

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SİSTEMİK HİDROKSİKLOROKİN KULLANAN
HASTALARDARETİNAL TOKSİSİTENİN ARAŞTIRILMASI**

DR. MİNE GÜL KIRBOĞA

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2015

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SİSTEMİK HİDROKSİKLOROKİN KULLANAN
HASTALARDARETİNAL TOKSİSİTENİN ARAŞTIRILMASI**

DR. Mine GÜL KIRBOĞA

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. MEHMET OKKA

KONYA, 2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi birikimlerini benimle paylaşan sayın hocalarıma, bu tezin hazırlanmasındaki değerli katkılarından dolayı danışman hocam Sn. Prof. Dr. Mehmet OKKA'ya, uzmanlık eğitimim boyunca uyumlu bir şekilde çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, Göz Hastalıkları A.D. hemşireleri ve çalışanlarına, özveri ve desteğini esirgemeyen sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

SİSTEMİK HİDROKSİKLOROKİN KULLANAN HASTALARDA RETİNAL TOKSİSİTENİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Mine GÜL KIRBOĞA

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2015

Amaç: Aminokinolin türevi hidroksiklorokinsülfat birçok romatizmal hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta ve bu ilacın retina ile ilgili olduğu bilinmektedir. Retinada ciddi hasar oluşmadan; değişiklikleri erken evrede yakalamak büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle hidroksiklorokin kullanan hastalarda toksisite açısından risk faktörlerinin belirlenmesi ve görüntüleme yöntemlerinin karşılaştırılması bu çalışmanın amacını oluşturmaktadır.

Yöntem: Sjogren ve Romatoid Artrit nedeniyle oral hidroksiklorokin tedavisi başlanan ve kliniğimize belli aralıklarla yapılması gerekli göz muayenesi için başvuran 15 hastanın anamnezi alındıktan sonra görme keskinliği, ön segment vedilatasyonsuz fundus muayenesi, 10-2 ve 30-2 beyaz zemin üzerine beyaz uyaran otomatik perimetri, retina sinir lifi tabakası (RNFL) ölçümü, maküler optik kohorens tomografi (OCT) multifokal elektroretinografi ölçümleri yapılmıştır. Hastaların hidroksiklorokin tedavilerinin 4- 8- 12. aylarında muayene ve ölçümler tekrar edilerek yapılan ilk ölçümle diğer ölçümler karşılaştırılarak, hidroksiklorokin retinal toksisitesi değerlendirilmiştir.

Bulgular: Mann Whitney U testi ile gerçekleştirilen tüm ölçüm değerlerinin romatoid artrit ve Sjogren hastalıklarına göre, cinsiyetle ilgili olarak farkı görülmüştür ($p>0,05$). 15 hastanın verileri üzerinden yapılan Friedman İki Yönlü Varyans Analizi sonucunda; pre, 1., 2. ve 3. ölçümler arasında farkı görülmüştür ($p>0,05$). Romatoid artrit ve Sjogren hasta grupları ayrı ayrı değerlendirilerek tüm bağımlı ölçümler (pre, 1., 2. ve 3. Ölçümler) arasında anlamlı farkı görülmüştür ($p>0,05$). IV

Sağve sol gözHFA (Humphrey görmealanı), RSLT (retina sinirlifitabakası) veOCT (optic koheranstomografi) ölçümleriarasındayüksekkorelasyongörüldüğündensağve sol gözölçümdeğerleriarasındafarkolmadığı da anlaşılmıştır.

Sonuç: Çalışmaya dahil edilen hastalar, literatürde yer alan günlük doz miktarı olan 200 mg dan 400 mg'a kadar kullandıklarından, hastalarda toksisite belirtilerine rastlanılmamıştır. Hastaların sistematik olarak bir yıl daha üçer ay aralıklarla teste tabi tutulmalarının uygun olacağı düşünülmektedir.

AnahtarKelimeler:Hidroksilorokintoksisitesi,Maküलगörmealanı,Makülopati

SUMMARY

RESEARCH ON RETINAL TOXICITY ON PATIENTS SYSTEMATICALLY USING HYDROXYCHLOROQUINE

DISSERTATION

KONYA, 2015

Purpose: Primaquine-derived hydroxychloroquine sulfate is commonly used in treatment of many rheumatic diseases and it's known to be related to retina. It's crucial to identify changes in early stages before serious damages occur on retina. Thus, determining risk factors of patients using hydroxychloroquine in manner of toxicity and comparing methods of scanning compose the aim of this study.

Method: Following recording anamnesis of 15 patients on whom oral hydroxychloroquine treatment was started because of Sjögren's syndrome and Rheumatoid arthritis and who consulted to our clinic for eye examination required to be performed periodically, visual acuity examination, anterior segment, and fundus examination without dilatation, 10-2 and 30-2 white on white automated perimetry, retinal nerve fiber layer assessment, macular optical coherence tomography, assessment of multifocal electroretinography were performed. Retinal toxicity of hydroxychloroquine was evaluated by reperforming the examinations and assessments on 4th, 8th and 12th months of hydroxychloroquine treatments of the patients, and then comparing them with the first assesement.

Findings: It's been observed that all of the assesement value obtained with Mann-Whitney U test don't vary upon sexuality rather than Sjögren's syndrome and Rheumatoid (p>0,05). As a result Friedman's Two-way Analysis of Variance performed on the data of 15 patients, it's been observed that there's no difference among pre, 1st, 2nd and 3rd assesements (p>0,05). It's been revealed that there's not any meaningful variation among all dependant assessments (pre, 1st, 2nd and 3rd assessments) by evaluating Rheumatoid arthritis and Sjörgen's syndrome patient groups one by one (p>0,05). As high correlation was detected among hfa, mfl and oct assessments of right and left eyes, it's been understood that there's not any meaningful variation among right and left eye assessment values.

Conclusion: As the patients included in the study take from 200 mg up to 400 mg, which is the dosage content taking part in literature, no signs of toxicity has been found on the patients. It is thought that it would be useful to put the patients through tests once in three months for one more year.

Key Words: Toxicity of hydroxychloroquine, macular visual field, maculopathy

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Retina Anatomisi	
2.1.1.1. Makula	
2.1.2. Retina pigment epiteli	
2.1.3. Optik sinir anatomisi	
2.2. Antimalaryal İlaçlar ve Okuler Yan Etkileri	
2.2.1 Antimalaryal ilaçlar	
2.2.2 Antimalaryal ilaçların oküler yan etkileri	
2.2.3 Retinal toksisitede tedavi uygulaması	
2.3. Retina hastalıklarında tanı yöntemleri	
2.3.1 Görme alanı	
2.3.2 Optik koherans tomografi	
2.3.3 Elektrofizyoloji testleri	
3. GEREÇ – YÖNTEM.....	22
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇ.....	36
7. KAYNAKLAR.....	37

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1:Araştırmaya katılan hastalara ilişkin bilgiler

Tablo 2:HumphreyField Analyzer30 ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Tablo 3:HumphreyField Analyzer10 ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Tablo 4:Retina sinirli fi katı ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Tablo 5:Optik koheran stomografi ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Tablo 6:Elektroretinografi ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Retina Anatomisi

Şekil 2: Anatomik maküler bölgeler; 1- Fovea 2- Parafovea 3- Perifovea

Şekil 3: Retina Pigment Epiteli

Şekil 4: Optik Sinir

Şekil 5: Hedef tahtası makülopati evresi. A- Fundus fotoğrafı B- Fundus

Flöresein anjiyografisi

Şekil 6: Hidroksiklorokin makülopatisi erken döneminde perifoveal IS/OS bandında kesiklik

Şekil 7: A: İleri evre Bull's eye makulopati. B: Ağır makülopati evresi makülopati evresi

Şekil 8: A- Normal mERG B- Perisantral amplitüd azalması C- Santral amplitüd azalması D- Yaygın amplitüd azalması

KISALTMALAR

CQ	:Klorokin
HCQ	:Hidroksiklorokin
SLE	:Sistemiklupuseritematozus
DLE	:Diskoidlupuseritematozus
RA	:Romatoidartrit
SS	:Sjögrensendromu
MBDH	:Mixt Bağdokusu hastalığı
HRT	:Heidelbergretinal topografi
OKT	:Optikkoherenstomografi
FAF	:Fundusotoflöresans
FFA	:Fundusflöreseinanjioografi
TAG	:ThresholdAmslergrid
RNFL	:Retina sinirlifi katı
RPE	:Retinapigmentepiteli
ERG	:Elektroretinografi
EOG	:Elektrookülografi
mERG	:Multifokalelektroretinografi
HFA	: Humphrey görme alanı
mm	: Milimetre
µm	: Mikrometre
mg	: Miligram

1. GİRİŞ

Makülopati, hidroksiklorokin kullanan hastalarda düşük sıklıkla görülen ciddi bir oküler yan etkidir. Proses içerisinde ciddi görme kayıpları da oluşabilmektedir. Bu hastaların görme kaybı gibi problemlerle karşılaşmaması için düzenli takip edilmesi gerekmektedir. Bu nedenle hidroksiklorokin toksisitesinin belirlenmesi önem taşımaktadır. Dünyanın birçok yerinde klorokintoksitesisi bir sorun olmaya devam etmektedir.

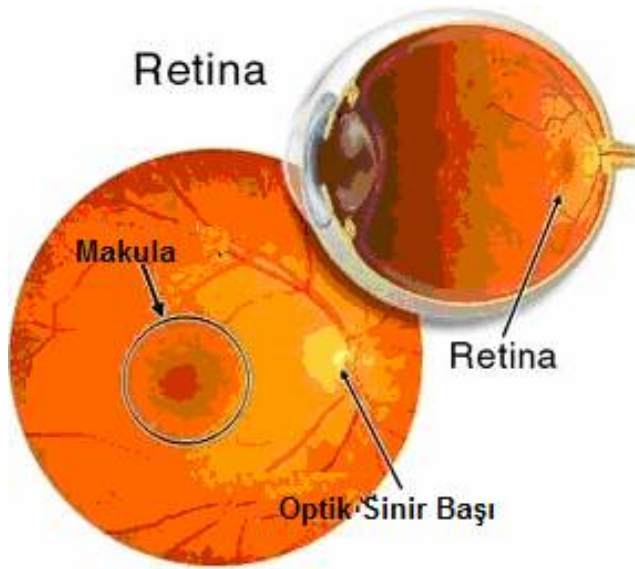
Günümüze rutin taramalarda uygulanan yöntemler, Renk görme bozukluğu, Amsler kartı muayenesi, santral ve periferik görme alan testleridir. Bunlar gibi birçok yöntem Hidroksiklorokin ilaç kullanımına bağlı erken retina toksisitenin tespit edilmesinde tanımlanmıştır. Bu hastaların takibinde; fundus otoflöresans (FOF), optik kohorens tomografi (OKT) ve elektrofizyolojik testler (mERG) de sıkça kullanılmaya başlamıştır. Sistemik lupus eritematoz, romatizmal artrit ve diğer inflamatuvar ve dermatolojik hastalıkların tedavisinde birçok ilaç, hidroksiklorokin ile değiştirilmiştir.

Göz hastalıkları uzmanları ve hidroksiklorokin endikasyonunu öneren hekimler hekimler, hidroksiklorokin toksisitesini göz önünde bulundurarak ve en aza indirmek için gerekli tıbbi önlemleri almalıdırlar. Araştırmacılar erken toksisite tespiti için bazı taramaların yapılması gerekliliğine vurgu yapmışlardır. Hidroksiklorokin (Plaquenil) malarya, romatizmal artrit ve sistemik lupus eritematosus da dahil olmak üzere bir çok hastalığın tedavisinde kullanılan bir klorokin türevidir. Hidroksiklorokin tedavisinde retina toksisitesi nadir görülen bir yan etki olmakla birlikte, ilaç kesilmesinden yıllar sonra bile kalıcı görme kayıpları meydana gelebilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retina Anatomisi

Retina, göz küresinin sferik yapısına uyum gösteren ve iç yüzeyinin üçte ikisini kaplayan bir yapıdır. Retina, şeffaf ve ince bir dokuya sahip olmakla birlikte, iç transvers uzunluğu yaklaşık olarak 22 mm'dir. Retinanın ön tarafını ora serrata sınırlarken, arka tarafını optik disk sınırlar. Toplam iki tabakadan oluşur dış tarafta retina pigment epitel tabakası, iç tarafta ise nörosensoryel tabakadan oluşmaktadır. Retinanın, retina pigment epitel tabakası ve nörosensoryel tabaka arasında, ora seratta ve peripapiller bölge dışında herhangi yapışıklık bulunmamaktadır. Herhangi bir patolojik durumun meydana gelmesi halinde, bu tabakaların birbirinden kolaylıkla ayrılabilirdiği görülür. Bu iki tabaka arasında kalan bölge ise, subretinal alan olarak adlandırılır (Federman ve Gouras 1994).



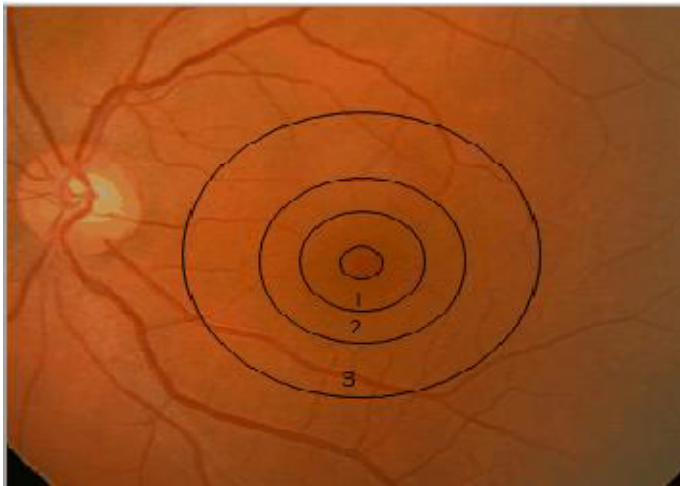
Şekil 1: Retina Anatomisi

Retina, posterior ve anterior olmak üzere vorteks venlerin sklera bölgesinde oluşan dairede, iki farklı bölüme ayrılabilir. Retinanın dış yüzeyde daha ince olduğu bilinmekle birlikte, arka tarafına gidildiğinde kalınlaştığı görülür. Retinanın dış yüzey bölgesindeki kalınlığı 0,1 milimetre olurken, orta bölümde 0,14 milimetre, maküla kısmında 0,23 milimetre kalınlığında olduğu bilinmektedir. Retinanın en kalın bölgesi ise 0.56 mm ile optik sinirle birleştiği bölgedir. Retinanın posterior, diğer bir anlatımla arka tarafında, üst temporal damarsal hat içerisinde yer alan alana, arka kutup adı verilir. Bu bölgenin orta

kısımında klinik olarak maküla adı verilen oval bir çöküntü bölgesi bulunur. Bu bölge ksantofil pigment nedeniyle sarıya çalan bir renk halindedir (Eliaçık 2005).

