



**T.C.**

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HİDROKSİKLOROKİN KULLANAN HASTALARDA  
OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ VE  
MİKROPERİMETRİK DEĞİŞİKLİKLER**

**Dr. İsmail Hakkı ÜNDAR**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Ö. Faruk KÖKER**

**ADANA-2012**

## TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim süresince teorik bilgi ve pratik becerilerimi kazanmamda katkıda bulunan Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine, tezim konusunda bilimsel katkılarını esirgemeyen tez hocam sayın Prof. Dr. Ö. Faruk KÖKER'e ve Romatoloji bilim dalından Uzm. Dr Fatih YILDIZ'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta Uzm. Dr. Firas ŞİMŞEK, bölüm sekreteri Beyti KONUR, hemşire Kadriye YILDIRIM olmak üzere tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma, her zaman yanımda olup beni destekleyen aileme teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. İsmail Hakkı ÜNDAR**  
**Adana, 2012**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	V
KISALTMALAR LİSTESİ .....	VI
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELEr .....	VII
ABSTRACT and KEY WORDS .....	VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Maküla.....	3
2.1.1. Fovea .....	3
2.1.2. Foveola.....	3
2.1.3. Parafovea.....	3
2.1.4. Perifovea .....	4
2.2. Retina Sinir Lifi Tabakası (RSLT).....	4
2.3. Antimalaryal İlaçlar ve Oküler Toksisiteleri.....	6
2.3.1. Antimalaryal İlaçların Oküler Yan Etkileri .....	7
2.3.1.1. Retinopati.....	7
2.3.1.2. Retinopati İnsidansı .....	9
2.3.1.3. Risk Faktörleri .....	9
2.3.1.3.1. Günlük Doz ve Kümülatif Doz .....	10
2.3.1.3.2. Tedavi Süresi ve Böbrek/Karaciğer Fonksiyonları .....	10
2.3.1.3.3. Yaş/Eş Zamanlı Retinal Hastalık .....	10
2.3.1.4. Klinik Bulgular ve Prognoz .....	11
2.3.1.5. Erken Antimalaryal Retina Toksisitesinin Tanısı.....	11
2.3.1.5.1. Oftalmolojik Değerlendirme .....	12
2.3.1.5.2. Görme Alanı Testi .....	12
2.3.1.5.3. Renkli Görme Testi .....	13
2.3.1.5.4. Floresein Anjiografi ve Fundus Fotoğrafi .....	13
2.3.1.5.5. Fundus Otofloresans .....	13

2.3.1.5.6. Optik Koherens Tomografi (OKT).....	13
2.3.1.5.7. Elektrofizyolojik Testler ve mfERG .....	14
2.3.1.6. Antimalaryal Toksisitenin Takibi .....	15
2.3.1.7. Toksisitenin Tedavisi.....	15
2.4. Optik Koherens Tomografi .....	16
2.4.1. OKT ile Makula Topoğrafisi ve Makuler Kalınlık Ölçümü .....	18
2.4.2. OKT ile RSLT (RNLF) Kalınlığının Ölçülmesi.....	19
2.4.3. OKT'nin Avantajları ve Dezavantajları .....	20
2.4.4. OKT'nin Duyarlılık ve Özgünlüğü .....	20
2.4.5. OKT'nin Doğruluk, Çözünürlük ve Tekrarlanabilirliği.....	20
2.4.6. OKT'nin Diğer Kullanım Alanları.....	21
2.5. Mikroperimetri (MP) (Fundus Perimetri) .....	21
2.5.1. Statik Eşik Değer Mikroperimetri.....	22
2.5.2. Kinetik Mikroperimetri .....	23
2.5.3. Fiksasyon Davranışının Değerlendirilmesi .....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Veri Toplama .....	25
3.2. İstatistiksel Değerlendirme.....	30
4.BULGULAR.....	31
4.1. Demografik Bulgular .....	31
4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Görme Alanı Ölçümlerinin Karşılaştırılması .....	32
4.3. Hasta ve Kontrol Grubunun RSLT Ölçümlerinin Karşılaştırılması.....	34
4.4. Hasta ve Kontrol Grubunun Maküler Kalınlık Ölçümlerinin Karşılaştırılması... ..	36
4.5. Hasta ve Kontrol Grubunun Mikroperimetri Ölçümlerinin Karşılaştırılması.....	40
4.6. Hasta Grubunda Hidroksiklorokin Kullanımı ile Prognostik Ölçümlerin Korelasyonu .....	40
4.7. Hasta Grubunda Görme Alanına Göre Hastaların Prognostik Ölçümlerin Karşılaştırılması .....	43
5. TARTIŞMA .....	48
6. SONUÇ ve ÖNERİLER .....	56
KAYNAKLAR .....	57
ÖZGEÇMİŞ .....	63

## TABLolar LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Retinopati Gelişmesinde Düşük ve Yüksek Risk Kriterleri .....	10
Tablo 2. Klorokin ve Hidroksiklorokin Tarama Prosedürü .....	15
Tablo 3. Grupların Yaş Dağılımları .....	31
Tablo 4. Hastaların Tanı ve Tedavi Bilgileri .....	32
Tablo 5. Hasta ve Kontrol Gruplarının Her İki Gözdeki Görme Alanı Ölçümleri.....	32
Tablo 6. Hasta ve Kontrol Gruplarının Her İki Gözdeki RSLT Ölçümleri* .....	34
Tablo 7. Hasta ve Kontrol Gruplarının Her İki Gözdeki Maküler Kalınlık Ölçümleri* .....	37
Tablo 8. Hasta ve Kontrol Gruplarının Her İki Gözdeki Mikroperimetri Ölçümleri .....	40
Tablo 9. Hasta Grubunda Hidroksiklorokin Kullanımı ile Görme Alanı Ölçümleri Arasındaki Korelasyon.....	41
Tablo 10. Hasta Grubunda Hidroksiklorokin Kullanımı ile RSLT Ölçümleri Arasındaki Korelasyon.....	41
Tablo 11. Hasta Grubunda Hidroksiklorokin Kullanımı İle Maküler Kalınlık Ölçümleri Arasındaki Korelasyon .....	41
Tablo 12. Hasta Grubunda Hidroksiklorokin Kullanımı İle Mikroperimetri Ölçümleri Arasındaki Korelasyon .....	42
Tablo 13. Hasta Grubunda Yaş İle Prognostik Ölçümler Arasındaki Korelasyon .....	42
Tablo 14. Hasta Grubunun Görme Alanına Göre Yaş ve Tanı-Tedavi İle İlgili Bilgileri .....	43
Tablo 15. Hasta Grubunun Görme Alanına Göre RSLT Ölçümleri .....	44
Tablo 16. Hasta Grubunun Görme Alanına Göre Maküler Kalınlık Ölçümleri.....	45
Tablo 17. Hasta Grubunun Görme Alanına Göre Mikroperimetri Ölçümleri .....	46

