain optical coherence tomography detects early stages of chloroquine retinopathy similar to multifocal electroretinography, fundus autofluorescence and near-infrared autofluorescence. *British Journal of Ophthalmology*. 2009;93(11):1444-7.
- [36]. Kellner U, Renner AB, Tillack H. Fundus autofluorescence and mfERG for early detection of retinal alterations in patients using chloroquine/hydroxychloroquine. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2006;47(8):3531-8.
- [37]. ŞERMET F. Fundus Otoflöresans. 2017.
- [38]. Fujimoto JG. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nature biotechnology*. 2003;21(11):1361-7.

- [39]. Sakata LM, DeLeon-Ortega J, Sakata V, Girkin CA. Optical coherence tomography of the retina and optic nerve—a review. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2009;37(1):90-9.
- [40]. Aydin A, Bilge AH. Optik Koherens Tomografinin Glokomda Yeri. *Glokom-Katarakt/Journal of Glaucoma-Cataract*. 2007;2(2).
- [41]. Rodriguez-Padilla JA, Hedges TR, Monson B, Srinivasan V, Wojtkowski M, Reichel E, et al. High-speed ultra-high-resolution optical coherence tomography findings in hydroxychloroquine retinopathy. *Archives of ophthalmology*. 2007;125(6):775-80.
- [42]. Turgut B, Turkcuoglu P, Koca SS, Aydemir O. Detection of the regression on hydroxychloroquine retinopathy in optical coherence tomography. *Clinical rheumatology*. 2009;28(5):607-9.
- [43]. Pasadhika S, Fishman GA, Choi D, Shahidi M. Selective thinning of the perifoveal inner retina as an early sign of hydroxychloroquine retinal toxicity. *Eye*. 2010;24(5):756-63.
- [44]. Marmor MF. Comparison of screening procedures in hydroxychloroquine toxicity. *Archives of ophthalmology*. 2012;130(4):461-9.
- [45]. Stepien KE, Han DP, Schell J, Godara P, Rha J, Carroll J. Spectral-domain optical coherence tomography and adaptive optics may detect hydroxychloroquine retinal toxicity before symptomatic vision loss. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 2009;107:28.
- [46]. Chen E, Brown DM, Benz MS, Fish RH, Wong TP, Kim RY, et al. Spectral domain optical coherence tomography as an effective screening test for hydroxychloroquine retinopathy (the “flying saucer” sign). *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2010;4:1151.
- [47]. Menke MN, Sato E, Van De Velde FJ, Feke GT. Combined use of SLO microperimetry and OCT for retinal functional and structural testing. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2006;244(5):634-8.
- [48]. Landa G, Rosen RB, Garcia PM, Seiple WH. Combined three-dimensional spectral OCT/SLO topography and Microperimetry: steps toward achieving functional spectral OCT/SLO. *Ophthalmic research*. 2010;43(2):92-8.
- [49]. Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Miller NR, Sommer A. Intraobserver and interobserver agreement in measurement of optic disc characteristics. *Ophthalmology*. 1988;95(3):350-6.

- [50]. Maturi RK, Yu M, Weleber RG. Multifocal Electroretinographic Evaluation of Long-term Hydroxychloroquine Users. *Archives of Ophthalmology*. 2004;122(7):973-81.
- [51]. Lai TY, Chan W-M, Li H, Lai RY, Lam DS. Multifocal electroretinographic changes in patients receiving hydroxychloroquine therapy. *American journal of ophthalmology*. 2005;140(5):794-807. e1.
- [52]. Penrose PJ, Tzekov RT, Sutter EE, Fu AD, ALLEN JR AW, Fung WE, et al. Multifocal electroretinography evaluation for early detection of retinal dysfunction in patients taking hydroxychloroquine. *Retina*. 2003;23(4):503-12.
- [53]. Masket S. Glare disability and contrast sensitivity function in the evaluation of symptomatic cataract. *Ophthalmol Clin North Am*. 1991;4(2):365-80.
- [54]. McMenemy M, Stamper R. Psychophysical testing in glaucoma. *Ophthalmology clinics of North America Philadelphia, PA: WB Saunders Company*. 1991;4(4):699-709.
- [55]. Hamer R, Mayer D. The development of spatial vision. *Principles and practice of ophthalmology: Basic sciences*. 1994:578-608.
- [56]. Assessment OP. Contrast sensitivity and glare testing in the evaluation of anterior segment disease. *Ophthalmology*. 1990;97(9).
- [57]. Arden G. The importance of measuring contrast sensitivity in cases of visual disturbance. *British Journal of Ophthalmology*. 1978;62(4):198-209.
- [58]. Ruiz R, Saatci O. Chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: how to follow affected patients. *Annals of ophthalmology*. 1991;23(8):290-1.
- [59]. Warner AE. Early hydroxychloroquine macular toxicity. *Arthritis & Rheumatology*. 2001;44(8):1959-61.
- [60]. Morsman C, Livesey S, Richards I, Jessop J, Mills P. Screening for hydroxychloroquine retinal toxicity: is it necessary? *Eye*. 1990;4(4):572-6.
- [61]. Morand E, McCloud P, Littlejohn G. Continuation of long term treatment with hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1992;51(12):1318-21.