2.1.1. Maküla

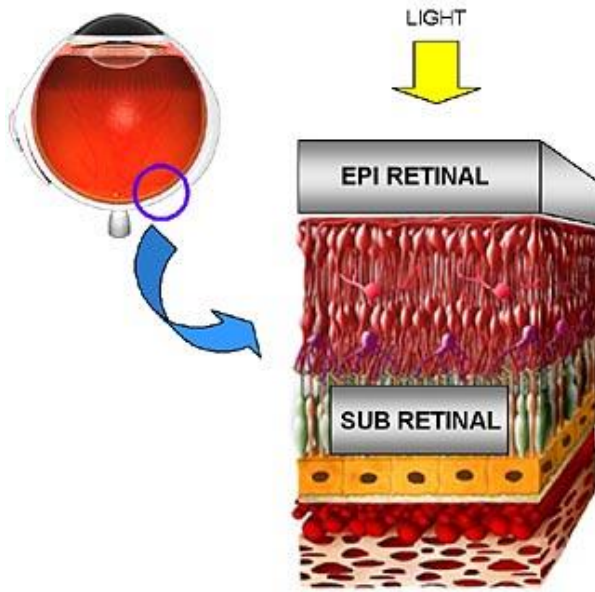
Maküla anatomik olarak; umbo,foveola,parafovea ve perifovea gibi kısımlara ayrılır.Temporal vasküler arkadlar sınır kabul edildiğinde,makülanın çapı yaklaşık 5-6mm'dir.Fovea,optik sinir başı merkezinden 4.0 mm temporal ve 0.8 mm aşağıda yaklaşık 1.5 mm çaplı alandır.Foveada ortalama retina kalınlığı 0.25 mm'dir. Kabaca komşu arka kutup kalınlığının yarısıdır.Sinir lifi,ganglion hücre ve iç pleksiform tabakalar foveada yoktur.İç nükleer tabaka fovea kenarında iki sıra hücre şekline azalır.Foveanın santral 0.57 mm çaplı bölgesi sadece konilerden ibarettir.Fovea kenarı biomikroskopik olarak iç limitan membrann oluşturduğu halka şeklinde refle olarak gözlenir.Bu bölgenin genişliği 1500 mikronmetre kalınlığı ise 0.55 mm'dir.Foveanın içinde retinal damarların bulunmadığı alan 250-600 mikronmetre genişliğinde foveal damarsız bölge (foveal avasküler zon/FAZ)olarak bilinir.Foveanın merkezinde bulunan ve 0,13 milimetre kalınlığında0,35 milimetre çapında bulunan çöküntü merkezi, foveola olarak isimlendirilir. İç retinal tabakaların bu bölgede bulunmadığı görülür. Bu bölge, özellikle pigment epitelyum hücreleri ile konlardan oluşan ince limitan membrandan meydana gelmiştir.Foveola'nın merkezine umbo ismi verilir ve en keskin görmeyi sağlayan bölüm olup çapı 150-200mikronmetredir; bu bölgede koni dansitesi çok yüksektir (Eliaçık 2005, American Academy of Oftalmology).



Şekil 2: Anatomik maküler bölgeler; 1- Fovea 2- Parafovea 3- Perifovea

2.1.2. Retina pigment epiteli

Retina pigment epiteli, tek katlı hücre tabakasından meydana gelmekte olup, optik disk sınırından başlayarak, ora serratanın ön bölümüne kadar uzanarak, retina ile beraber, siliyer cisim pigment epiteli olarak devam eder. Epitel hücresi arka bölümde uzun ve ince şekildayken, ora seratta tarafında daha geniş ve daha kısa hücre şeklindedir. Retina pigment epitel hücreleri genel olarak hegzogonal yapıda olup, dış yüzeyde küobidal bir özellik kazanır. Tek katlı hücre dizisi halinde ora serrattaya kadar devam eder (Schaudig 2004).



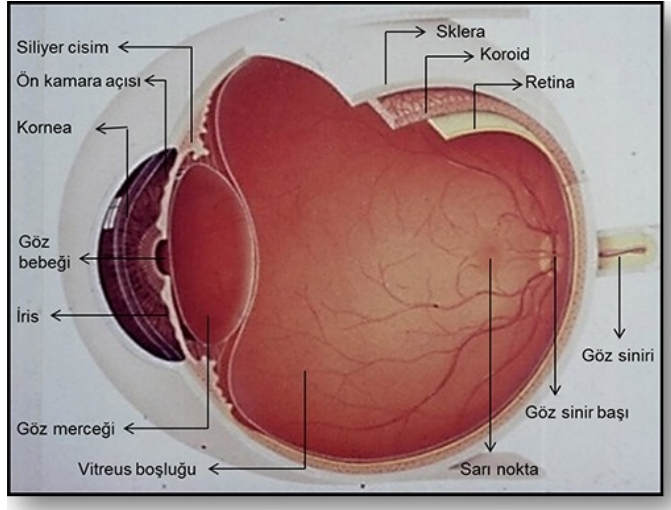
Şekil 3: Retina Pigment Epiteli

Retina pigment epitel hücrelerinin bazal tarafı, bruch membranının bazal membranı üzerinde iç tarafa doğru katlantılar bulundurmaktadır. Aynı zamanda bu hücreler, apikal tarafında beş ile yedi mikronluk mikrovilluslar içermektedir. Mikrovilluslar pigment epitel tabakasını, nörosensoryel tabakaya bağlanma işlevini yerine getiren glikozaminoglikanlarla dolu bir halde bulunmaktadır. Epitel hücre membranı bazal tarafından hücreyi çevreleyen zonüla adherens, apikal tarafından hücreyi çevreleyen zonula okludens şeklinde bağlantılar bulundurmaktadır. Bu bağlantılar kan ile retina bariyeri devamlılığını sağlanmasında önemli bir etkiye sahiptir (Schaudig 2004).

Retina pigment epitelinin çeşitli temel görevleri bulunmaktadır. Bunlardan ilki, koroiddeki maddelerin geçişine engel olmaktır. Bunun sağlanmasında hücreler arası sıkı bağlantı ilişkisinin etkisi bulunmaktadır. Bariyer oluşturarak, istenmeyen moleküllerin koroidal sirkülasyondan retinaya geçişi engeller. Retina pigment epitelinin diğer bir görevi, kendisi ile retina arasındaki sıvıyı pompalayarak, adhezif bir güç oluşturmaktır. Bu pompa görevi sayesinde vitreustan su retinadan koroide iletilmiş olur. Pigment epiteli tarafından salgılanan mukopolisakkaridler ise retinayı pigment epiteline yapıştırır. Pigment epiteli, rod ve konların dış segmentlerini fagosite ederek, retina metabolizmasına yardımcı olmanın yanında, fotorepresetörlere vitamin A geçişini sağlar, fotosensitif rodopsinin oluşmasına yardımcı olur. Retina pigment epiteli, içinde bulunan melanin pigmenti vasıtası ile fotoşimik olayın başlamasını sağlayacak olan ışığın geçişine izin vererek, kalanını bünyesine alır. Aynı zamanda fotoşimik olay nedeniyle ortaya çıkan ısıyı da imha eder. Yaşlanma ile birlikte veya toksik etki ile retina pigment epitelinin hücrelerinin sayısında ve fonksiyonunda azalma meydana gelir. Buna bağlı olarak, kalan hücreler üzerindeki yük artmakta ve zamanla artık maddeler tam olarak metabolize edilemediğinden hücre stoplazmasında birikmektedir. Retina pigment epitelinde biriken bu fagozomal partiküller lipofuksin granülleri olarak adlandırılmaktadır. Hücrelerde lipofuksin miktarının artması, hücre stoplazmasını daraltarak metabolizmayı bozmakta ve hücrelerin apoptozisine neden olmaktadır. Antimalaryal ilaçlara bağlı toksisitenin etyolojisinde retina pigment epiteli hücre hasarı ve buna ikincil gelişen fotoreseptör kaybının etkili olduğu gösterilmiştir (Sigelman 1984).

2.1.3. Optik sinir anatomisi

Optik sinir, yaklaşık olarak 1200000 nöron aksonundan meydana gelmekte olup, başlangıç noktalarını retina ganglion hücre tabakası oluşturur. Optik sinir yüzeyinde bulunan bu nöronların sklera kanalı ve lamina kribrozada globu terk ederken hafifçe kavis yaptığı görülür. Optik sinir başı bünyesinde aksonların ortalama olarak bin demet oluşturacak şekilde ayrıldıkları görülür. Aynı zamanda optik sinir başı, retina damarlarının göze girip çıktığı bölgede yer alır. Vasküler sistem, optik sinire dal vermesine rağmen, optik sinir beslenmesinin büyük bir bölümünün silyer dolaşımdan sağlandığı görülür. Optik sinir başı bir milimetre uzunlukta ve 1,5 mm çapındadır. Optik sinir başı dört ayrı bölümde incelenmekte olup, yüzeysel sinir lifi tabakası, prelamina bölge, lamina kribrosa bölgesi ve lamina arkası bölgesi şeklinde sıralanabilir (Hollwich 1979).



Şekil 4: Optik Sinir (Kaynak: <http://www.bursaretina.com/?p=98>)

2.2. Antimalaryal İlaçlar ve Okuler Yan Etkileri

Antimalaryal ilaçlar, Sistemik lupus eritematozus, Sjögren Sendromu, Romatoid Artrit ile birlikte diğer bağ dokusu hastalıklarında kullanılmaktadır. Günümüzde kullanılan ilaçlara bakıldığında, hidroksiklorokin klorokinden daha az toksik etkiye sahip olmasından dolayı, yoğun bir şekilde kullanıldığı görülmektedir. Antimalaryal ilaçların en yoğun olarak görülebilen yan etkileri arasında ciltte döküntü, gastro intestinal rahatsızlık, baş ağrısı gibi yan etkilerin yanında, ciddi bir şekilde kalıcı görme kaybına yol açması ve retinopati oluşumuna sebebiyet vermesidir. Hidroksiklorokin ve klorokin 4-aminokinolin türevi olan antimalaryal ilaçlar arasında bulunmaktadır (Yılmaz 2008).

Antimalaryal ilaçlara bağlı olarak gelişen miyopati patogenezinde, hidroksiklorokin ve klorokin lizozomlarda birikmesi neticesinde enzim inhibisyonu geliştiği görülür. Bunun sonucu olarak ise, fosfolipid ve glikojen lizozomlarda birikir, biyopsilerde görülen kurvilineer ve myeloid cisimciklerine rastlanır. Özellikle antimalaryal ilaçlara bağlı olarak gelişen miyopatilerde kas enzimleri normal seviyede ya da normal seviyenin iki veya üç katı artış gösterir. Aynı zamanda elektro miyografide nöropatik ve miyopatik değişiklikler izlenebilmektedir. Yapılan kas biyopsilerinde, tip II kas fibrillerinde atrofi, ışık mikroskopunda vakuoller, elektron mikroskopunda kurvilineer cisimciği, glikojen artışı ve tanısal myeloid cisimciklerine rastlanılabilmektedir (Yılmaz 2008).

Hastaların genel olarak antimalaryal ilaç kullanımı sonrasında oküler toksisite ile ilgili belirti vermedikleri görülürken, bu aşamada hastalığın patolojisini saptamak, bununla birlikte komplikasyonların daha ileri bir boyuta taşınmasının önüne geçebilmek için çeşitli muayene yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (Okka 1994).

2.2.1. Antimalaryal ilaçlar

Antimalaryal ilaçlar 1950’li yıllardan bu yana antiromatizmal etkisi nedeniyle kullanılmakta olup, günümüzde Sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, romatoid artrit ile birlikte kullanım alanı bulmaktadır. Toksisiteleri nedeniyle birkısmı elimine edilen günümüzde en yaygın olarak kullanılanları, klorokin ve hidroksiklorokin türleridir. Genel olarak Amerika Birleşik Devletlerinde hidroksiklorokin sülfat, Avrupada ise klorokin fosfat daha yoğun olarak kendisine kullanım alanı bulmuştur. Bunun yanında hidroksiklorokin sülfat ve klorokin fosfat, tek hidroksil gurubunda farklılık arz eden 4-aminokinolin bileşikleridir. Bu bileşiklerin oral yolla alınmasıyla hızlı bir şekilde gastrointestinal yolla emildiği, ortalama olarak %50’sinin serum proteinine bağlı olarak taşındığı görülür. İlacın eliminasyonu ilk aşamada üç günlük bir ömür hızı ile atılımının gerçekleştiği, ikinci aşamada klinik yarı ömrünün daha uzun olduğu; her bir ajan için ortalama elli ile elli iki saat aralığında olduğu bilinmektedir (Zvaifler 1985).