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Sekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. Makülanın topografik anatomisi.....	4
Şekil 2. Klorokin ve Hidroksiklorokinin moleküler yapısı.....	6
Şekil 3. Öküz gözü makülopati fundus fotoğrafı ve floresein anjiografi örneği.....	8
Şekil 4. 10-2 görme alanı örneği.....	26
Şekil 5. RSLT ölçümü .....	27
Şekil 6. Makula topografisi ve kalınlık ölçümü örneği .....	28
Şekil 7. Mikroperimetri ölçüm örneği.....	30
Şekil 8. Hasta ve kontrol gruplarının MD ölçümleri .....	33
Şekil 9. Hasta ve kontrol gruplarının PSD ölçümleri .....	33
Şekil 10. Hasta ve kontrol gruplarının görme alanı ölçümleri .....	34
Şekil 11. Hasta ve kontrol gruplarının RSLT Üst kadran ölçümleri .....	35
Şekil 12. Hasta ve kontrol gruplarının RSLT Nazal kadran ölçümleri .....	35
Şekil 13. Hasta ve kontrol gruplarının RSLT Temporal kadran ölçümleri .....	36
Şekil 14. Hasta ve kontrol gruplarının Maküler Kalınlık-üst kadran ölçümleri.....	37
Şekil 15. Hasta ve kontrol gruplarının Maküler Kalınlık-alt kadran ölçümleri .....	38
Şekil 16. Hasta ve kontrol gruplarının Maküler Kalınlık-nazal kadran ölçümleri.....	38
Şekil 17. Hasta ve kontrol gruplarının Maküler Kalınlık-temporal kadran ölçümleri .....	39
Şekil 18. Hasta ve kontrol gruplarının Maküler Kalınlık-total ölçümleri .....	39
Şekil 19. Hasta grubunun görme alanına göre HQ kullanım süreleri.....	44
Şekil 20. Hasta grubunun görme alanına göre test skorları.....	46
Şekil 21. Hasta grubunun görme alanına göre retinal duyarlılık değerleri .....	47

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>CQ</b>	: Klorokin
<b>DLE</b>	: Diskoid lupus eritematozus
<b>EOG</b>	: Elektrokülografi
<b>ERG</b>	: Elektoretinografi
<b>FFA</b>	: Fundus floresein anjiografi
<b>FP</b>	: Fiksasyon Paterni
<b>GK</b>	: Görme Keskinliği
<b>HQ</b>	: Hidroksiklorokin
<b>IS/OS</b>	: Inner segment / Outer segment of photoreceptors
<b>LCD</b>	: Liquid crystal display
<b>MD</b>	: Middeviasyon
<b>mfERG</b>	: Multifokal elektoretinografi
<b>MK</b>	: Maküler Kalınlık
<b>MP</b>	: Mikroperimetri
<b>OKT(OCT)</b>	: Optik koherens tomografi (Optical Coherence Tomography)
<b>PSD</b>	: Patern standart deviasyon
<b>RA</b>	: Romatoid artrit
<b>RD</b>	: Retinal Duyarlılık
<b>RPE</b>	: Retina pigment epiteli
<b>RSLT (RNFL)</b>	: Retina sinir lifi tabakası (Retinal nevre fiber line)
<b>SAARDs</b>	: Slow Acting Antirheumatismal Drugs
<b>SD-OCT</b>	: Spectral Domain Optical Coherence Tomography
<b>SLE</b>	: Sistemik lupus eritematozus
<b>SLO</b>	: Scanning laser ophthalmoscope
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for Social Science
<b>SS</b>	: Sjögren sendromu
<b>TS</b>	: Test Skoru

## ÖZET

### **Hidroksiklorokin Kullanan Hastalarda Optik Koherens Tomografi ve Mikroperimetrik Değişiklikler**

**Amaç:** Hidroksiklorokin kullanan hastalarda retina sinir lifi kalınlığı, maküler kalınlık, mikroperimetrik ölçüm değişikliklerinin erken retinal hasarının belirlenmesindeki etkinliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalına Romatoloji Bilim Dalından konsülte edilen ve hidroksiklorokin kullanım öyküsü mevcut olan hastalar hasta grubu olarak ve Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran sağlıklı hastalar kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Detaylı oftalmolojik muayene sonrası; 10-2 statik eşik görme alanı testi, retina sinir lifi kalınlığı, maküler kalınlık ve SLO-OCT mikroperimetri ölçümleri yapılarak toplanan veriler hasta ve kontrol grubu arasında değerlendirildi. Risk faktörleri ile veriler arasındaki ilişkiler değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların HQ kullanım süreleri ortalaması  $36,14 \pm 34,9$  ay iken, almış oldukları kümülatif doz ortalaması ise  $336,69 \pm 243,37$  g olarak hesaplandı. MD ve PSD değerleri hasta - kontrol gruplarında sırasıyla  $2,55 \pm 1,48$  -  $1,94 \pm 0,9$  ve  $1,88 \pm 0,7$  -  $1,68 \pm 0,52$  olarak; retina sinir lifi kalınlığı ortalamaları üst - alt - nazal - temporal kadranlarda hasta - kontrol gruplarında sırasıyla  $120,74 \pm 14,88$   $\mu$  -  $130,77 \pm 16,29$   $\mu$ ,  $128,67 \pm 16,95$   $\mu$  -  $131,83 \pm 18,14$   $\mu$ ,  $75,51 \pm 14,13$   $\mu$  -  $81,94 \pm 14,45$   $\mu$ ,  $72,4 \pm 11,93$   $\mu$  -  $78,4 \pm 12,85$   $\mu$  olarak saptandı. Merkez, merkez halka, üst-alt-nazal-temporal kadran ve toplam maküler kalınlık olarak yapılan maküler kalınlık ölçümleri hasta - kontrol gruplarında sırasıyla;  $124,84 \pm 66,68$   $\mu$  -  $129,09 \pm 61,93$   $\mu$ ,  $172,2 \pm 58,95$   $\mu$  -  $182,9 \pm 44,52$   $\mu$ ,  $278,67 \pm 28,54$   $\mu$  -  $285,5 \pm 36,75$   $\mu$ ,  $276,94 \pm 36,48$   $\mu$  -  $288,27 \pm 35,22$   $\mu$ ,  $261,54 \pm 47,66$   $\mu$  -  $276,89 \pm 36,49$   $\mu$ ,  $242,66 \pm 55,81$   $\mu$  -  $273,44 \pm 33,25$   $\mu$ ,  $255,56 \pm 35,94$   $\mu$  -  $270,47 \pm 28,34$   $\mu$  olarak tespit edildi. Mikroperimetrik incelemede test skoru ve retinal duyarlılık değerleri hasta-kontrol gruplarında sırasıyla;  $504,44 \pm 85,22$  -  $510,94 \pm 95,02$  ve  $12,4 \pm 2,14$  dB -  $12,75 \pm 2,38$  dB olarak bulundu.

**Sonuçlar:** Verilerin analizi sonucunda hasta grubunda kontrol grubuna göre; görme alanı testinde sensitivitede, alt kadran hariç tüm retina sinir lifi kadranlarında ve maküler kalınlık ölçümlerinde merkez ve merkez halka hariç tüm parafoveal kadranlarda ve total maküler kalınlıkta istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Mikroperimetrik inceleme sonucunda ise test skoru, retinal duyarlılık ve fiksasyon paterninde kontrol grubuna göre anlamlı fark olmadığı saptandı. Hasta grubu içerisinde yaş, kullanım süresi ve toplam doz ile görme alanı testinde sensitivite ve mikroperimetride retinal duyarlılık, test skoru düşüklüğü arasında korelasyon tespit edilirken maküler kalınlık, retina sinir lifi kalınlığı arasında korelasyon saptanmadı. Sonuç olarak fonksiyonel testlerin ve retinal görüntü sistemlerinin kombinasyonu ile retinal hastalıkların patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması sağlanacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Hidroksiklorokin retinopatisi, mikroperimetri, optik koherens tomografi.