- [62]. Mißner S, Kellner U. Comparison of different screening methods for chloroquine/hydroxychloroquine retinopathy: multifocal electroretinography, color vision, perimetry, ophthalmoscopy, and fluorescein angiography. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2012;250(3):319-25.
- [63]. Mahon G, Anderson H, Gardiner T, McFarlane S, Archer D, Stitt A. Chloroquine causes lysosomal dysfunction in neural retina and RPE: implications for retinopathy. *Current eye research*. 2004;28(4):277-84.
- [64]. Hallberg A, Naeser P, Andersson A. Effects of long-term chloroquine exposure on the phospholipid metabolism in retina and pigment epithelium of the mouse. *Acta ophthalmologica*. 1990;68(2):125-30.
- [65]. Abraham R, Hendy R. Irreversible lysosomal damage induced by chloroquine in the retinae of pigmented and albino rats. *Experimental and molecular pathology*. 1970;12(2):185-200.
- [66]. de Sisternes L, Hu J, Rubin DL, Marmor MF. Localization of Damage in Progressive Hydroxychloroquine Retinopathy On and Off the Drug: Inner Versus Outer Retina, Parafovea Versus Peripheral Fovea Retinal Layers in Progressive HCQ Retinopathy. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2015;56(5):3415-26.
- [67]. Kellner S, Weinitz S, Farmand G, Kellner U. Cystoid macular oedema and epiretinal membrane formation during progression of chloroquine retinopathy after drug cessation. *British Journal of Ophthalmology*. 2014;98(2):200-6.
- [68]. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA ophthalmology*. 2014;132(12):1453-60.
- [69]. Levy G, Munz S, Paschal J, Cohen H, Pince K, Peterson T. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1,207 patients in a large multicenter outpatient practice. *Arthritis & Rheumatology*. 1997;40(8):1482-6.
- [70]. Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research*. 2010;62(6):775-84.
- [71]. Bergholz R, Schroeter J, Rütther K. Evaluation of risk factors for retinal damage due to chloroquine and hydroxychloroquine. *British Journal of Ophthalmology*. 2010;94(12):1637-42.

- [72]. Salu P, Uvijls A, van den Brande P, Leroy BP. Normalization of generalized retinal function and progression of maculopathy after cessation of therapy in a case of severe hydroxychloroquine retinopathy with 19 years follow-up. *Documenta ophthalmologica*. 2010;120(3):251-64.
- [73]. Bishara S, Matamoros N. Evaluation of several tests in screening for chloroquine maculopathy. *Eye*. 1989;3(6):777-82.
- [74]. Tanga L, Centofanti M, Oddone F, Parravano M, Parisi V, Ziccardi L, et al. Retinal functional changes measured by frequency-doubling technology in patients treated with hydroxychloroquine. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2011;249(5):715-21.
- [75]. Bonanomi MT, Dantas NC, Medeiros FA. Retinal nerve fibre layer thickness measurements in patients using chloroquine. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2006;34(2):130-6.
- [76]. Pasadhika S, Fishman G. Effects of chronic exposure to hydroxychloroquine or chloroquine on inner retinal structures. *Eye*. 2010;24(2):340.
- [77]. Antunes DdAL, Cavalcanti HD, Leal D, Santana HV, Santos RAV, Santos LPF. Retinal nerve fiber layer alteration in chronic users of chloroquine. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2005;68(2):195-7.
- [78]. Kan E, Yakar K, Demirag MD, Gok M. Macular ganglion cell-inner plexiform layer thickness for detection of early retinal toxicity of hydroxychloroquine. *Int Ophthalmol*. 2017.
- [79]. Lee MG, Kim SJ, Ham DI, Kang SW, Kee C, Lee J, et al. Macular retinal ganglion cell-inner plexiform layer thickness in patients on hydroxychloroquine therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;56(1):396-402.
- [80]. Xiaoyun M, Dongyi H, Linping H. Assessing chloroquine toxicity in RA patients using retinal nerve fibre layer thickness, multifocal electroretinography and visual field test. *British Journal of Ophthalmology*. 2010;bjoo. 2009.171082.
- [81]. Lai TY, Ngai JW, Chan W-M, Lam DS. Visual field and multifocal electroretinography and their correlations in patients on hydroxychloroquine therapy. *Documenta ophthalmologica*. 2006;112(3):177-87.

- [82]. Tiğ UŞ, Bardak Y, Çekic O, Yıldız AA, Tunç E, Şahin M. Sistemik Hidroksiklorokin Kullanımı ve Erken Evre Maküla Fonksiyon Değişimleri. *Retina-Vitreus/Journal of Retina-Vitreous*. 2007;15(2).
- [83]. Meier-Ruge W. Experimental investigation of the morphogenesis of chloroquine retinopathy. *Archives of Ophthalmology*. 1965;73(4):540-4.



ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Vildan SONALCAN

Doğum yeri ve tarihi: 10.03.1988

Uyruğu: Türk

Medeni durumu: Evli

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

2013-2018 Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

2007-2013 İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

III- Ünvanları

2013-2018 Araştırma Görevlisi

IV- Mesleki Deneyimi

2013-2018 Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Araştırma Görevlisi