Klorokin kullanımlarında, tedavi açısından serum kontrasyonunun kullanılması halinde 800 mg/l’nin geçilmesi durumunda çeşitli komplikasyonların meydana geldiği görülmektedir. Dokuların bir kısmında biriken ilaç miktarının plazma düzeyinden bağımsız oluşmaktadır. Özellikle kemik iliği, akciğer, böbrek ve karaciğerlerde serum ve plazmalarda bulunanlardan birkaç yüz kat daha fazla kontrasyona sahip olduğu görülür. En dramatik şekilde birikimin retina pigment epiteli, koroid ve silyer cisminde olduğu görülür. Bu dokularda eliminasyonun oldukça yavaş olduğu bilinmektedir. En bariz örneği ise, retinopatiye sahip hastalarda beş yıl süre ile eritrosit, idrar ve plazmalarda ilacın bulunmasıdır. Bu durum ise, kullanılan ilacın melanin içerikli dokularda depolandığının önemli bir işaretidir. Antimalaryal ilaçların hangi yollarla tedavi etkisini gösterdikleri tam olarak açıklanamamakla birlikte, çeşitli fizyolojik etkilerinin bulunduğu söylenebilir (Mackenzie 1983).

Antimalaryal ilaçların etki mekanizmaları incelendiğinde; antiinflamatuvar, nukleoproteine bağlanarak hücre çoğalmasının gecikmesi ve protein sentezinin azalması, immünsüpresyon, virüs çoğalmasının önlenmesi, sülfidril disülfid değişim reaksiyonunun kontrol edilerek metabolik olayların önlenmesi ve melaninin ışığa karşı olan koruyucu etkisini gösterdiği söylenebilir (Mackenzie 1983).

Antimalaryal ilaçların çok yönlü bir çok etkisi bulunmaktadır. Bunun yanında, yapılan araştırmalardan elde edilen bulgulara göre, retina toksisitesi açısından yüzde40'lara varan oranlarda önemli farklılık göstermektedir. Antimalaryal ilaçlar hakkında çeşitli çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmiş olması, kesin bir kriter olmamakla birlikte kullanılan doz farklılıklarından kaynaklandığını düşündürmektedir (Bernstain 1983).

2.2.2. Antimalaryal ilaçların oküler yan etkileri

Oküler toksisite açısından antimalaryal ilaçların etkileri şu şekilde sıralanmaktadır:Antimalaryal ilaçlar korneada keratopatiye neden olmaktadır.Kornea epitel ile sınırlı olup, diffuz noktasal opasiteler veya dalgalı kornea çizgileri şeklinde meydana gelir. Bu durum görme şikâyeti ile ilgili değildir. Asıl şikâyet renkli halelerin görülmesi şeklinde olup hidroksiklokin kullanan hastalarda daha azdır. Genel olarak tedavinin başlamasını takip eden 2 ya da 3 haftada meydana gelme olasılığı yüksektir. Akabinde ilacın kesilmesi ile şikâyetin genel olarak son bulduğu görülür. Keratopati olması, görme azalması olmaması durumunda ilacın kesilmemesinde sakınca meydana getirmez ve retina toksisitesi ile herhangi bir kolerasyonu bulunmamaktadır (Zvaifler 1985).

Antimalaryal ilaçların, aynı zamanda silyer cisimde akomodasyon bozukluğuna neden olduğu görülür.Akomadosyon bozukluğu, doza bağlı olarak meydana gelebilmekle birlikte, antimalaryal ilaç tedavisinin başlamasından kısa bir süre sonra da oluşabilir;silier kasın geciken kontraksiyonu ile ilgilidir. Uzaktan yakına bakışlarda uyum bozuklukları, görme bulanıklıkları ya da her ikisinin aynı zamanda gelişmesi mümkündür. Dozun kesilmesi ile hasta normal duruma dönebilir(Bernstain 1983).

Malaryal ilaçların diğer bir etkisi katarakt oluşumuna neden olabilmesidir. Genel olarak arka kapsülde beyaz noktasal kesafet şeklinde oluşur. Yapılan araştırmaların ortaya

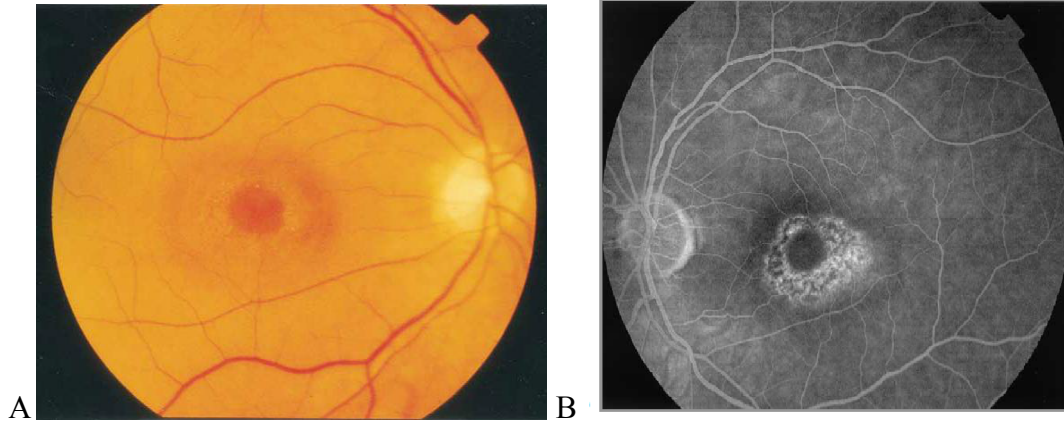
koyduğu sonuca göre bu durumun klorokin alan olgularda %20 ile %40 oranında görülürken, hidroksiklorokin kullanan hastalarda görülmediği bildirilmektedir (Bernstain 1983).

Antimalaryal ilaç kullanan hastalarda, retinada ilaç kullanımına bağlı olarak retina hasarı, histolojik olarak retina pigment epitelinden pigment g   , rod ve konların kaybı şeklinde meydana gelir. Retinal hasar, büyük bir ihtimalle günlük dozun ilaç eliminasyon kapasitesini aştığı durumda söz konusudur. Günlük antimalaryal ilaç dozunda meydana gelen artışlar, serum yarı ömrünü; 3 günden 20 ile 40 güne kadar çıkarabilmektedir. Doku birikimi, artan dozla birlikte lineer olarak yükselmektedir. Günlük olarak kullanılan yüksek dozlar, yüksek olan serum seviyeleri, melanin içerikli retina pigment epiteli ve koroidde aşırı birikmelere neden olabilmektedir. Birikme sonucunda melanine bağlanmanın arkasından ayrılımları da uzun bir süreç gerektirmekte,    lme yavaş seyretmektedir (Lanham 1982).

Bu ilaçların dokularda depolanmasının yanında, yoğunluğun yüksek boyutlara ulaşması durumunda dokulara zarar vermesi söz konusudur. Bu zarar aynı zamanda melaninin özelliği gereği var olan fotokoruyucu etkininde, doğrudan bozulmasına neden olmakta, bu durum ise retina hasarlarına yol açabilmektedir. Koni ve basil tahripleri, hücre içi enzim inhibasyonuna dayandırılmaktadır. Antimalaryal ilaçlar RNA ve DNA polimeraz, NADH, askorbik asit dehidrogenaz enzim sistemlerini inhibe etmektedir. Antimalaryal ilaçlara bağlı olarak gelişen retinopatinin askorbik asit dehidrogenez türünün, çeşitli enzim sistemlerini inhibe ettiği sonucuna ulaşılmıştır. Retinopatide retinal pigmentasyonun fundusta değişimi görülebilmekle birlikte, makülada değişim daha belirgindir, fovea refleksi kaybolabilir. Lezyonun ilerlemesi ile öküz gözü maküla görünümü oluşabilir. Son evrede, retinitis pigmentoza benzeri bir durum meydana gelme olasılığı yüksektir. Karanlık adaptasyonunun normal olması ile, retinitis pigmentosadan ayrılır (Lanham 1982).

İleri retinopatilerde arterlerde segmental papillada atrofi görülebilir. Görme alanında daralma, perisantral- parasantral stokom ya da tam görme alanı kaybı meydana gelebilir. Maküla tutulumunda, renkli görmede bozulma ihtimali bulunmaktadır. Antimalaryal ilaçlara bağlı olarak maküla hasarı farklı evrelerde oluşmaktadır. Bu evreler genel olarak incelendiğinde:

1. Makülopati öncesi: Görme keskinliğinde azalma olmaksızın makülada birkaç pigmenter beneklenme görülür. Görme alanında başlangıçta parafoveal 4 ve 9 derece arasındaki bölgede kırmızı hedefe karşı gelişmiş skotomla karakterizedir. İlaç kesildiğinde genellikle değişiklikler tamamen geriler ve skotom da kaybolur.
2. Yerleşmiş makülopati: Görme keskinliği hafifçe azalmıştır. Fovea refle kaybı ve retina pigment epitel atrofisinden kaynaklanan hafif bir parafoveal halo ile karakterizedir. Beyaz hedefe karşı gelişen santral skotomda oluşabilir. İlaç kullanımı kesildiğinde bu değişiklikler daha fazla ilerleme göstermez.
3. Hedef tahtası makülopati: Görme keskinliğinde orta düzeyde azalma (0.4'den 0.2'e kadar) makülada granüler hiperpigmentasyon, bunun etrafında konsantrik depigmentasyon, en dışta ise hiperpigmente halka ile karakterizedir (Öküz gözü makülopati). Bu hipopigmentasyon, flöresein anjiogramda retina pigment epiteli pencere defekti sebebiyle hiperflöresan alan olarak görülür.



Şekil 5: Hedef tahtası makülopati evresi. A- Fundus fotoğrafı B- Fundus Flöresein anjiografisi

4. Ağır makülopati: Görme keskinliğinde belirgin bir azalma (0.2'den 0.1'e) ile birlikte, geniş bir retina pigment epitel atrofisiyle seyreden, foveada pseudo-hole görünümü ile karakterize bir evredir.

5. Terminal makülopati:Görme keskinliğinin ileri derecede azaldığı ve belirgin retina pigment epitelyum atrofisine bağlı büyük koroid damarlarının izlendiği evredir.Retina arteriollerinde incelme ve periferik retinada diffüz pigmenter dejenerasyon gelişebilir.

2.2.3. Retinal toksisitede tedavi uygulaması

Genel olarak klorokin kullanımının hidroksiklorokin kullanımına göre artmış makülopati riski ile birlikte olduğu kabul edilir.Klorokin makülopati insidansı %7,4 olarak bildirilmiştir(Easterbrook 1999) Buna karşılık günümüzde genel popülasyonda rapor edilen hidroksiklorokin makülopati insidansının %1'ler civarında olduğu kabul edilmektedir.Antimalaryal ilaç kullanımı sonrasında gelişen retinopati bazı parametrelere bağlıdır. Bu parametreler; günlük doz kullanımı, kümülâtif doz kullanımı, uygulanan tedavinin süresi, ilaç kullanımı ile birlikte mevcut olan karaciğer hastalıkları, retinal hastalıklar ve hastanın yaşıdır. Yapılan çalışmalar retinopati oluşumunda günlük olarak kullanılan dozun önemli olduğunu göstermektedir. Hastaya verilecek olan dozun vücut ağırlığı göz önüne alınarak uygulanmasında büyük yarar vardır. Hidroksiklorokin retinopati oluşturmada,risk faktörlerinin minimal seviyede kalması için 6,5 mg/kg/gün'den daha az dozda kullanılmalıdır.Bu yüzden obezite bir risk faktörü teşkil eder (Marmor 2002).Son çalışmalarda da kümülâtif dozun toksisitede en etkili parametre olduğu anlaşılmıştır (Frederick 2010).Amerikan Oftalmoloji Akademisi en son revize ettiği risk faktörlerinde,kümülatif dozun 460 gramı geçmesiyle riskinarttığını belirtmiştir. Klorokine bağlı toksisite 3.5mg/kg/gün (200mg/gün) daha yüksek olduğunda gelişir.Total dozun 100-300 gram arasında olması genellikle oküler toksisite gelişimi ile beraberdir (Marmor 2002).

Retinopati gelişmesinde bir diğer risk faktörü ise, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarıdır. Çünkü karaciğer ve renal yetmezliği olan hastalar, ilaç retansiyonu sebebiyle risk altında bulunmaktadır. Retinopati gelişmesinde diğer risk faktörleri ise, hastanın yaşı ile retinal hastalığın mevcut olmasıdır.Yaşlı hastalar,azalmış ilaç klerensi ve artmış birikimden dolayı klorokin ve hidroksiklorokin meydana getirdiği toksisiteye daha duyarlıdır (Falcone 1993). Johnson ve Vine tarafından yapılan bir araştırmanın ortaya koyduğu sonuca göre,47 hastalık seride 60 yaşın altında olan hastalarda hidroksiklorokin retinopatisi gelişmediği gözlenirken, 60 yaş üzerindeki 13 hastada retinopati geliştiği görülmüştür. Bunun yanında retinal hastalığı bulunanlarda bu risk faktörleri daha yüksek olarak bulunmuştur (Johnson ve Vine 1987).

Klinik bulgulardan elde edilen sonuca göre, retinopatisi mevcut olan hastaların fundus bulgularının mevcut olması ve görme alanı kaybı yaşamalarına rağmen herhangi bir bulgu ile karşılaşmadığı da görülebilmektedir. Hastalarda okuma güçlüğü, gözlerde kamaşma, görme bulanıklığı, ışık çakmaları gibi şikâyetler görülebilmektedir. Bu hastalarda göz dibinde öküzgözü makülopati de görülmektedir. Görme alanı defekti, hasarın derecesi ile korele olmakla beraber, parasantal skotomla başlar, perisantral halka şeklinde ilerler, santral skotom ile görme keskinliğinde azalma başlar. İleri derecede retinopati oluşumunda ise, periferik görme alanı defekti meydana gelir. Erken dönem antimalaryal retinopatide renkli görmede bozulma olmazken, ileri derecede maküler hasar meydana gelirse bozulduğu görülür. Premakülopatide geri dönüşüm mümkün olsa da, retinopati oluşumunda ilacın bırakılması durumunda dönüşüm mümkün olmayabilir. Retinopati oluşumu göz önüne alınarak, hastanın izlenmesinde fayda bulunmaktadır (Vu ve ark 1999).