## ABSTRACT

### Optical Coherence Tomography and Microperimetric Changes in Patients Using Hydroxychloroquine

**Purpose:** To evaluate early determination performance of retinal damage in patients who use hydroxychloroquine (HQ) with retinal nerve fiber layer thickness, macular thickness and microperimetric measurements.

**Materials and Methods:** This study was performed in Çukurova University (Adana, Turkey) Ophthalmology Department. Thirty-five women who use hydroxychloroquine and consulted by Rheumatology Department included to this study and compared with 35 healthy women (control group). After a detailed ophthalmic examination, 10-2 static threshold computerized visual field test, retinal nerve fiber layer thickness, macular thickness and SLO-OCT microperimetry measurements were performed to both groups. The collected data analyzed to determine the risk factors and correlations between two groups.

**Results:** Mean age was  $42.6 \pm 11.26$  years in HQ group and  $39.57 \pm 8.55$  years in control group. Mean HQ usage was  $36.14 \pm 34.9$  months and the cumulative dose was  $336,69 \pm 243,37$  g. MD and PSD values were  $2,55 \pm 1,48$ - $1,94 \pm 0,9$  in HQ and  $1.88 \pm 0.7$  to  $1.68 \pm 0.52$  in control group. The mean retinal nerve fiber layer thickness values in superior, inferior, nasal, temporal quadrants were  $120,74 \pm 14,88 \mu$ ,  $130,77 \pm 16,29 \mu$ ,  $128,67 \pm 16,95 \mu$ ,  $131,83 \pm 18,14 \mu$  in HQ and  $75,51 \pm 14,13 \mu$ ,  $81,94 \pm 14,45 \mu$ ,  $72,4 \pm 11,93 \mu$ ,  $78,4 \pm 12,85 \mu$  in control group. Mean macular thickness values in central, central ring, superior, inferior, nasal, temporal quadrants were  $124,84 \pm 66,68 \mu$ ,  $129,09 \pm 61,93 \mu$ ,  $172,2 \pm 58,95 \mu$ ,  $182,9 \pm 44,52 \mu$ ,  $278,67 \pm 28,54 \mu$ ,  $285,5 \pm 36,75 \mu$ ,  $276,94 \pm 36,48 \mu$ ,  $288,27 \pm 35,22 \mu$  in HQ and  $261,54 \pm 47,66 \mu$ ,  $276,89 \pm 36,49 \mu$ ,  $242,66 \pm 55,81 \mu$ ,  $273,44 \pm 33,25 \mu$ ,  $255,56 \pm 35,94 \mu$ ,  $270,47 \pm 28,34 \mu$  in control group. Mean values of retinal sensitivity and microperimetric test score were  $504,44 \pm 85,22 / 12,4 \pm 2,14$  dB in HQ,  $510,94 \pm 95,02 / 12,75 \pm 2,38$  dB in control group.

**Conclusion:** There were statistically significant difference between HQ and control groups in visual field test, all quadrants of retinal nerve fiber layer thickness except inferior quadrant, all parafoveal quadrants of macular thickness except central-central ring quadrants and total macular thickness measurements. There were no statistically significant difference between two groups in microperimetric test score, retinal sensitivity values and fixation pattern measurements. There was a correlation in HQ group between age, usage time, total dosage, visual field test sensitivity, microperimetric retinal sensitivity and test score values. No correlation found between macular thickness, retinal nerve fiber layer thickness values. Consequently the combination of the functional measurements with the other retinal imaging measurements will help to understand the further investigations of retinal pathophysiology.

**Keywords:** hydroxychloroquine retinopathy, microperimetry, optical coherence.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hidroksiklorokin ve klorokin özellikle son 50 yıldır romatoid artrit (RA), diskoid lupus eritematozus (DLE), sistemik lupus eritematozus (SLE) ve diğer otoimmün hastalıkların tedavisinde romatoloji ve dermatoloji kliniklerinde yaygın olarak kullanılan antimalaryal ilaçlardır. Penisilamin, altın, levamizol ve sistemik steroidlerden daha az toksik etkiye sahip olması, daha iyi tolere edilmesi ve diğer immünmodülatör ilaçlara göre de daha az yan etkiye sahip olması nedeniyle tercih edilmektedir.<sup>1,9</sup> Antimalaryal ilaçlar zayıf antiinflamatuvar ve immünmodülatuar ajanlardır ve bu ajanlar yavaş salınımlı antiromatizmal ilaçlar grubuna dahil edilirler (Slow Acting Antirheumatismal Drugs: SAARDs).<sup>8</sup>

Antimalaryal ilaçlar olan klorokin ve hidroksiklorokin melanotropik olup, retina pigment epiteli (RPE), iris/siliyer cisim gibi melaninden zengin dokularda birikir. Bu iki antimalaryal ilacın en yaygın görülen hasarı maküler alanda granüler pigmentasyondur. Genellikle oval bir depigmentasyon bandının bir pigmentasyon halkası ile çevrenmesi ile oluşan “öküz gözü makülopati” görünümü ile sonuçlanır. Bilateral, tersinmez retinal hasar, görmede bozulma ve santral skotom ile birlikte olabilir. Bazı hastalarda görme alanında kayıp olmasına rağmen fundusta görülebilen lezyon yoktur. Erken evre değişiklikler ilacın kesilmesi ile kaybolabilirken, daha ileri evredeki değişiklikler ilaç kesilse bile geri dönüşümsüz olabilir. Retina üzerine toksik etkisi olan antimalaryal ilaçların retinadaki olumsuz fonksiyonel etkilerinin saptanması önemlidir. Bu nedenle bu hastalarda ilaç kullanımının geri dönüşümsüz bulgusu olan öküz gözü makülopati ortaya çıkmadan erken toksik dönemde hastalar tespit edilerek ilaç alımı sonlandırılmalıdır. Bu nedenle ilaç kullanımı sırasında hastaların düzenli olarak göz hekimlerince değerlendirilmesi ve takip için gerekli tetkiklerin yapılması gerekmektedir.

Günümüzde bu tetkiklerin başında statik görme alanı testleri gelmekte ancak yeni teknolojik gelişmelerin olması ile daha erken tanı imkanları araştırılmaya başlanmıştır. Modern teknolojik gelişmeler sonucu Optik Koherens Tomografinin (OKT) gelişimi ile retina sinir lifi kalınlığı, retina kalınlık ölçümü, mikroperimetrimin ortaya çıkışı ile de retinal duyarlılık ve fiksasyon analizi yapılabilir olmuştur. Ayrıca anatomik ve fonksiyonel maküla analizi ile hücresel düzeyde inceleme olanağı

sağlanmıştır. OKT ile birlikte fundus otofloresans, multifokal elektroretinogram tetkikleri erken dđnem retinal toksisitenin tespiti için önerilen ileri tetkiklerdir.<sup>50</sup>

Vaka kontrol çalışması şeklinde olan bu çalışmada daha önce hidrosiklorokin kullanmayan hastalar ile bu ilaçları en az bir yıl kullanan hastalarda retina sinir lifi kalınlığı, maküler kalınlık, mikroperimetri lmleri SLO-OCT (OPKO/OTI Instrumentation, 2006, Miami, Fla, USA) ile ölçülerek karşılaştırıldı. Retinaya toksik olan bu ilacın; erken retinal hasarının belirlenmesindeki etkinlikleri değerlendirildi.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Maküla

Maküla topografik olarak fovea, foveola, parafovea ve perifova olarak 4 kısımdan oluşur (Şekil 1). Klinik olarak temporal vasküler arkadlar arasındaki alan olarak bilinir. Histolojik olarak bir veya daha fazla ganliyon hücre tabakası, daha pigmente ve uzun retina pigment epitel hücresi ile ksantofil pigmenti içerir.<sup>89</sup>

#### 2.1.1. Fovea

Fovea, santral retinanın iç, yani vitreusa bakan yüzünde hafif bir çöküklük veya ekskavasyondur. Optik sinir başı merkezinin 4,0 mm temporalinde ve 0,8 mm aşağısında yaklaşık 1,5 mm çaplı alandır (Şekil 1). Derinliği kişiden kişiye değişmekle birlikte, ortalama 0,25 mm'dir. Foveada ikinci ve üçüncü nöronların kenara doğru itilmesine bağlı olarak 22° derecelik bir çukurluk oluşur. Sinir lifleri, ganglion hücreleri ve iç pleksiform tabakalarını içermez. Foveanın santral 0,57 mm çaplı bölgesi ise fotoreseptör olarak sadece konileri içerir.<sup>89</sup>

#### 2.1.2. Foveola

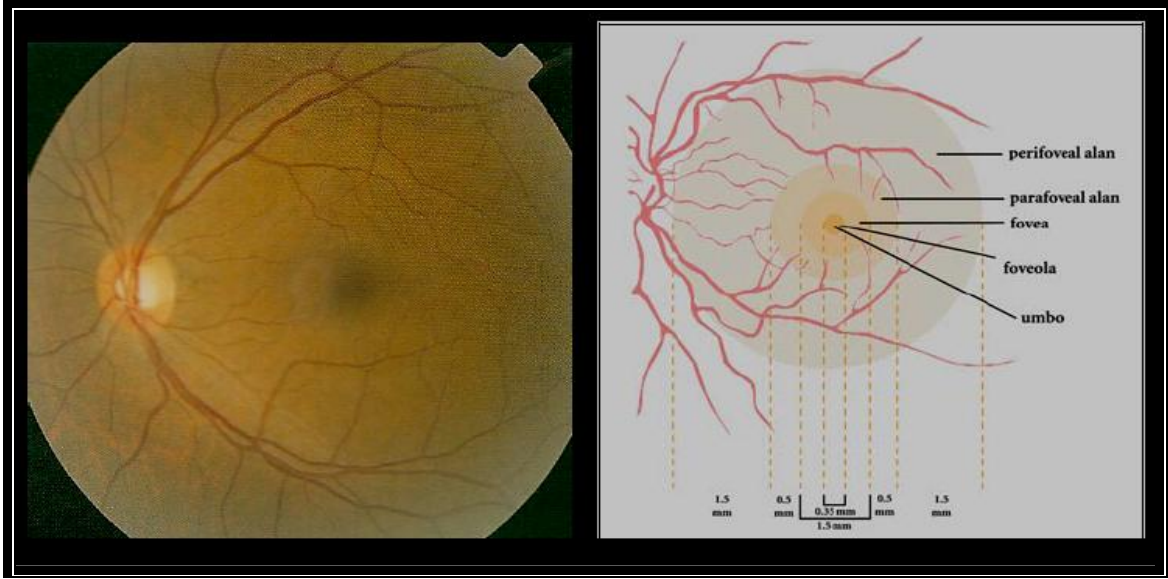
Foveola 350 mikron çaplı ve 150 mikron kalınlığında, yalnız konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur (Şekil 1). Merkezinde çapı yaklaşık 150- 200 mikron olan ve en keskin görmeyi sağlayan umbo yer alır (Şekil 1). Fovealoda birinci ve ikinci nöronlar kenara itildiğinden dış pleksiform tabakadaki lifler, iç nükleer tabakayı oluşturan hücrelerin uzantıları ile sinaps yapmadan önce iç limitan membrana paralel seyrederekler.<sup>89</sup>

#### 2.1.3. Parafovea

Foveayı çevreleyen 0,5 mm genişliğindeki bölgedir (Şekil 1). İç retina tabakasında özellikle iç nükleer ve ganglion hücre tabakasında belirgin hücre artışı ile karakterizedir. Retinanın bu bölgesinde tabakalar düzenlidir. 4-6 tabaka ganglion hücresi, 7-11 tabaka bipolar hücre içerir. Hücreler bu bölgenin periferinde sayı bakımından azalma gösterir. Her 100 mikronda yaklaşık 100 koni ve komşu koniler arasındaki boşlukta ise bir tek basil bulunur.<sup>89</sup>

#### 2.1.4. Perifovea

Perifovea 1,5 mm genişliğindedir ve dış sınırı fovea merkezinden 2,75 mm uzaktadır (Şekil 1). Çok sayıda ganglion hücre tabakası ile 6 bipolar hücre tabakası içerir. Burada her 100 mikronda ortalama 12 koni ve komşu koniler arasında iki rod hücresi bulunur.<sup>89</sup>



Şekil 1. Makülanın topografik anatomisi<sup>86</sup>

#### 2.2. Retina Sinir Lifi Tabakası (RSLT)

Retina sinir lifi tabakası, retinanın en iç tabakasını oluşturur ve yaklaşık 1-1,2 milyon retina ganglion hücre aksonlarıyla beraber astrositler, retinal damarlar ve Müller hücrelerinin uzantıları tarafından meydana getirilir. Astrositler aksonların beslenmesini sağlarlar.

Retinanın üst ve alt yarısındaki lifler, horizontal orta hattı geçmezler ve birbirlerinden yatay bir hatla ayrılırlar. Maküladan gelen lifler horizontal yerleşim gösterirler ve optik sinire temporal taraftan giren papillomaküler demeti oluştururlar. Disk temporalinde papillomaküler demet periferinde kalan lifler ise demet üzerinden ark yaparak diske ulaştıkları için arkuat lifler olarak bilinirler. Diskin nazalinden gelen lifler ise yelpaze şeklinde direkt olarak optik diske ulaşırlar.<sup>48</sup>

Optik sinir başının üç tabakası mevcuttur.

a- **Yüzeyel tabaka:** Astrositlerce desteklenir ve oftalmoskopta rahatça gözlenir.

b- **Prelaminer tabaka:** Retina düzleminde posterioara doğru açı yapmış olan retina sinir liflerinden oluşur ve ancak santral çanak içinde gözlemlenebilir.

c- **Laminer tabaka:** Lamina kribrosa ve içinden geçen sinir lifleri demetlerinden oluşur.

Optik diskte, retina gangliyon hücre aksonları 1-4 mm<sup>2</sup>'lik bir skleral açıklıktan gözü terkederler. Bu açıklık skleral kanal adını alır ve optik diskin kenarını meydana getirir. Ortalama çapı 1,75 mm olup oval şekillidir. Skleral kanalda 1,2 milyon sinir lifi gözü terkeder. Skleral kanal çapı optik disk çapı ile olduğu kadar gözün büyüklüğü ile de ilişkilidir. Hipermetropide olduğu gibi skleral kanalı küçük olan gözlerde optik disk çapı küçük, miyopide olduğu gibi büyük olanlarda ise disk çapı da büyüktür. Lamina kribrosa; skleral kanal boyunca uzanan bir dizi kollajen bağ dokusu plağından oluşmuş yapıdır ve içinde 200-400 yerinden "por" adı verilen açıklıklarla perfore olmuş durumdadır. Bu deliklerden retina sinir lifleri demetleri geçer. Büyük delikler zayıf bir bağ dokusu desteğine sahip olup, bu deliklerden glokomatöz hasara en duyarlı olan geniş sinir lifleri geçmekte ve ileri derecede hasar olduğunda bu delikler yarık şeklinde görülmektedir.