Antimalaryal ilaçlarla ilgili retina toksisitesinin erken bilinmesi önemlidir. Yapılan uygulamalar genel olarak erken dönem toksisite ile ilgilidir. Tanının konulması amacıyla; yapılan oftalmolojik değerlendirmeler, renkli görme değerlendirmeleri, görme alan testleri, elektrofizyolojik testler ve fundus floresan anjiyografi önem taşımaktadır (Okka 1994).

Vasküler yapının da dâhil olduğu fundus muayenesi, makülopatinin tespit edilmesi açısından önem taşımaktadır. Erken dönem fundus farklılıkları, kalıcı hasarın önlenmesi açısından anlamlıdır. Antimalaryal ilaçların retina toksisitesinin saptanmasında görme alanı testinin oldukça yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir fakat bu yöntem erken dönem olgularda tespit zorluğuna sebep olabilir. Antimalaryal ilaçların toksisitesinin ortaya çıkarılmasında görme alanı testi önemli bir yere sahiptir. Görme alanı testleri arasında en sık kullanılanı görme alanı testleridir. Amsler grid görme alanı testi, kolay, ucuz, tekrarlanabilir ve koopere hastaların kendi kendilerine uygulayabilmeleri açısından avantajlıdır. Hastalara evde uygulayabilmeleri açısından, Amsler grid verilerek, tedavi süreçlerine katılabilmeleri sağlanmaktadır. Hastalar bu testi aylık olarak uygulamaktadırlar. Test esnasında herhangi bir değişim gözleğinde, kontrol zamanı öncesinde gelmeleri önerilmektedir (Herman ve ark 2002).

Erken dönem retinopatide renkli görme defektinin tespit edilmesinin yanında çoklu skotomun tanınması amacıyla kullanılmaktadır. İleri makülopatilerde antimalaryal ilaçlar, mavi sarı tritan aksı, kırmızı yeşilden daha fazla etkilemektedir. Bu nedenle de Farnsworth Panel D 15 testi faydalı olabilmektedir. Floresan anjiyografi ise, semptomlar gelişmeden fundus değişimlerini göstermemekle birlikte, göze çarpan maküler tutulum ile belirli pigmentlerin değişimlerinin belirlenmesi için kullanılabilir. Elektoretinogram ve elektrookülogram gibi elektrofizyolojik testler antimalaryal ilaçlara bağlı retinopati değerlendirilmesinde sınırlı bir şekilde kullanılmaktadır. Multifokal elektoretinogram antimalaryal ilaç toksisitelerinin tespit edilmesinde daha doğru yöntem olabilmektedir (Marmor 2002).

Yapılan araştırmalar ve uygulamalarda, antimalaryal ilaç kullanan hastaların takibi konusunda kesin bir sıklık mevcut değildir. Bunun yanında günlük 250 mg klorokin kullanan hastalarda takip aralığının 4 ile 6 ay, hidroksiklorokin kullanan hastalarda görme alanı, renkli fundus resmi ve renkli görme sonrasında takip süresinin 9 ile 12 ay aralığında olması gerektiği bildirilmektedir. Bunun yanında yapılan bir başka çalışmaya göre, ilk 5 yıl için yılda bir, daha sonraki süreçte ise 6 ayda bir takip edilmesinin ve oftalmolojik muayene yapılmasının uygun olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, hidroksiklorokin kullanan hastaların takip edilmesine gerek olmadığı yönünde görüş bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Royal Collage of Ophtholmologists 2004).

Antimalaryal ilaçlara bağlı toksisitenin tedavi edilmesine yönelik olarak en etkili yol, ilacın kesilmesi olduğu görülmektedir. Her ne kadar en etkili yol ilacın kesilmesi de olsa, öncelikle altta yatan hastalığın sebebi göz önüne alınarak, hastalığı takip eden dermatolog veya romatolog görüşünün alınarak ilacın bırakılması faydalı olacaktır. Antimalaryal ilaçların vücuttan atılması yavaş bir süreçte oluşmaktadır. Bu sürenin 3 ile 6 ay süre aldığı görülmektedir. Öküzgözü makülopati ve santral skotomun mevcut olması halinde ilaç ivedilikle kesilmelidir. Her ne kadar düşük bir ihtimalde olsa, antimalaryal toksik retinopatinin düzelme ihtimali bulunmaktadır. İlacın kesilmesi halinde, ilaç kesildikten 3 ay sonra, bulguların stabil olması halinde ise, yılda bir hasta muayene edilmelidir.

2.3. Retina Hastalıklarında Tanı Yöntemleri

2.3.1. Görme alanı

Görsel fonksiyon değerlendirmelerinde, görme alanı muayenesi önemli bir standart şeklinde uygulanmaktadır. Görme alanı göz açık şekilde belli bir noktaya fikseyken, görülen tüm alan olarak değerlendirilmektedir. Görme alanında meydana gelen kayıplar, retina sinir lifi anatomisini ortaya koyar. Böyle bir testte en basit fonksiyonun ışık algılaması olduğu görülür. Görme alanının test prensibi, sabit aydınlatılmış bir alanda, uyarının görülebilmesi için gerekli minimum ışığın tespit edilmesidir. Arka planda ise, ışık yoğunluğu bulunmakta olup, arkasından arka planda lokal bir noktaya daha fazla ışık ilave edilerek, iki ışık arasındaki yoğunluk farkı kayıt altına alınır. İnsanların ışık farklılığını fark edebilmesi için %10'luk bir parlaklık değişimine gerek bulunmaktadır. Belli bir eşik değer üzerinden retinaduyarlılığı açısından ışık hassasiyetinin ölçülmesi, perimetrenin de temel çalışma prensibini oluşturmaktadır (Johnson 2003).

Retinada meydana gelen duyarlılık, ayırt edici ışık eşiğinin tersi olmakla birlikte, retina yerleşiminde eşik değerin düşük olması durumunda duyarlılığı göstermekte iken, tersi durumda düşük duyarlılığı göstermektedir. Normal gözde, ayırt edici ışık duyarlılığı, görme alanı yerleşimine göre değişmektedir. En yoğun görme duyarlılığı, foveanın yansıtıldığı fiksasyon noktasında oluşmaktadır. Perifere gidildikçe ise azalmaktadır. Duyarlılıkta meydana gelen azalma, görme keskinliği açısından en fazla olurken, hareket algılama açısından en düşük belirginliktedir. Üç boyutlu bir şekil olarak yansıtıldığında ise, görme alanı bir tepeye benzetmekle birlikte, tepe noktasına foveanın uyduğu görülürken, küçük derin çöküntü bölgesinin ise, fotoreseptör tabakasının bulunmadığı optik diski yani kör noktayı göstermektedir. Foveanın 30°'lik dışarıya kadar olan bölgenin, duyarlılık açısından dik şekilde azaldığı görülür. Bunun yanında 3° ile 30° arasında duyarlılığın azalmasının hafif bir eğimle azalmaya devam ettiği görülür. Ayrıca 30°'den sonra duyarlılık azalımı tekrar dikleşir. Görme alanı, alt kadranda yukarıya nazaran, temporalde ise nazala oranla daha geniştir. Görme alanının nazalda 60° olduğu görülürken, altta 70°, temporalde ise 90° ile 100° arasında olduğu görülür. Görme alanındaki amaç ise, görme

alanının topografisinin çıkarılması ve normal değerlerden sapma durumunun ortaya konulmasıdır (Krupin 1988).

2.3.1.1. Otomatik perimetri

Otomatik perimetri, tekrarlanır tarama ile eşik test için kaliteli statik görme alanı muayenesi yapılmasını sağlar. Böyle bir teknoloji küçük defektlerin bile yakalanmasına olanak sağlar. Özellikle glokom şüphesi bulunan hastaların takibinde otomatik perimetrielerin, manuel perimetriyelere göre üstünlük sağladığı görülür. Otomatik perimetrisinin 30° derece olan alanında 5 dB hassasiyet azalmasında %20, 10 dB hassasiyet azalmasında da, %40'lık gangliom hücre hasarına uyduğu görülür. Merkeze yaklaşıldıkça ise, bu oranların arttığı görülür. 12°'lik merkezde, 5 dB hassasiyet azalmasının %50 hasar anlamına geldiği görülür. Otomatik perimetride belirli gangliom hücre hasarı olmadan lokalize defektleri saptandığı sonucu elde edilir (Crlin 1996).

2.3.1.2. Standart otomatik perimetri

Standart otomatik perimetri testinde beyaz ışığın 200 ms aralıklarla gösterilir. Standart otomatik perimetride glokom görme alanını test etmek amacıyla Humphrey perimetrisinin 30-2 santral tam eşik testi ya da octopus perimetrisinde 30°'nin tarandığı G1 programı kullanılmaktadır. Standart görme alanı testi gangliom hücrelerinin farklı tiplerini değerlendirmektedir. Bununla birlikte görme alanı testinde defekt tespitinin öncesi bir takım kayıplar olabilmektedir.

Humphrey 10-2 statik perimetri, antimalaryal ilaçların retina toksisitesinin saptanmasında günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Fundoskopik değişimlerden önce, paramaküler fonksiyon kaybını gösteren bilateral parasantral görme alanı defekti, antimalaryal ilaçların toksik etkilerinin ortaya çıkarılmasında oldukça önemlidir.

Toksik maküler hasarı göstermede, 5 derecelik alanı tarayabilen ve normal görme alanına göre 3 kat daha hassas olan maküler görme alanı önerilmektedir. Buna rağmen, görme alanı ile erken olgularda toksisitenin tespit edilmesi zor olabilmektedir. Yapılan son çalışmalar, erken dönem toksisiteyi saptamada spektral optik kohorens tomografi ve multifokal elektoretinogram'ın daha üstün olduğunu göstermiştir (Marmor 2011).

2.3.2. Optik koherans tomografi

Optik koherans tomografi, kızıl ötesi ışın kullanarak dokuların kesitsel görüntülerinin elde edilmesini sağlayan bir ölçüm tekniğidir. Yakın kızıl ötesi ışık, kesit görüntüsü elde edilmesi için ışık şiddeti ile ışığın gecikme zamanına göre bu işlemi yapar. Gözün optik şeffaf özelliği olması nedeniyle, optik koherans tomografinin oftalmolojide yaygın olarak kullanıldığı görülür. Böylece, retina tabakası, fovea ve optik diskin görüntüleri yüksek çözünürlükte elde edilir (Hee 1995).

Teknik açıdan ultrasonografi cihaz prensibinde olan optik koherans tomografi, ultrason cihazından farklı olarak optik yansıtıcılıkta kullanılır. Ultrasonografi cihazlarının çalışmasında ses kullanıldığı görülürken, optik koherans tomografi cihazlarında ışık kullanılmaktadır. Kullanılan ışık, 830 nanometre dalga boyunda diod lazer ışığıdır. Işığın sestten çok daha hızlı olması nedeniyle görüntüleri doğrudan ölçmek mümkün olmamakla beraber, interferometre aracılığı ile ışık dalga derinliği ölçülür. Bu aygıt aynı zamanda giden ışığın ikiye ayrılması ile dönen ışığın birleşmesinde rol oynar. Gelen ışık, aygıt tarafından dedektöre yönlendirilerek ölçülmektedir. Bunun sonucunda ise, dokuların kesitsel görüntüleri elde edilir (Özçetin 2007).

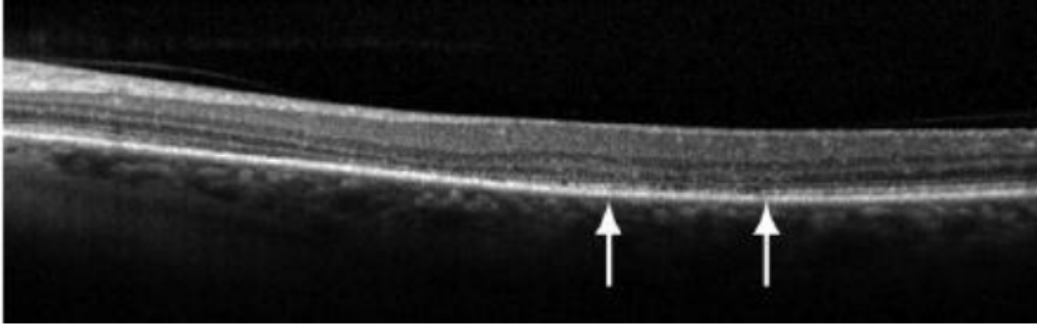
Retina sinir lifi tabakasının ölçümünde inferior, superior, temporal ve nazal kadrantların kalınlıkları ayrı ayrı alındığı gibi, optik diskin ortalama kalınlığı da nicel olarak belirlenmesinin yanında, sayısal olarak dökümü yapılır. Optik koherans tomografinin retina sinir lifi kalınlığı ile ilgili çıktıda yer alan değerler, normal değerlere sahip olan popülasyona ait veriler ile kalınlık varyasyonları karşılaştırılarak, hasta yaşı da göz önüne alınarak, meydana gelen sapmalar renkler yardımı ile grafikleri çıkarılır. Çıktıda yer alan beyaz ve yeşil normal değerleri, sarı renkler sınırdaki değerleri, kırmızı onlalar ise normal olmayan değerleri gösterir. Elde edilen değerlere göre, normal popülasyonda yer alanların %5'inin beyaz renk kodunda, %90'ı yeşil renk kodunda, %4'ü sarı renk kodunda, %1'i ise kırmızı renk kodunda gösterilir (Özçetin 2007).