Optik çanak, optik sinir başının tam ortasında yer alan nöral disk dokusunun bulunmadığı, soluk renkli bir çöküntüdür. Çanağın boyutları optik diskin büyüklüğüyle ilişkilidir. Çukur kısmın dışında kalan bölge ise nöroretinal rim olup, rim alanı disk çapından bağımsız olarak tüm normal gözlerde sabittir. Geniş fizyolojik çukurluk, skleral kanal büyüklüğü ile içinden geçen sinir lifi sayısı arasındaki uyumsuzluğun bir sonucudur. Bu çukurluğun çapı, genellikle çukur çapının disk çapına oranı (c/d) şeklinde belirtilir ve normal olarak 0.3 veya daha küçük olup, normal insanların sadece % 2 sinde 0.7'nin üzerindedir. Bu oranın artması glokomatöz hasarın göstergesidir.<sup>46</sup>

Periferik retinada bulunan gangliyon hücrelerinin aksonları sinir lifi tabakasının derin katlarında ve disk rimine yakın bulunurken, optik diske yakın gangliyon hücrelerinin aksonları ise tabakanın yüzeyel katlarında ve santrale yakın seyrederek.

Sinir lifi tabakası peripapiller bölgede kalın iken, perifere gidildikçe incelik. Peripapiller bölgede RSLT kalınlığı "çift hörgüç" paterni gösterir. İki hörgücü kalın alt ve üst kadranlar, aradaki çukurlukları ise ince nazal ve temporal kadranlar

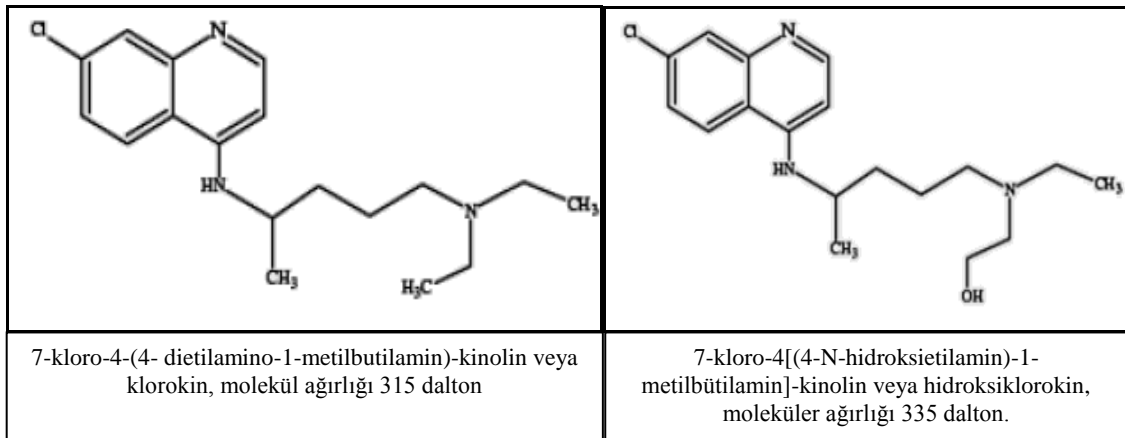
oluşturmaktadır. RSLT kalınlığının, optik diskten uzaklaştıkça incelendiği, üst ve alt bölgelerde en kalın, temporal ve nazal bölgelerde ise ince olduğu, foveada ise gangliyon hücreleri ve iç pleksiform tabakanın bulunmadığı gösterilmiştir.<sup>33,68</sup> Özdek ve ark.yaptıkları çalışmada yaşla birlikte RSLT'nin incelendiğini ve yılda ortalama 5600 sinir lifi kaybı (% 0,31) olduğunu göstermişlerdir.<sup>45</sup>

### 2.3. Antimalaryal İlaçlar ve Oküler Toksisiteleri

1950 yılından beri SLE, RA, Sjögren sendromu ve diğer bağ dokusu hastalıklarının tedavisinde antimalaryal ajan olan klorokin ve hidroksiklorokin kullanılmaktadır.<sup>1</sup> Ve günümüzde hidroksiklorokin klorokinden daha az toksik olduğundan daha yaygın olarak kullanılmaktadır.<sup>1</sup> Antimalaryal ilaçların gastrointestinal rahatsızlık, ciltte döküntü ve baş ağrısı gibi sistemik yan etkileri yaygın olmakla birlikte en ciddi yan etkileri kalıcı görme kaybı ile birlikte olan retinopatidir. Bunun için antimalaryal ilaçların oküler toksik etkilerinin insidansının, patogenezinin, risk faktörlerinin, klinik özelliklerinin ve takip protokolünün bilinmesi oldukça önemlidir.

Klorokin ve hidroksiklorokin 4-aminokinolin türevi antimalaryal ilaçlardır.<sup>1</sup>

Hidroksiklorokinin klorokinin yan zincirinin ucuna eklenmiş tek bir hidroksil grubu ile farklılık gösterir. Klorokin ve hidroksiklorokinin moleküler yapısı Şekil 2'de görülmektedir. Hidroksi grubu hidroksiklorokinin kan-retina bariyerini geçmesini sınırlandırır ve bu hidroksiklorokinin oküler toksisitesinin az olmasını açıklayabilir.<sup>1</sup>



Şekil 2. Klorokin ve Hidroksiklorokinin moleküler yapısı

### **2.3.1. Antimalaryal İlaçların Oküler Yan Etkileri**

Antimalaryal ilaçların oküler yan etkileri ilk kez 1957 yılında Cambiaggi tarafından SLE tedavisi için klorokin kullanan bir hastada tanımlanmıştır.<sup>2</sup> Antimalaryal ilaçların en ciddi yan etkisi retinopati olduğu için yapılan çalışmalar ve takipler daha çok bu yan etkinin tespiti üzerinde yoğunlaşmıştır. Keratopati, siliyer cisim tutulumu, lens opasiteleri gibi diğer yan etkileri daha yaygın olmasına rağmen zararsızdır.<sup>3</sup>

İnsan ve hayvan deneylerinde histolojik olarak lizozomal fosfolipazların inhibisyonu ve protein sentez inhibisyonu sonucunda retina ganglion hücre kaybı, fotoreseptör hücre kaybı ve retina pigment hücre hasarını içeren tüm retinal katlarda toksisiteye bağlı hasar gösterilmiştir.<sup>13,55,56,88</sup>