Optik koherans tomografinin, optik sinir başı çevresinde bulunan retina sinir lifi tabakası ile birlikte, kesitsel görüntüleme yöntemi ile ölçmesi, optik sinirin aksiyonel bütünlüğünün gösterilmesi açısından önemli bir yere sahip olduğu görülmektedir. Glukoma sahip olan hastalarda optik koherans tomografi cihazı ile yapılan retina sinir lifi kalınlık ölçümlerinde görme alanı ile güçlü kolerasyon göstermesi, retina sinir lifi tabakası incelemesi ile görme

alanının defekt paternleri arasında anatomik uyuşum olduğu bilinmektedir (Schuman ve ark. 1995).

Optik kohorens tomografi;tekrarlanabilir olması ,retina tabakaları hakkında ayrıntılı morfolojik bilgi sağlaması retina kalınlık ölçümü gibi kantitatif analiz yapılmasına olanak vermesi gibi avantajları nedeniylebirçok retina hastalığında olduğu gibihidroksiklorokin makülopatisinin tanı ve takibinde önemli yere sahiptir.

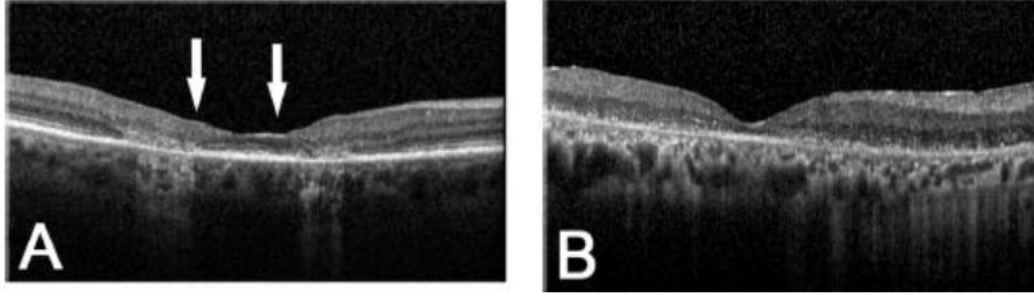
Hidroksiklorokin maklopatisinde optik kohorens tomografi bulguları;hafif retinopati evresinde foveal IS/OS bandının korunmasına rağmen perifoveal IS/OS bandında kayıp ve dış nükleer tabakada incelmedir (Stepien 2009).



Şekil 6: Hidroksiklorokin makülopatisi erken döneminde perifoveal IS/OS bandında kesikliği gösteren OCT görüntüsü

İlerleyen olgularda IS/OS bandında daha ağır buruşukluk,foveal reseptörlerde incelme,pigmentasyona bağlı düzensiz yansımalar görülür.

Ağır makülopati olan olgularda ise,IS/OS bandında tümüyle kayıp,foveal fotoreseptörlerde kayıp vardır.Yaygın retina pigment epitel atrofisine bağlı olarak kroide gelen ve yansıyan lazer ışını artmıştır (Eric ve ark 2010).



Şekil 7: A: İleri evre “Bull’s eye” B: Ağır makülopati evresi

2.3.3. Elektrofizyoloji testleri

Elektrofizyoloji testleri ile farklı yöntemler kullanılarak görme yollarındaki fonksiyonel bozukluklar incelenmekte olup, çeşitli elektrofizyoloji testleri bulunmaktadır. Bu testler; elektrookulografi, elektroretinografi ve buna benzer test yöntemleridir.

Bu testler arasında yer alan elektroretinografide ışık uyarısı ile meydana gelen potansiyel değişikliklerin kaydedildiği görülmekle birlikte, retinanın iç ve dış tabakaları hakkında bilgi veren bir yöntemdir. Elektroretinografide kayıt altına alınan elektriksel potansiyeller, ekstraselüler aralıkta sodyum ve potasyum gibi iyonların hücreler arasında hareketi ile meydana gelmektedir. Beyaz flaş ışığı ile oluşturulan elektroretinografi, üç ana dalga komponentden meydana gelmekte olup, ilk dalga erken negatif a dalgası, ikincisi a dalgasının arkasından gelen pozitif b dalgası, son olarak ise pozitif c dalgasıdır. Fotorepresetörler tarafından a dalgasının kenarı oluşturulmakla birlikte, müller hücreleri ile bipolar hücreler b dalgasının oluşmasından sorumludur. Retina pigment epiteli ile fotoreseptör hücrelerin katılımı ile ise, c dalgası oluşmaktadır. Ayrıca, b dalgasının çıkan kolu üzerindeki çok sayıdaki küçük dalgacıklar, oscillatuar potansiyel ismini almaktadır. Bunun yanında latans ise uyarının verildiği andan, dalganın pik yaptığı zamana kadarki süreyi ifade etmektedir. Amplitüd, dalganın dalganın tepe noktasına ulaşmasındaki büyüklüktür. Latansın birimi ms iken, amplitüd μV olarak ifade edilir. Genlik, a dalgası izoelektrik hatla, tepe noktası arası, b dalgasında ise, a dalgasının tepe noktası ile b dalgasının tepe noktası arasının ölçümü ile bulunur (Fishman 2001).

Elektroretinografi de flaş ve patern kullanılarak kayıt yapılabilmeyle birlikte, retinanın bütününün uyarımı Ganzfield uyararı ile yapılmakta, fokal flaş uyarıların boyutları ve etkinliği aynı olmayan aydınlatma oluşturulmaktadır. Elektroretinografide kontakt

elektrotların bulber konjoktivaya yerleştirildiği görülmektedir. Elektrotların kontakt lens şeklinde olduğu ve anestezi uygulamasından sonra yerleştirildiği bilinmektedir. Klinik olarak beş farklı elektoretinografi kaydı yapılmakta olup, bunlar; basil yanıtı, maksimal kombine yanıt, ossilat r potansiyel, koni yanıtı ve fliker yanıtıdır (Marmor 1989).

Patern elektoretinografide uyarının dama tahtasına ya da çubuklara benzer materyaller aracılığı ile verilir. Hastada kırma kusurunun bulunması halinde öncelikle bu giderilir. Ekranda hastaya uyarın gösterilerek uyarın rengi siyah veya beyaz olarak değiştirilir. Bu aynı zamanda hastanın gangliyon hücrelerinin uyarılması amacıyla yapılır. Uyarın sıklığı geçici patern elektoretinografide 6 saniyenin altında olup, sabit durum elektoretinografide bu sıklık saniyede on civarındadır. Normal patern elektoretinografide ise üç dalga bulunmakla birlikte, başlangıcın 53 ms sonrasında P50 dalgası, 93 ms sonrasında negatif N5 dalgası verilir. P50'den önce gelen dalga ise, N35 dalgasıdır (Bach ve ark 2000).

Fokal elektoretinografide retina diğer bölümleri flaş ışığı ile baskılanarak ve foveanın odaklandığı 42 Hz'lik ve 3''lik beyaz fliker ışığı ile fokal elektoretinografi kaydı yapılır. Maküla bölgesinde retinanın %9'u oranında, foveada ise, %1,5 ile %2 civarında koni hücresi yer alır. Bu nedenle de normal elektoretinografilerde lokal bulunan küçük lezyonların gösterilmesinde yetersizlik söz konusu olabilir. Bunun yanında fokal elektoretinografilerin, foveal lezyonlara çok duyarlı olduğu görülür. Ayrıca multifokal elektoretinografiler, tek bir çekim esnasında, farklı alanlardan fokal elektoretinografi kaydı yapabilmektedir. Bilgisayar görüntüsünde sıralı oluşan altıgen uyarılar tarafından retina aydınlatılarak, 75 Hz titreşimle değişen ve matriks halinde 1, 7, 19, 37, 61, 103, 241 tane altıgen içermektedir. Uyarılan retinal bölgeler, eşit olarak amplitüd cevabı oluşturmak için merkezden periferde doğru ölçeklendirilmektedir (Sutter 1992).

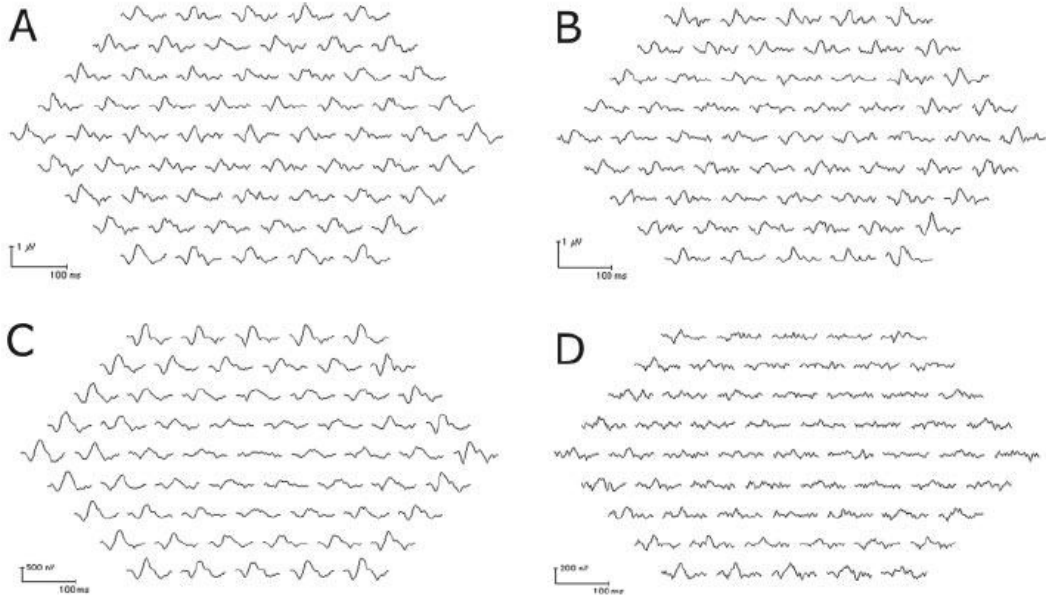
Ekranda desenlerin değişiminde altıgenlerin yarısı aydınlık, diğer yarısı karanlık olmak üzere, her ne kadar düzensiz gibi gözüksede, her altıgen randomize sırayla olmaktadır. Her altıgen koyu griden açık griye bağımsız olarak değişmekte olup, ekran luminansı 50 ile 100 cd/m2'dir. Bu arada uyarandan alınan cevaplar da korneal elektrotlar aracılığı ile kayıt altına alınır. Kayıt altına alınan veriler analiz edilir. Bunun yanında beyaz altıgen gösteriminden elde edilen kayıtlardan, siyah altıgenden elde edilen kayıtlar çıkarılarak analizler elde edilir. Kernel analizi, ardışık olan flaş adaptasyonunun mfgERG yanıtlarını nasıl etkilediğinin göstergesi olup, öncesinde ve flaş uyarın olduktan sonra uyarım R2

yanıtı, hemen öncesinde ve flaş uyaran olmadan alınan kayıt ise R1 yanıtıdır. R1 dalgalarının ortalamasından R2 ortalamasının çıkarılması sonucu Kernel Analizi elde edilir (Miyake 1998, 2006).

MFERG yanıtları baskın şekilde on ile off bipolar hücrelerden elde edilirken, küçük bir bölümü ise koni hücrelerinden kaynaklanır. Fokal mfERG yanıtları farklı retinal uyaranlarından etkilenmekte olup, mfERG tipik dalga patenti negatif sapma ile başlayarak, pozitif pikten oluşan bifazik dalga oluşturur. Bu patern ise, first order kernel olarak bilinir. İlk olarak meydana gelen negatif sapma N1 olarak bilinmekle birlikte, sonrasında meydana gelen pozitif pik P1 olarak nitelendirilmektedir. Bazen pozitif piki negatif sapma takip etmekte olup, bu dalga N2 olarak adlandırılır (Marmor 2002).

Test öncesinde hastanın gözleri dilate edilerek, mfERG kaydı kornea üzerine yerleştirilen aktif elektrotla, temporal bölgede yer alan referans elektrot arasında oluşur. Bu arada nötr elektrot, altına yerleştirilerek topraklama görevi yapar. Referans ve topraklama elektrotları yerleştirilmeden cilde jel uygulaması yapılmalı, korneal elektrot yerleştirilirken ise anestezi damla uygulaması yapılmalıdır. Hastanın yakını görmesi amacıyla tashih yapıldıktan sonra, hasta başını çeneliğe ve alınlığa dayayarak hedefe bakar. Fiksasyon hedefi ise hasta tercihinine göre nokta, harf ve düz çizgi şeklinde olmakla birlikte, hastanın görme keskinliği düşük ise fiksasyon hedefi kalınlaştırılıp inceltilmektedir. En sık kullanılan paternler, 61, 103 ve 241 uyaran elemanları olmakla birlikte, 37 ve 61 daha az uyaran elemanı bulunan geniş elemanlı test stratejisinde tersin daha kısa sürede ve daha az gürültü oranı ile sonlandırılmakta, küçük boyutlu patolojilerde ise hassasiyetin düşük olduğu görülmektedir. Geniş elemanlı testlerin kısa sürede bitmesi hastalara kolaylık sağlamakta, maküla açısından fikir vermesi ise kolay olmaktadır. 103 ve 241 uyaranlı test stratejilerinde uyaran boyutunun daha küçük olması nedeniyle retinal disfonksiyon alanları hassas görülebilenken, test daha uzun süre almaktadır. Bunun dışında 61 uyarana sahip olan test stratejisinde fiksasyon noktasının birinci halka olarak kabul edilmesi içten dışa beş halka oluşturularak analizleri verilmektedir. 61 noktanın merkezden dört kadrana bölünmesi avantaj sağlamakla birlikte, sonuçların iki veya üç boyutlu olarak sunulduğu görülmektedir. mfERG ile santral 30°'ye kadar olan maküla alanı kayıt yapılmak suretiyle makülanın oluşturduğu değişiklikler fonksiyonel olarak değerlendirilmektedir.

Antimalaryal ilaçlara bağlı retinal hasarın saptanmasında EOG ve ERG'nin değerli olabileceğini kanıtlayan veri yoktur.(39)Yakın geçmişte yapılan çalışmalar antimalaryal ilaç kullanan hastalarda multifokal ERG'nin toksik retina hasarı gelişmeden,retina fonksiyon değişimlerinin erkenden belirlenmesinde çok duyarlı bir yöntem olduğunu göstermiştir (Kellner ve ark 2000, Maturi ve ark 2004, Lai ve ark 2005). Klorokin ve hidroksiklorokin toksisitesine özgü en karakteristik multifokal ERG bulguları,parafoveal P1 amplitüdünde azalma ve N1 ve P1 oluşma zamanında gecikmedir.



Şekil 8: A- Normal mERG B- Perisantral amplitüd azalması C- Santral amplitüd azalması D- Yaygın amplitüd azalması

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada tüm analizler için SPSS 16.0 paket programı kullanılmıştır. Tüm sayısal ve kategorik değişkenlere ilişkin tanımlayıcı ölçüler hesaplanmıştır. Sayısal değişkenlere ait ölçüler ortalama, standart sapma olarak; kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak tablo halinde sunulmuştur.

Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile analiz edilmiştir. Ancak gözlem sayısının 15 olması nedeniyle normal dağılım sonuçları dikkate alınmadı ve parametrik olmayan test yöntemleri tercih edilmiştir.

Bağımsız iki grup karşılaştırması için Mann-Whitney U; bağımlı çoklu grup karşılaştırmaları için Friedman İki Yönlü varyans analizi testleri kullanılmıştır. Ayrıca, değişkenler arasındaki ilişkinin görülebilmesi için Spearman's Rho korelasyon analizi yapılmıştır. Bazı sonuçlar sütun, kutu-çizgi türünden grafikler kullanılarak görselleştirilmiştir. Analizlerin tamamında $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan hastalara ilişkin gerçekleştirilen ölçüm sonuçları ile ilgili bulgular ve değerlendirmeleri aşağıda belirtilmiştir.

Tablo 1:Araştırmaya katılan hastalara ilişkin bilgiler

Cinsiyet	Sayı	Yaş Ort.
Kadın	14	45
Erkek	1	57

Araştırmaya katılan toplam 15 hastadan 14'ü kadın olmak üzere 1'i erkektir. Kadın hastalarda yaş ortalaması 45 iken, erkek hastalarda yaş ortalaması 57'dir.

Tablo 2:HFA 30 ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Hastalık	Göz	Değişken	n	Ortalama ± St. Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	<i>p</i>
Romatoid Artrit	Sağ	Hfa30_pre	6	-2,0 ± 1,58	-1,96	-4,60	-0,21	0,494
		Hfa30_1	6	-1,23 ± 1,67	-0,52	-4,55	-0,21	
		Hfa30_2	6	-1,19 ± 1,81	-0,66	-4,84	0,07	
		Hfa30_3	6	-1,89 ± 1,96	-1,26	-4,90	-0,08	
	Sol	Hfa30_pre	6	-1,01 ± 2,45	-1,31	-4,54	3,02	0,712

		Hfa30_1	6	-1,95 ± 1,54	-1,58	-4,35	-0,35	
		Hfa30_2	6	-1,01 ± 2,29	-1,13	-4,54	2,36	
		Hfa30_3	6	-1,52 ± 2,13	-1,13	-4,62	1,10	
Sjörger	Sağ	Hfa30_pre	9	-1,43 ± 1,31	-1,65	-3,65	0,36	0,204
		Hfa30_1	9	-0,82 ± 1,26	-0,75	-3,15	0,85	
		Hfa30_2	9	-0,23 ± 1,82	-0,09	-3,97	2,16	
		Hfa30_3	9	-0,67 ± 1,18	-0,65	-2,51	1,00	
	Sol	Hfa30_pre	9	-1,57 ± 1,45	-1,22	-3,97	0,14	0,162
		Hfa30_1	9	-1,65 ± 1,82	-1,55	-5,59	1,05	
		Hfa30_2	9	-0,85 ± 1,22	-0,70	-2,55	1,37	
		Hfa30_3	9	-1,16 ± 0,74	-0,87	-2,13	-0,04	

Romatoid artritli hastaların sağ göz Hfa30_pre ortalama değeri $-2,0 \pm 1,58$ (min -4,60, max -0,21) olduğu görülmüştür. Romatoid artritli hastaların sağ göz Hfa30_1 ortalama değeri $-1,23 \pm 1,67$ (min -4,55, max -0,21) olduğu görülmüştür. Romatoid artritli hastaların sağ göz Hfa30_2 ortalama değeri $-1,19 \pm 1,81$ (min -4,84, max -0,07) olduğu görülmüştür. Romatoid artritli hastaların sağ göz Hfa30_3 ortalama değeri $-1,89 \pm 1,96$ (min -4,90, max -0,08) olduğu görülmüştür. Romatoid artritli hastaların sol göz Hfa30_pre ortalama değeri $-0,01 \pm 2,45$ (min -4,54, max 3,02) olduğu görülmüştür. Romatoid artritli hastaların sol göz Hfa30_1 ortalama değeri $-1,95 \pm 1,54$ (min -4,35, max -0,35) olduğu görülmüştür. Romatoid artritli hastaların sol göz Hfa30_2 ortalama değeri $-1,01 \pm 2,29$ (min -4,54, max 2,36) olduğu görülmüştür. Romatoid artritli hastaların sol göz Hfa30_3 ortalama değeri $-1,52 \pm 2,13$ (min -2,62, max 1,10) olduğu görülmüştür.

Sjörger hastaların sağ göz Hfa30_pre ortalama değeri $-1,43 \pm 1,31$ (min -3,65, max 0,36) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sağ göz Hfa30_1 ortalama değeri $-0,82 \pm 1,26$ (min -3,15, max 0,85) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sağ göz Hfa30_2 ortalama değeri $-0,23 \pm 1,82$ (min -3,97, max 2,16) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sağ göz Hfa30_3 ortalama değeri $-0,67 \pm 1,18$ (min -2,51, max 1,00) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sol göz Hfa30_pre ortalama değeri $-1,57 \pm 1,45$ (min -3,97, max 0,14) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sol göz Hfa30_1 ortalama değeri $-1,65 \pm 1,82$ (min -5,59, max 1,05) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sol göz Hfa30_2 ortalama değeri $-0,85 \pm 1,22$ (min -2,55, max 1,37) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sol göz Hfa30_3 ortalama değeri $-1,16 \pm 0,74$ (min -2,13, max -0,04) olduğu görülmüştür.

Tablo2.'de, Hfa_30 ölçüm değerlerinin romatoid artrit ve sjörge hastalıklarına göre aralarında anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir. 15 hasta genel olarak değerlendirildiğinde Hfa_pre, HFA1., HFA2. ve HFA3. ölçümleri arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir ($p>0,05$). Belirtilen ölçümlerde istatistiki olarak anlamlı bir fark görülmemiş olsada, Tablo 2'de belirtilen Sjörge hastalarının sol göz ölçümlerindeki HFA30 değerleri klinik anlamda değerlendirildiğinde, bu değerler arasındaki fark anlamlı bulunmaktadır.

Tablo 3:HFA 10 ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Hastalık	Göz	Değişken	n	Ortalama $\pm$ St. Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	p
Romatoid Artrit	Sağ	Hfa10_pre	6	-12,55 $\pm$ 27,66	-1,47	-69,00	-0,03	0,665
		Hfa10_1	6	-1,54 $\pm$ 0,64	-1,90	-2,00	-0,54	
		Hfa10_2	6	-1,54 $\pm$ 1,71	-1,14	-4,44	0,04	
		Hfa10_3	6	-1,54 $\pm$ 0,89	-1,07	-2,84	-0,79	
	Sol	Hfa10_pre	6	-1,48 $\pm$ 1,23	-1,39	-3,52	0,07	0,441
		Hfa10_1	6	-1,87 $\pm$ 1,15	-2,00	-3,49	-0,48	
		Hfa10_2	6	-1,34 $\pm$ 1,78	-1,36	-3,72	0,95	
		Hfa10_3	6	-2,05 $\pm$ 1,02	-1,82	-3,30	-0,87	
Sjörge	Sağ	Hfa10_pre	9	-0,76 $\pm$ 0,94	-0,75	-2,37	0,92	0,833
		Hfa10_1	9	-1,03 $\pm$ 0,94	-1,19	-2,26	0,26	
		Hfa10_2	9	-0,72 $\pm$ 1,41	-0,37	-3,08	0,79	
		Hfa10_3	9	-1,08 $\pm$ 1,47	-0,96	-3,58	0,97	

		Hfa10_pre	9	-0,72 ± 0,70	-0,39	-2,01	0,03	
	Sol	Hfa10_1	9	-0,79 ± 1,03	-0,84	-2,22	0,87	
		Hfa10_2	9	-0,98 ± 1,40	-0,70	-3,34	1,07	
		Hfa10_3	9	-1,27 ± 0,94	-1,20	-3,28	0,18	0,706

Romatoid artritli hastaların sağ göz Hfa10_pre ortalama değeri -12,55± 27,66 (min -69,00, max -0,03) olduğu görülmüştür. Romatoid artritli hastaların sağ göz Hfa10_1 ortalama değeri -1,54 ± 0,64 (min -2,00, max -0,54) olduğu görülmüştür. Romatoid artritli hastaların sağ göz Hfa10_2 ortalama değeri -1,54 ± (min -4,44, max 0,04) olduğu görülmüştür. Romatoid artritli hastaların sağ göz Hfa10_3 ortalama değeri -1,54± (min -2,84, max -0,79) olduğu görülmüştür. Romatoid artritli hastaların sol göz Hfa10_pre ortalama değeri -1,48± 1,23 (min -3,52, max 0,07) olduğu görülmüştür. Romatoid artritli hastaların sol göz Hfa10_1 ortalama değeri -1,87± (min -3,49, max -0,48) olduğu görülmüştür. Romatoid artritli hastaların sol göz Hfa10_2 ortalama değeri -1,34± 1,78 (min -3,72, max 0,95) olduğu görülmüştür. Romatoid artritli hastaların sol göz Hfa10_3 ortalama değeri -2,05± 1,02 (min -3,30, max -0,87) olduğu görülmüştür.

Sjörger hastaların sağ göz Hfa10_pre ortalama değeri -0,76± 0,94 (min -2,37, max 0,92) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sağ göz Hfa10_1 ortalama değeri -1,03 ± 0,94 (min 2,26, max 0,26) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sağ göz Hfa10_2 ortalama değeri -0,72± 1,41 (min -3,08, max 0,79) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sağ göz Hfa10_3 ortalama değeri -1,08± 1,47 (min -3,58, max 0,97) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sol göz Hfa10_pre ortalama değeri -0,72± 0,70 (min -2,01, max 0,03) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sol göz Hfa10_1 ortalama değeri -0,79± 1,03 (min -2,22, max 0,87) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sol göz Hfa10_2 ortalama değeri -0,98± 1,40 (min -3,34, max 1,07) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sol göz Hfa10_3 ortalama değeri -1,27± (min -3,28, max -0,18) olduğu görülmüştür.

Tablo3.'de, HFA10 ölçüm değerlerinin romatoid artrit ve sjörger hastalıklarına göre aralarında anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir. 15 hasta genel olarak değerlendirildiğinde HFApre, HFA1., HFA 2. ve HFA3. ölçümler arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir ($p>0,05$).

Belirtilen ölçümlerde istatistiki olarak anlamlı bir fark görülmemiş olsa da, Tablo 3’de belirtilen Romatoid Artrit hastalarının sol göz ölçümlerindeki HFA10 değerleri klinik anlamda değerlendirildiğinde, bu değerler arasındaki fark anlamlı bulunmaktadır.

Tablo 4:RNFLölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Hastalık	Göz	Değişken	n	Ortalama $\pm$ St. Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	<i>p</i>
Romatoid Artrit	Sağ	rnfl_pre	6	101,17 $\pm$ 4,53	100,50	95	109	0,708
		Rnfl_1	6	101,17 $\pm$ 6,88	100,00	90	109	
		Rnfl_2	6	101,17 $\pm$ 6,52	102,00	90	111	
		Rnfl_3	6	101,67 $\pm$ 7,03	102,50	90	111	
	Sol	Rnfl_pre	6	100,33 $\pm$ 4,92	101,50	92	106	0,484
		Rnfl_1	6	100,50 $\pm$ 6,34	101,50	9+0	108	
		Rnfl_2	6	101,50 $\pm$ 7,86	102,50	91	112	
		Rnfl_3	6	101,50 $\pm$ 7,45	101,00	90	111	
Sjörgen	Sağ	Rnfl_pre	9	105,44 $\pm$ 9,15	109,00	88	116	0,151
		Rnfl_1	9	105,22 $\pm$ 9,28	105,00	88	118	
		Rnfl_2	9	103,33 $\pm$ 9,06	103,00	87	115	
		Rnfl_3	9	103,89 $\pm$ 9,44	102,00	86	116	
	Sol	Rnfl_pre	9	103,22 $\pm$ 9,61	105,00	85	117	0,567

	Rnfl_1	9	102,22 ± 9,89	105,00	84	117
	Rnfl_2	9	102,67 ± 10,58	103,00	85	119
	Rnfl_3	9	102,33 ± 10,94	103,00	84	119

Romatoid artritli hastaların sağ göz rnfl_pre ortalama değerin 101,17± 4,53 (min 95, max 109) olduğu görülmüştür. Romatoid artritli hastaların sağ göz Rnfl_1ortalama değerin 101,17± 6,88 (min 90, max 109) olduğu görülmüştür. Romatoid artritli hastaların sağ göz Rnfl_2 ortalama değerin 101,17 ± 6,52 (min 90, max111) olduğu görülmüştür.Romatoid artritli hastaların sağ göz Rnfl_3 ortalama değerin 101,67 ± (min 90, max 111) olduğu görülmüştür.Romatoid artritli hastaların sol göz Rnfl_pre ortalama değerin 100,33 ± 4,92 (min 92, max 106) olduğu görülmüştür. Romatoid artritli hastaların sol göz Rnfl_1 ortalama değerin 100,50± 6,34 (min 90, max 108) olduğu görülmüştür.Romatoid artritli hastaların sol göz Rnfl_2 ortalama değerin 101,50± 7,86 (min 91, max 112) olduğu görülmüştür. Romatoid artritli hastaların sol göz Rnfl_3 ortalama değerin 101,50± 7,45 (min 90, max 111) olduğu görülmüştür.