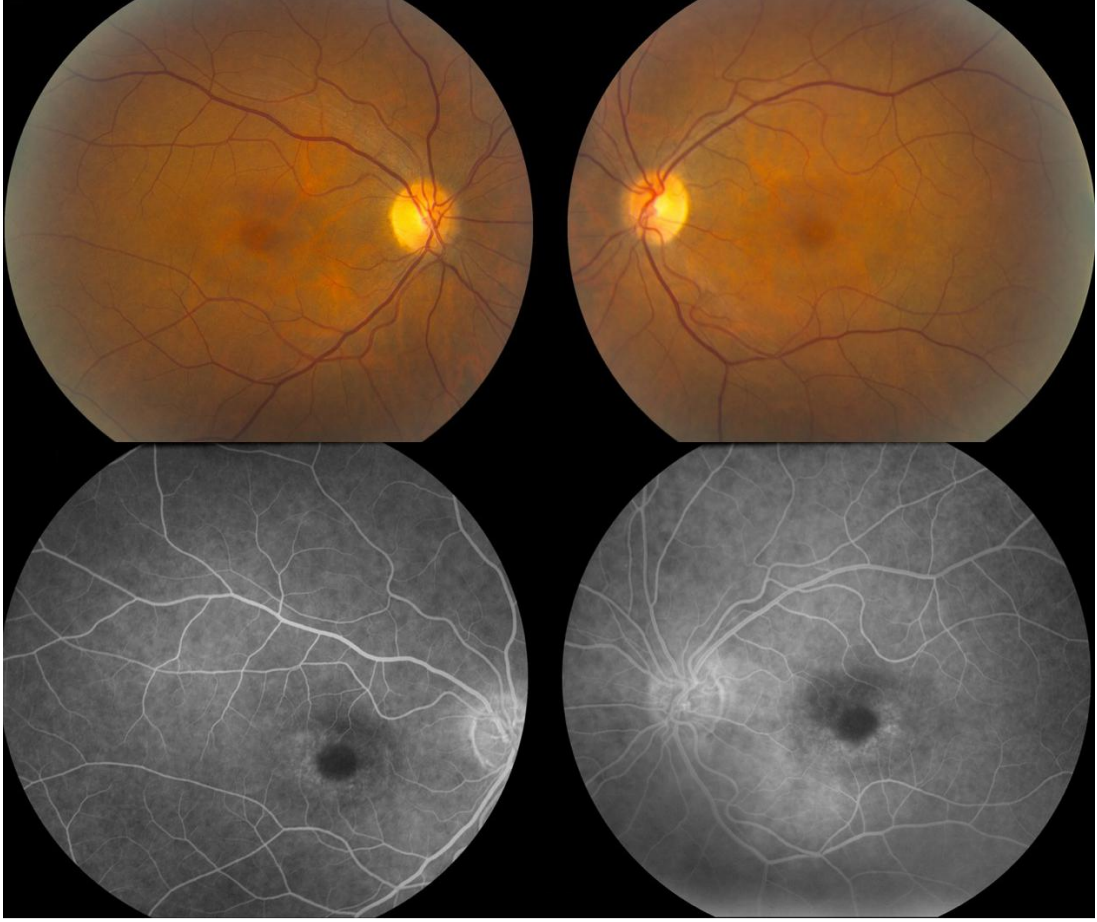
#### **2.3.1.1. Retinopati**

Antimalaryal ilaçlara bağlı retinal toksisite; premakülopati, gerçek makülopati ve terminal dönem makülopati olarak sınıflandırılır.<sup>9</sup>

Premakülopati, görme keskinliğinde azalma olmaksızın makülada birkaç pigmenter beneklenme içerir. Görme alanında başlangıçta parafoveal 10 derecede kırmızı veya beyaz objeler ile kayıp görülür. Genellikle görme ilacın kesilmesi ile geri dönüşümlüdür.

Gerçek retinopati ise daha belirgin pigmenter değişimler ile karakterizedir. Maküladaki granüler pigmenter değişim öküç gözü makülopati ile birlikte olabilir. Öküç gözü makülopati, makülada hiperpigmentasyon, bunun etrafında konsantrik depigmentasyon ve en dışta hiperpigmente alan ile karakterizedir. (Şekil 3)





Şekil 3. Öküz gözü makülopati fundus fotoğrafı ve floresein anjiografi örneği<sup>100</sup>

Terminal dönem ağır retina hasarında arteriollerde yaygın atenüasyon ve segmental daralma ile birlikte optik disk solukluğu görülür. Retinada granüler değişimler ve periferde belirgin koroidal patern görülebilir. Eşik üstü uyararlarda skotomlar belirgindir ve görme keskinliği azalmıştır. Değişimler sıklıkla kalıcıdır ve ilaç tedavisi sonlandırıldığında dahi ilerleyebilir.<sup>10</sup>

Klorokin ve hidroklorokine bağlı retinopatinin erken tanımlamaları, morfolojik değişimler temel alınarak yapılmıştır. Yakın zamanda bu tanıma fonksiyonel değişimler de eklenmiştir. Easterbrook<sup>4</sup> antimalaryal makülopatiyi iki ayrı görme alanı testinde bilateral kalıcı görme alanı anomalisinin gösterilmesi şeklinde tarif etmiştir. Berstein'in<sup>9</sup> antimalaryal makülopati tanımı ise dokuz aydan uzun süre tedavi alan hastalarda eşik üstü beyaz uyararı ile kalıcı santral, parasantral görme alanı kaybının gösterilmesi şeklindedir.<sup>6</sup>

### 2.3.1.2. Retinopati İnsidansı

Genel olarak klorokin kullanımının hidroksiklorokin kullanılmasına göre artmış retinopati riski ile birlikte olduğu kabul edilir. Klorokin retinopati insidansı % 7,4 olarak bildirilmiştir<sup>5</sup>. Günümüzde genel popülasyonda rapor edilen hidroksiklorokin retinopati insidansının çok düşük (~% 1) olduğu kabul edilmekle birlikte hidroksiklorokin retinopatisinin gerçek insidansı tartışmalıdır.<sup>5</sup> 1960 ile 2005 yılları arasında toplam 47 gerçek retinopati olgusu rapor edilmiştir.<sup>85</sup> Retinopatinin tanımı ve tesbiti için kullanılan yöntemle bağlı olarak hidroksiklorokin retinopatisi insidansı % 1 ile % 40 arasında bildirilmiştir.<sup>6,85</sup> Mackenzie<sup>7</sup> geniş popülasyon temelli çalışmasında 6,5mg/kg daha az hidroksiklorokin alanlarda retinopati riski olmadığını rapor etmiştir. Mantyarvi<sup>8</sup> 63 hastanın sadece bir tanesinde (% 1,6) hidroksiklorokin retinopatisi tarif etmiştir. Berstein<sup>9</sup> 10 yıldan az sürede 6,5 mg/kg dan az hidroksiklorokin tedavisi almakta olan ve herhangi bir böbrek hastalığı olmayanların retinopati gelişimi açısından güvende olduğunu savunmuştur. Wolf ve Marmor<sup>76</sup> ilk 5 yıl içinde toksisite prevalansını yaklaşık 1/1000 olarak ve 5-7 yıl sonrasında hızla artarak yaklaşık 1/100 'e yükseldiğini bildirmiştir.

### 2.3.1.3. Risk Faktörleri

Antimalaryal ilaç retinopatisi kendi içerisinde tartışmalı olsada şu parametrelere bağlıdır:

- a) Günlük ve kümülatif doz
- b) Tedavinin süresi
- c) Birlikte olan renal ve karaciğer hastalığı
- d) Hastanın yaşı
- e) Birlikte olan retinal hastalık sayılabilir.