Sjörger hastaların sağ göz Rnfl_pre ortalama değerin 105,44± 9,15 (min 88, max 116) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sağ göz Rnfl_1 ortalama değerin 105,22 ± 9,28 (min 88, max 116) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sağ göz Rnfl_2 ortalama değerin 103,33 ± 9,06 (min 87, max 115) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sağ göz Rnfl_3 ortalama değerin 103,89 ± 9,44 (min 86, max 116) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sol göz Rnfl_pre ortalama değerin 103,22± 9,61 (min 85, max 117) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sol göz Rnfl_1 ortalama değerin 201,22 ± 9,89 (min 84, max 117) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sol göz Rnfl_2 ortalama değerin 102,67 ± 10,58 (min 85, max 119) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sol göz Rnfl_3 ortalama değerin 102,33± 10,94 (min 84, max 119) olduğu görülmüştür.

Tablo 4’de, RNFL ölçüm değerlerinin romatoid artrit ve sjörger hastalıklarına göre aralarında anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir. 15 hasta genel olarak değerlendirildiğinde RNFLpre RNFL1 RNFL2 RNFL3 ölçümler arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir (p>0,05).

Belirtilen ölçümlerde istatistiki olarak anlamlı bir fark görülmemiş olsa da, Tablo 4’de belirtilen Sjörger hastalarının sağ göz ölçümlerindeki RNFL değerleri klinik anlamda değerlendirildiğinde, bu değerler arasındaki fark anlamlı bulunmaktadır.

Tablo 5:OCT ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Hastalık	Göz	Değişken	n	Ortalama $\pm$ St. Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	<i>p</i>
Romatoid Artrit	Sağ	oct_pre	6	206,67 $\pm$ 18,50	255,00	238	289	0,362
		Oct_1	6	264,50 $\pm$ 27,12	257,00	232	310	
		Oct_2	6	261,83 $\pm$ 21,94	264,50	226	285	
		Oct_3	6	254,17 $\pm$ 15,96	256	227	275	
	Sol	Oct_pre	6	259,33 $\pm$ 16,48	255	239	285	0,263
		Oct_1	6	263,50 $\pm$ 28,63	255	235	314	
		Oct_2	6	261,33 $\pm$ 20,23	257,50	236	290	
		Oct_3	6	255,50 $\pm$ 17,17	253	228	279	
Sjörger	Sağ	Oct_pre	9	260,89 $\pm$ 32,46	253	205	314	0,542
		Oct_1	9	262,67 $\pm$ 21,90	263	240	301	
		Oct_2	9	262,67 $\pm$ 21,72	259	238	301	

		Oct_3	9	256,22 ± 21,03	262	242	297	0,957
	Sol	Oct_pre	9	268,78 ± 30,89	257	239	334	
		Oct_1	9	262,44 ± 23,52	270	230	306	
		Oct_2	9	260,89 ± 23,66	256	229	306	
		Oct_3	9	262,44 ± 23,93	263	230	304	

Romatoid artritli hastaların sağ göz oct_pre ortalama değeri 203,67±18,50 (min 238, max 289) olduğu görülmüştür. Romatoid artritli hastaların sağ göz oct_1 ortalama değeri 264,50 ± 27,12 (min 232, max 310) olduğu görülmüştür. Romatoid artritli hastaların sağ göz oct_2 ortalama değeri 261,83 ± 21,94 (min 226, max 285) olduğu görülmüştür. Romatoid artritli hastaların sağ göz oct_3 ortalama değeri 254,17± 15,96 (min 227, max 275) olduğu görülmüştür. Romatoid artritli hastaların sol göz oct_pre ortalama değeri 259,33 ± 16,48 (min 239, max 285) olduğu görülmüştür. Romatoid artritli hastaların sol göz oct_1 ortalama değeri 263,50 ± 28,63 (min 235, max 34) olduğu görülmüştür. Romatoid artritli hastaların sol göz oct_2 ortalama değeri 261,33 ± 20,23 (min 236, max 290) olduğu görülmüştür. Romatoid artritli hastaların sol göz oct_3 ortalama değeri 255,50 ± (min 228, max 279) olduğu görülmüştür.

Sjörger hastaların sağ göz oct_pre ortalama değeri 260,89 ± 32,46 (min 205, max 314) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sağ göz oct_1 ortalama değeri 262,67 ± 21,90 (min 240, max 301) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sağ göz oct_2 ortalama değeri 262,67 ± 21,72 (min 238, max 301) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sağ göz oct_3 ortalama değeri 256,22± 21,03 (min 242, max 297) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sol göz oct_pre ortalama değeri 268,78± 30,89 (min 239, max 334) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sol göz oct_1 ortalama değeri 262,44± 23,52 (min 230, max 306) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sol göz oct_2 ortalama değeri 260,89± 23,66 (min 229, max 306) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sol göz oct_3 ortalama değeri 262,44± 23,93 (min 230, max 304) olduğu görülmüştür.

Tablo 5.'de, OCT ölçüm değerlerinin romatoid artrit ve sjörger hastalıklarına göre aralarında anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir. 15 hasta genel olarak

değerlendirildiğinde OCTpre OCT1 OCT2 OCT3 ölçümler arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir ($p>0,05$).

Belirtilen ölçümlerde istatistiki olarak anlamlı bir fark görülmemiş olsa da, Tablo 5’de belirtilen Romatoid Artrit hastalarının sol göz ölçümlerindeki OCT değerleri klinik anlamda değerlendirildiğinde, bu değerler arasındaki fark anlamlı bulunmaktadır.

Tablo 6:ERG ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Hastalık	Göz	Değişken	n	Ortalama $\pm$ St. Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	<i>p</i>
Romatoid Artrit	Sağ	erg_pre	6	69,86 $\pm$ 21,60	67,95	48,60	108,20	0,284
		Erg_1	6	57,30 $\pm$ 20,24	62,50	26,90	81,80	
		Erg_2	6	48,76 $\pm$ 25,69	44,90	16,10	90,80	
		Erg_3	6	60,61 $\pm$ 18,62	53,63	44,27	85,20	
	Sol	Erg_pre	6	67,53 $\pm$ 18,26	68,20	45,00	91,00	0,136
		Erg_1	6	55,20 $\pm$ 29,76	63,20	15,70	84,60	
		Erg_2	6	56,36 $\pm$ 28,26	55,65	25,30	86,70	
		Erg_3	6	59,65 $\pm$ 26,59	67,25	26,03	83,20	
Sjörge	Sağ	Erg_pre	9	78,92 $\pm$ 19,38	78,70	47,70	114,30	0,254

		Erg_1	9	52,64 ± 19,00	52	25,10	79,20	
		Erg_2	9	75,32 ± 41,47	69,24	35,80	176	
		Erg_3	9	61,89 ± 23,84	69,50	22,50	93,60	
	Sol	Erg_pre	9	83,81 ± 34,94	83,30	41,20	149,80	0,435
		Erg_1	9	54,73 ± 29,66	46,20	20,30	103,30	
		Erg_2	9	68,09 ± 37,70	49,40	23,80	130,30	
		Erg_3	9	68,90 ± 48,81	53,75	22,24	183,90	

Romatoid artritli hastaların sağ göz Erg_pre ortalama değeri 69,86± 21,60 (min 48,60, max 108,20) olduğu görülmüştür. Romatoid artritli hastaların sağ göz Erg_1 ortalama değeri 57,30± 20,24 (min 26,90, max 81,80) olduğu görülmüştür. Romatoid artritli hastaların sağ göz Erg_2 ortalama değeri 48,76± 25,69 (min 16,10, max 90,80) olduğu görülmüştür. Romatoid artritli hastaların sağ göz Erg_3 ortalama değeri 60,61 ± 18,62 (min 44,27, max 85,20) olduğu görülmüştür. Romatoid artritli hastaların sol göz Erg_pre ortalama değeri 67,53± 18,26 (min 45, max 91) olduğu görülmüştür. Romatoid artritli hastaların sol göz Erg_1 ortalama değeri 55,20 ± 29,76 (min 15,70, max 84,60) olduğu görülmüştür. Romatoid artritli hastaların sol göz Erg_2 ortalama değeri 56,36± 28,26 (min 25,30, max 86,70) olduğu görülmüştür. Romatoid artritli hastaların sol göz erg_3 ortalama değeri 59,65± 26,59 (min 26,03, max 83,20) olduğu görülmüştür.

Sjörger hastaların sağ göz erg_pre ortalama değeri 78,92± 19,38 (min 47,70, max 114,30) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sağ göz erg_1 ortalama değeri 52,64± 19,00 (min 25,10, max 79,20) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sağ göz erg_2 ortalama değeri 75,32± 41,47 (min 35,80, max 176) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sağ göz erg_3 ortalama değeri 61,89± 23,84 (min 22,50, max 93,60) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sol göz erg_pre ortalama değeri 83,81± 34,94 (min 41,20, max 149,80) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sol göz erg_1 ortalama değeri 54,73± 29,66 (min 20,30, max 103,30) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sol göz erg_2 ortalama değeri 68,09± 37,70 (min 23,80, max 130,30) olduğu görülmüştür. Sjörger hastaların sol göz erg_3 ortalama değeri 68,90± 48,81 (min 22,24, max 183,90) olduğu görülmüştür.

Tablo 6.'da, ERGölçüm değerlerinin romatoid artrit ve sjörger hastalıklarına göre aralarında anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir. 15 hasta genel olarak

değerlendirildiğinde ERGpre ERG1 ERG2 ERG3 ölçümler arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir ($p>0,05$).

Belirtilen ölçümlerde istatistiki olarak anlamlı bir fark görülmemiş olsa da, Tablo 6'da belirtilen Romatoid Artrit hastalarının sol göz ölçümlerindeki ERG değerleri klinik anlamda değerlendirildiğinde, bu değerler arasındaki fark anlamlı bulunmaktadır.

5. TARTIŞMA

Hidroksiklorokin kullanan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda makülopati prevalansı düşük oranlarda saptanmasına rağmen, tedavisi mümkün olmayan retinal toksisiteye sebep olması nedeni ile hastaların klinik takiplerinin sistematik bir şekilde yapılması gerekmektedir.

Bu bağlamda düşük sıklıkla görülen hidroksiklorokin kullanan hastalarda görme azlığı meydana gelebilmektedir. Bu hastalarda toksisitenin tespit edildiği dönem önem taşımaktadır. Toksisitenin tespit edildiği safhada, hidroksiklorokin kullanımının sonlandırılması veya revize edilerek kullanımının kontrol altına alınması hastalığın seyrinde belirleyici bir faktördür.

Çalışmamızda, takip edilen hastalar hidroksiklorokin doz miktarını 2 mg/kg – 4 mg/kg gün şeklinde almıştır. Hastalarımızın klinik takip aralıklarının sık olması ve ilaç doz miktarları günlük toksik miktar olan 6,5mg/kg gün geçmemesi nedeni ile yapılan ölçümlerde hidroksiklorokin toksisitesini gösterecek anlamlı bir ölçüme rastlanmamıştır. Çalışmaya

konu hastalarda hidroksiklorokin kullanımında göz toksisitesi çıkmamasına rağmen çıkabilecek toksisiteye karşı hastaların takiplerinin devam etmesinde yarar olduğunu düşünülmektedir.

Elder ve arkadaşları (2006) hidroksiklorokin kullanan 262 hastanın 4'ünde görme keskinliği, renkli görme ve fundus muayenesi normal iken Humphrey 10-2 statik perimetri ile en az iki takipte, bilateral parasantral skotom saptamıştır. İlaç kesilmesini takiben bu skotomlarda gerileme olduğunu göstermiştir.

Kellner ve arkadaşları (2000) çalışmalarında klorokin / hidroksiklorokin kullanan (CQ / HCQ) hastalarda retina değişikliklerinin erken tanısında (mfERG)otofloresans (FAF) görüntüleme ve multifokal elektroretinografi değerlerini karşılaştırmak amacıyla 25 hasta üzerinde ve 1 yıl süre ile yaptıkları çalışmalarında, toplam 25 hastanın 10'nunda değişiklikler gözlenmiştir. Hastalarda oftalmoskopi ve floresein anjiyografi normal iken, bir perisantral halka gözlendiği belirtilmiştir. CQ / HCQ retinopati retina pigment epitel değişikliklerierken tespit etmek içinFAF görüntüleme kullanılabileceği, oftalmoskopi ve floresein anjiyografi görüntülerinin daha az hassas olduğu ve retina anormalliklerFAF görüntüleme ile karşılaştırıldığında MfERGdeğerinin elde edildiği sonucuna ulaşmışlardır.