Amerikan Göz Akademisi retinopati gelişim risklerini düşük ve yüksek olarak tarif etmiştir (Tablo 1).<sup>11,50</sup>

**Tablo 1. Retinopati Gelişmesinde Düşük ve Yüksek Risk Kriterleri**

Kriter	Düşük risk	Yüksek risk
Doz	<6,5 mg/kg HCQ	>6,5 mg/kg HCQ
	<3mg/kg CQ	>3mg/kg CQ
Kullanım süresi (yıl)	<5	>5
Vücut yapısı	Non obez	Obez
Renal /Karaciğer hastalığı	Yok	Var
Birlikte olan retinal hastalık	Yok	Var
Yaş (yıl)	<60	>60

### 2.3.1.3.1. Günlük Doz ve Kümülatif Doz

Antimalaryal ilaçlara bağlı retinopati gelişiminde günlük dozun çok önemli bir faktör olduğuna inanılmaktadır.<sup>8</sup> Optimal dozun hesaplanmasında yağsız (ideal) vücut ağırlığının hesaplanması oldukça önemlidir. Çünkü çok az miktarda ilaç yağ, beyin ve kemik dokusunda birikmektedir.<sup>8</sup> Bu yüzden eğer hastada gerçek ağırlığına göre doz ayarlaması yapılırsa obesite bir risk faktörü teşkil eder.<sup>11</sup> Genel olarak günlük dozun 6,5 mg/kg (400 mg/gün) ve kümülatif dozun 1000 gr altında olması hidrosiklorokin retinopatisi gelişim riskinin düşük olduğu görülür.<sup>12,50,76</sup> Amerikan Göz Akademisi 6,5 mg/kg/gün'den az dozda ilaç kullanımını önermektedir.<sup>11,50</sup>

### 2.3.1.3.2. Tedavi Süresi ve Böbrek/Karaciğer Fonksiyonları

Böbrek/karaciğer fonksiyonları, toksisite gelişimi ile ilişkili faktörlerdendir ve dozdan daha az önemli risk faktörleridir. Karaciğer ve renal yetmezliği olan hastalarda artmış ilaç retansiyonu nedeni ile retinopati gelişme riski artabilir.<sup>9</sup> Wolfe ve Marmor<sup>76</sup> tedavi süresinin kümülatif doza bağlı riski artırdığını ancak böbrek ve karaciğer hastalığının riski artırdığına dair bir vakanın bildirilmediğini dolayısıyla riskin teorik olarak kabul edilebileceğini bildirmiştir.

### 2.3.1.3.3. Yaş/Eş Zamanlı Retinal Hastalık

Yaşlı hastalar azalmış ilaç klerensi ve artmış birikimden dolayı klorokin ve hidrosiklorokin toksisitesine daha duyarlıdır.<sup>14</sup> Johnson ve Vine<sup>15</sup> 47 hastalık serilerinde (ortalama yaş 28-84) 60 yaşın altında hiçbir hastada hidrosiklorokin retinopatisi gözlemezken 60 yaşın üstünde 13 hastada saptamıştır. Eşzamanlı retinal hastalığı olan hastalar yüksek riskli gibi görünmekte ise de hangi retina hastalıklarının daha önemli olduğu bilinmemektedir.<sup>11</sup> Wolfe, Marmor<sup>76</sup> ve Bergholz<sup>77</sup> yaşın birincil

risk faktörü olmadığını ve tedavi süresi-kümülatif doz ile ilişkili olarak ileri yaşta toksisitenin arttığını bildirmiştir.

#### **2.3.1.4. Klinik Bulgular ve Prognoz**

Bütün hastalarda görme alanı defekti, retinopatinin ilk bulgusudur.<sup>11</sup> Görme alanı defekti retinal hasarın derecesi ile koreledir. Görme alanı defekti parasantral skotom olarak başlayarak birleşir ve perisantral halka şeklini alır. Daha sonra santral skotom şekline ilerleyerek görme keskinliğinde anlamlı derecede azalmaya yol açar. İleri derecede retinopati mevcudiyetinde periferik görme alanı defekti de görülür.

Ciddi retinopatisi olan hastalar anormal görme alanı kaybı ve belirgin fundus bulguları olmasına rağmen asemptomatik olabilir. Fakat çoğu hasta okumada güçlük, kamaşma, görmeye bulanıklık, ışık çakmaları ve metamorfopsiden yakını ve bu hastalarda göz dibinde öküzlük göz makülopatisi mevcuttur.<sup>73</sup> Renkli görme, erken antimalaryal retinopatide etkilenmezken ileri maküler hasar mevcut olduğunda bozulur.<sup>16,73</sup>

Görme prognozu antimalaryal ilaçların retinopati toksisitesinin şiddeti ile ilişkili olabilir. Premakülopatisi geri dönüşümlü olmasına rağmen gerçek retinopati ilaçların kesilmesinden sonra devam edebilir. Bu yüzden ilaç kullanımı sonlandırılan hastalar retinopati gelişme riski göz önünde bulundurularak takip edilmelidir.<sup>17,18</sup>

#### **2.3.1.5. Erken Antimalaryal Retina Toksisitesinin Tanısı**

Antimalaryal ilaçlara bağlı retina toksisitesinin 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;

- a) Oftalmolojik değerlendirme
- b) Görme alanı testi
- c) Renkli görme değerlendirilmesi
- d) Fundus floresan anjiyografi ve fundus fotoğrafları
- e) Fundus otofloresans
- f) Optik Koherens Tomografi (OKT)
- g) Elektrofizyolojik testler ve multifokal ERG

### **2.3.1.5.1. Oftalmolojik Değerlendirme**

Tashihli görme keskinliği ölçümü yapılmalıdır.<sup>11</sup> Retinanın periferini ve vasküler yapıyı da içeren dikkatli bir fundus muayenesi erken makülopatinin tespit edilmesi için önemlidir.<sup>11</sup> Özellikle erken fundus değişimleri nonspesifik olduğundan kalıcı hasar oluşmadan tespit edilemeyebilir.<sup>5,20</sup>

### **2.3.1.5.2. Görme Alanı Testi**

Altın standart olmasada Görme alanı testi antimalaryal ilaçların retina toksisitesinin saptanmasında günümüzde yaygın olarak kullanılan ve önerilen en önemli testtir. Buna rağmen, erken olgularda toksisitenin tesbit edilmesi zor olabilir. Fundoskopik değişimlerden önce paramaküler fonksiyon kaybı görüldüğü için görme alanı testi antimalaryal ilaçların toksik etkilerinin ortaya çıkarılmasında oldukça önemlidir. Amsler grid ve Standart beyaz statik 10-2 görme alanı testi en sık kullanılan iki yöntemdir. Amsler grid testinin avantajı tekrarlanabilir, hızlı, kolay, ucuz ve koopere hastaların kendi kendilerine uygulayabilmesidir.<sup>5</sup> Eşik Amsler grid testinin standart amsler grid testine göre daha duyarlı olduğu bildirilmiştir.<sup>38</sup> Bazı araştırmacılar standart otomatik bilgisayarlı statik 10- 2 görme alanı testini pahalı ve zaman alıcı olarak bulmaktadırlar ancak pozitif Amsler grid testinin doğrulanmasında kullanılması gerektiğini savunmaktadır.<sup>19</sup> Ancak güncel çalışmalarda ve rehberlerde başlıca önerilen takip yöntemi standart 10-2 beyaz statik görme alanıdır ve Amsler grid artık önerilmemektedir.<sup>72,50</sup> Statik 10-2 görme alanı güncel rehberlerde takip için önerilen subjektif testlerin başında gelmektedir.<sup>50</sup>