Tzekov(2004) çalışmasında, hastalarda klinik toksisite kanıtı olmadan HCQ alan hastalarda tam saha elektroretinopatiji (ERG) ve multifokal elektroretinografi (mfERG) tarafından çıkarılan elektroretinografik bulguları farklı zaman dilimlerinde incelenmiştir. Ard arda gelen 26 hasta üzerinde çalışma yürütülmüştür. Hastalar, elektrofizyolojik ve klinik değerlendirme sonuçlarına göre 5 grupta incelenmiştir. Bu hastaların 13'ünde herhangi bir anomali bulunmamaktaydı, 2 hastada dalga gecikmesi, 2 hastada erg azalması, 2 hastada toksisite ve 3 hastada makülopati bulunmaktaydı. Araştırma sonucunda ERG parametreleri HCQ kullanım arasında zayıf bir ilişki gözlendi. Hastaların önemli bir alt grubunda toksisite klinik belirtileri (görsel veya fundus değişiklikleri) olması ve ilaç dozunda artan bir seyir olmasına rağmen yaygın ERG anormallikleri değişen derecelerde kendini gösterdi. Yüksek doz ilaç kullanımı, sistemik hastalık türü, retinopati ve potansiyel toksik

diğer ajanların farmakolojik etkileri, hastalardaERG anormalliklerinin değışen derecelerde kendini göstermesinde etkili olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

Panca ve arkadaşları (2014) yapmış oldukları çalışmada, klorokinden daha az toksik etkileri olan hidroksiklorokin sülfat, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit ve diğerotoimmün, inflamatuvar ve dermatolojik durumlarda bir anti malarialmadde olarak sistemik lupus tedavisinde kullanılır.Hidroksiklorokin tedavisinde retinal toksisite çok nadir bir yan etkidir. Ancak hidroksiklorokin tedavi süreci ile sorumlu romatolog, göz doktoru ile birlikte, hastada retinaltoksisite varlığı tespit edildiğindehidroksiklorokinin sonlandırılmasınabirlikte karar vermelidir. İlaç kesilmesinden yıllar sonra toksisiteoluştduğunda,görme kaybı ilerleyebilir ve hatta kalıcı olabilir. Bu nedenle hastaların 3 ayda bir olmak üzere toplam bir yıl kontrol altında tutulması gereklidir.

Hidroksiklorokin (Plaquenil), çeşitli romatizmal hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Dermatologlar tarafından kullanılan standart doz ortalama 200 mg yada 200 mg dan 400 mg'a kadardır.

Bütün bu açıklamalarla birlikte, hidroksiklorokin kullanımındaciddi toksisite görülmesi nadirdir . Hidroksiklorokin kullanımında toksisite ve geri dönüşü olmayan durumlar meydana gelebilir. Hidroksiklorokin kullanan bir milyondan fazla hastada 6.5mg / kg / gün ve azı dozlarda toksisite tespit edilmiş %20'sinden az hastada 5 yıl sonra toksisiteye rastlanılmıştır. 5 yılı aşan hastalarda risk oranı %1 üzerinde olduğu bilinmektedir. Maküler dejenerasyon, retinadistrofi, katarakt veya hidroksiklorokine maruz kalan hastalardatoksisite ya da en azından mevcut durumdan daha karmaşık oftalmolojik izleme sorunlarına neden olabilir. Uygulamada az görülmekle birlikte yüksek dozda hidroksiklorokintoksisiteye neden olmadan böbrek ve karaciğer sistemleri tarafından tolere edilebilmektedir.

Hidroksiklorokin tedavisine başlamadan hastalar bütün olası durumlarla ilgili bilgilendirilmelidir. Bu şekilde retina toksisitesi sınırlanabilir. Bu ilacı kullanan hastalarda görme alanı testi, görme alanı duyarlılığı testi temel olmak üzere 1 yıl içinde temel oftalmolojik muayene algoritması gerçekleştirilir.

Multifokal elektroretinografi (mfERG) objektif bir test sonucu ortaya koyar. Spektral domain optik koherens tomografi (OCT) ya da fundus otofloresansı testi (FAF) de tavsiye edilir.

Yüksek riskli kabul edilen hastalar için, yıllık göz muayenesi ilk 5 yıl gecikmeden tavsiye edilir. Herhangi bir anormallik Humphrey 10-2 testi veya retina muayenesi ile tespit edilirse, daha önce sözü edilen objektif test zorunludur ve takip edilmesi gerekir. Hidroksiklorokin toksisitesi için bu nesnel testlerin her birinin duyarlılık ve özgüllüğü tespit edilebilmektedir. Klinik olarak toksisite şüphesi var ise veya toksisite varlığı kanıtlanmış ise ilaç kesilmelidir.

Hidroksiklorokin alternatifleri olarak kullanılan antimalaryal ajanlar potansiyel olarak daha toksiktir. Romatolog ve oftalmolog ilaç kullanımı esnasında çıkabilecek komplikasyonları karşı dikkatle hastayı yakından izlemeleri gerekir ve konsülte olarak ilaç kullanım durumuna karar vermeleri gerekir. Hidroksiklorokin kullanan 7 yaşından küçük çocuklarda ise ilaç toksisite etkinliğini belirlemede renkli görme güçlüğü testi ile değerlendirilmesi yeterli olabilir.

6. SONUÇ

Çalışma verileri ile yapılan Mann Whitney U testi ile gerçekleştirilen tüm ölçüm değerlerinin romatoid artrit ve sjörgen hastalıklarına göre fark etmediği görülmüştür ($p>0,05$). Tüm ölçüm değerlerinin yapılan Mann Whitney U sonucunda cinsiyete göre fark etmediği görülmüştür ($p>0,05$).

Çalışma kapsamındaki 15 hasta genel olarak değerlendirildiğinde yapılan Friedman İki Yönlü Varyans Analizi sonucunda; pre, 1., 2. ve 3. ölçümler arasında fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Romatoid artrit ve sjörgen hasta grupları ayrı ayrı değerlendirilerek tüm bağımlı ölçümler (pre, 1., 2. ve 3. Ölçümler) arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Hastaların Yaşları ile pre ve 1. Ölçüm değerleri arasında yapılan Spearman's Rho testi sonucunda genellikle korelasyon olmadığı görülmüştür. Yalnızca yaş ile OCT 1. Ölçüm

sağ ve sol göz değerleri arasında önemli düzeyde korelasyon (yaklaşık %60) olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Sağ ve sol göz hfa, rnfl ve oct ölçümleri arasında yüksek korelasyon görüldüğünden sağ ve sol göz ölçüm değerleri arasında fark olmadığı da anlaşılmıştır.

7. KAYNAKLAR

Aksu K. Sjögren Sendromunda İmmünesupresif Tedavi. Read Dergisi, 2009, 2008/1;35-41.

Albayrak S. Proliferatif Vitreoretinopati Nedeni ile Nüks Retina Dekolmanı Gelişen Hastalarda 5 Flourourasil ve Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Kullanımının Retina Dekolman Rekürensine Etkisi. Uzmanlık Tezi, Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2007, İstanbul.

American Academy of Oftalmology, The Eye M.D: Retina and Vitreus. Volume 12, chapter 1; 8-16.

Bach M, Hawlina M, Holder GE. Standards for Pattern Electroretinography. In ISCEV PERG Guidelines, 2000; 101:11-18.

Bernstain HN. Ophthalmolgic Considerations and Testing in Patients Long Term Antimalarial Therapy. Am. J. Of Med, 1983, p. 25-34.

Berstein HN: Ocular safety of hydroxychloroquine. Ann Ophthalmol1991; 23:292-296

Crilin MN. Automated Perimetry. In Ritch R. Et al. (eds): The Glaucoma. ST. Louis,

Mosby, 1996, 539-615.

Easterbrook M: Detection and prevention of maculopathy associated with antimalarial agents. *Int Ophthalmol Clin* 1999; 39: 49-57.

Elder M, MD, FRANZCO; Anmar M. A: Early Paracentral Visual Field Loss in Patients Taking Hydroxychloroquine. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1729-1733.

Eliaçık M. Psödafakik Retina Dekolmanlarında Pars Plana Vitrektomi Sonuçlarımız. Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

Eric Chen, David M Brown, Matthew S Benz: Spectral domain optical coherence tomography as an effective screening test for hydroxychloroquine retinopathy (the “flying saucer” sign). *Clinical Ophthalmology* 2010;4 1151–1158

Falcone PM, Paolini L, Lou PL: Hydroxychloroquine toxicity despite normal dose therapy. *Ann Ophthalmol* 1993; 25: 385-388.

F. Cruess, P. Schachat, Jamie Nicholl: Chloroquine retinopathy: is fluorescein angiography necessary ?. *Ophthalmology* 1985;97: 1127-1129

Federman JL, Gouras P. Retina and Vitreous. Chapter 2. In: Podos SM and Yanoff M eds. *Textbook of Ophthalmology*, 1994, Mosby, vol 9: 21-29.

Fishman GA. The Electroretinogram. In: Fishman GA, Birch DG, Holder GE, Brigell MG. Eds. *Electrophysiologic Testing in Disorders of the Retina, Optic Nerve and Visual Pathway*, 2001, 2nd Edition, Singapore, 1-155.

Frederick W., F. Marmor: Rates and Predictors of Hydroxychloroquine Retinal Toxicity in Patients With Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus, *Arthritis Care & Research* Vol. 62, No. 6, June 2010

Girkin CA. Principles of Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy for the Clinician. *The Essential HRT Primer*, 2005, California p. 1–9.

Hee MR, Izatt JA, Swanson EA. Optical Coherence Tomography of the Human Retina. *Arch Ophthalmol*. 1995, 113(3):325-332.

Herman K, Leys A, Spileers W. Hydroxyl-Chloroquine Retinal Toxicity: Two Case Reports and Safety Guidelines. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 2002, 284: 21-29.

Hollwich F. *Augenheilkunde*. George Thieme Verlag, 1979, Stuttgart, (5)9: p. 304-305.

Johnson C. Perimetry. The Optic Nerve. In Morrison IC. Pollack IP. eds, *Glaucoma, Science and Practice*, Thieme Medical Publishers, 2003, New York, 125-45.

Johnson MW, Vine AK. Hydroxychloroquine Therapy in Massive Total Doses Without Retinal Toxicity. *Am J Ophthalmol* 1987, 104 (2): 139-44.

- Kellner U, Kraus H, Foerster MH. Multifocal ERG in chloroquineretinopathy: Regional variance of retinal dysfunction. *Graefes Arch ClinExp Ophthalmol* 2000; 238: 94-7.
- Krupin T. *Manual of Glaucoma*. 1988, Churcill Livingstone, 1th Edition.
- Lai TTY, Chan WM, Li H, Lai RYK, Lam DSC. Multifocalelectroretinographic changes in patients receiving hydroxychloroquineretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2005;140: 794-807.40
- Lanham JG, Hughes GRV. Antimalarial Therapy in SLE. *Clinics in Rheumatic Diseases*, 1982, 279-299.
- Mackenzie AH. *Pharmacologic Actions of 4-Aminoquinoline Compounds*.1983, p. 5-9.
- Mantylarvi M: Hydroxychloroquine treatment and the eye. *Scand JRheumatol* 1985;14: 171-4.
- Marmor MF, Arden GB, Nilsson SE, Zrenner E. Standart for Clinical Electroretinography. *Arch Ophthalmol*, 1989, 107: 816-819.
- Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy: A Report by the AmericanAcademy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2002, 109: 1377-1382.
- Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS: Revised recommendations onscreening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy.*Ophthalmology*. 2011 Feb;118(2):415-22.
- Maturi RK, Yu M, Weleber RG. Multifocal electroretinographic evalationof longterm hydroxychloroquine users *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 973-981.
- Miyake 1998, 2006) Their recording system for fmERGs was based on a fundus camera into which a focal stimulus system was integrated.
- Mumcuoğlu T, Erdurman C, Durukan HA. Optik Koherens Tomografi Prensipleri ve Uygulamadaki Yenilikler. *T. Oft. Gaz.* 2008, (38):168-175.
- Newel WF. *Ophthalmology Principles and Concepts*. 7th ed. Mosby Company, 1992: 23-31.
- Okka M, Klorokin Tedavisinde Olası Retina Toksisitesinin Desen Elektroretinografi (PERG) ile İncelenmesi. *Uzmanlık Tezi, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi*, 1994, Konya.
- Özçetin H. Optik Koherens Tomografi. *Pozitif Matbaacılık*, 2007, s 5-6.
- Quigley HA, Reacher M, Katz J, Strahman E, Gilbert D, Scott R. Quantitative Grading of Nerve Fiber Layer Photographs. *Ophthalmology*, 1993, 100:1800–1807.

- Pancă A G, Popa-Cherecheanu A, Marinescu B, Geamănu CD, Voinea LM. Retinal toxicity associated with chronic exposure to hydroxychloroquine and its ocular screening.. Journal of Medicine and Life Vol. 7, Issue 3, July-September 2014, pp.322-326
- Schuman JS, Hee MR, Arya AV. Optical Coherence Tomography: A New Tool for Glaucoma Diagnosis. Curr Opin Ophthalmol, 1995, 6(2):89-95.
- Schuman JS, Puliafito AC, Fujimoto JG. Everyday OCT. A handbook for Clinicians and Technicians, 2006,p. 53-116.
- Stepien, Han, Schell et al.. Spectral-domain optical coherence tomography and adaptive optics may detect hydroxychloroquine retinal toxicity before symptomatic vision loss. Trans Am Ophthalmol Soc 2009;107:28-34
- Sigelman J. Retinal Diseases, Little Brown and Company.1984, Boston, p. 53-57.
- Silman A, Shipley M. Ophthalmologic Monitoring for Hydroxychloroquine Toxicity: A Scientific Review of Available Data. Br J Rheumatol 1997, 36: 599- 601.
- Sutter EE. A Deterministic Approach to Nonlinear Systems Analysis. In:Pinter RB, Nabet B, Eds. Nonlinear Vision,1992, Cleveland,171-220.
- Tamçelik N. Görme Fonksiyonu. Glökom,Turaçlı ME, Önel M, Yalvaç IS, Eds. SFN Yayıncılık. 2003, 1. Baskı, Ankara, s. 41-55.
- Tzekov RT, Serrato A, Marmor MF. ERG findings in patients using hydroxychloroquine. Doc Ophthalmol 2004 108: 87-97.
- Vu BL, Easterbrook M, Hovis JK. Detection of Color Vision Defects in Chloroquine retinopathy. Ophthalmology 1999, 106: 1799-1804.
- Yılmaz S. İlaça Bağlı Miyopatiler. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2008, 34(3): 129-133.
- Yılmaz O, Antimalaryal İlaç Kullanan Hastalarda Retina Sinir Lifi Kalınlığının Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, 2008, İzmir.
- Zvaifler NG. Antimicrobials, Arthritis and Allied Conditions Carty.1985, Philadelphia, p.30.