Başlangıçta YBMD'nun takibi için dizayn edilmiş olan ve ortam opasitelerinden etkilenmeyen hiperakut perimetri makuler bölgedeki fotoreseptör alanındaki küçük defektleri standart otomatik perimetrelere göre daha erken tespit edebileceği ile ilgili çalışmalar mevcuttur.<sup>72</sup> Yine glokomatöz erken fonksiyonel kaybı tespit etmek amaçlı kullanılan frekans-çiftleme perimetrisinin standart otomatik perimetrelere göre daha hassas olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur.<sup>83</sup>

Standart otomatik perimetride karakteristik olarak parasantal skotom başlangıç bulgusu olsada erken dönemde genel depresyon ve zayıf depresyon noktaları görülebilir. En sık etkilenen bölge inferortemporal bölgedir.<sup>72</sup>

### **2.3.1.5.3. Renkli Görme Testi**

İshihara gibi renkli görme testleri erken retinopatide başlıca renkli görme defektinin tesbitinden çok skotomun tanınmasında kullanılır.<sup>3</sup> Özellikle görme alanı güvenilir olmayan dikkati kötü hastalarda santral görme alanına ek test olarak kullanılabilir.<sup>5</sup> İleri makülopatilerde antimalaryal ilaçlar mavi-sarı tritan aksı kırmızı-yeşil'den daha çok etkiler. Bu yüzden Farnsworth Panel D- 15 testi faydalı olabilir.<sup>11</sup> Erkek hastalarda toksik retinopati ile karışmaması için konjenital renk körlüğü bazal ölçüm yapılarak dışlanmalıdır.<sup>11</sup> Güncel takip rehberlerinde takip amaçlı kullanılması önerilmemektedir.<sup>50</sup>

### **2.3.1.5.4. Floresein Anjiografi ve Fundus Fotoğrafi**

Floresein anjiografi, semptomlar gelişmeden önce fundus değişimlerini göstermez ve öküz gözü makülopatinin tesbit edilmesi için gerekli değildir.<sup>11</sup> Floresein anjiografi göze çarpan maküler tutulumun ve belirgin pigmenter değişimin açığa çıkarılması için kullanılabilir. Skotom oluşumu, görme kaybı veya maküler beneklenme oluşumundan sonra floresein anjiografi ile anomaliler saptanabilir.<sup>21</sup> Bunun için erken retinopatinin tesbitinde floresein anjiografi az rol oynamaktadır. Ancak görme alanı testinde zorlanan hastalarda ve diğer makülopati yapan nedenlerin dışlanmasında (örn: yaşa bağlı maküla dejeneransı) yararlı olabilir.<sup>5</sup> Ancak renkli fundus resimleri takipte karşılaştırma için yararlıdır.<sup>11</sup>

### **2.3.1.5.5. Fundus Otofloresans**

Fundus otofloresan (FAF) görüntüleme yeni bir yöntem olup retina hastalıklarında erken RPE değişiminin tesbit edilmesinde kullanılmaktadır. Bu yeni yöntemde RPE' nin metabolik aktivitesini tesbit etmek için konfokal laser oftalmoskop kullanılır.<sup>96</sup> Toksisiteye bağlı RPE kaybı olan hastalarda hiperfloresans ve parafoveal koyu halka ileri toksisitesi olan hastalarda görülebilmektedir.<sup>40,75</sup> Statik 10-2 görme alanı ile birlikte erken dönem toksisitenin tespitinde önerilmektedir.<sup>50</sup>

### **2.3.1.5.6. 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.<sup>59</sup> Bu teknik sayesinde gerçek zamanlı olarak in situ dokuların 8-15 µm düzeyindeki ayrıntıların görüntülenmesi sağlanabilmektedir.

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.<sup>54,71,74,75,79,88</sup> Yine ileri dönem retinopatide uçan daire (flying saucer) erken dönem retinopatide güve yeniği (moth-eaten) bulguları tarif edilmiştir.<sup>79,88</sup> Anatomik olarak retina sinir lifi kaybı da uzun dönem antimalaryal ilaç kullananlarda gösterilmiştir.<sup>49,82</sup> Ancak ortam opasiteleri, hastanın kooperasyonu ve cihazların farklı çözünürlük kapasitesi, uygun kesit alım güçlüğü OKT ile alınan sonuçları etkilemektedir.<sup>75,88</sup> Spectral veya Fourier Domain OKT ile yeterli çözünürlük elde edilebilmekte ancak Time Domain OKT ile yeterli çözünürlük elde edilememekle birlikte time domain OKT taramada önerilmemektedir.<sup>50,53,54,79,82</sup>

#### **2.3.1.5.7. Elektrofizyolojik Testler ve mfERG**

Elektroretinogram (ERG) ve elektrookülogram (EOG) takiplerde sınırlı rol almaktadır ve takip amaçlı kullanılması uygun değildir.<sup>50</sup> 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.<sup>21</sup> Retinal hasarın saptanmasında ERG'nin gerçekten değerli olabileceğini kanıtlayan veri yoktur. Multifokal ERG antimalaryal ilaç toksisitesinin tesbitinde daha uygun bir değerlendirme yöntemidir.<sup>11,40,42,43,47,50,84</sup> mfERG de genellikle sırasıyla pericentral, foveal ve perifer makula amplitudlerinde belirgin düşüklük görülmektedir.<sup>43,73,80</sup>

EOG, RPE'nin metabolik yapısını yansıtmaktadır. Antimalaryal erken retinopatinin saptanmasında rolü olduğuna inanılsa da maküler değişimler ile EOG arasındaki zayıf korelasyon, romatoid artritli hastalarda düşük EOG değerleri ve EOG sonuçlarının hastalık aktivitesinden etkilenmesinden dolayı EOG'nin tarayıcı test olarak kullanımını sınırlamaktadır.<sup>21,50</sup>

### 2.3.1.6. Antimalaryal Toksisitenin Takibi

Antimalaryal ilaçları kullanan hastaların takip sıklığı için fikir birliği mevcut değildir. Easterbrook<sup>22</sup> 250 mg/gün dozlarında klorokin alan hastaları 6 ayda bir muayene ettiğini bildirmektedir. Ruiz ve Saatci<sup>23</sup> hidroksiklorokin kullanan hastaların bazal görme alanı, renkli görme ve renkli fundus resminden sonra 9- 12 ay aralıklar ile takibini önermektedir. Warner<sup>24</sup> ise ilk beş sene senede bir, daha sonra altı ayda bir oftalmolojik muayene önermektedir. Morsman ve Morand ise hidroksiklorokin kullanan hastalarda takibin gerekli olmadığını savunmuşlardır.<sup>25,26</sup> Blyth ve Lane<sup>27</sup> hidroksiklorokin kullanan hastalar semptomatik olmadığı sürece taramanın gereksiz olduğunu bildirmiştir. İngiltere’de “Royal College of Ophthalmologists” sadece bazal oftalmolojik muayene önermektedir.<sup>28</sup>

Amerikan Göz Akademisi önceki hidroksiklorokin retinopatisi takip rehberini 2011 yılında revize ederek yayınlamıştır.<sup>11,50</sup>

**Tablo 2. Klorokin ve Hidroksiklorokin Tarama Prosedürü<sup>50</sup>**

<b>Zamanlama:</b>	Başlangıç tetkikleri tedavinin ilk yılı içerisinde ve tedavinin 5. yılından sonra yıllık tarama Yüksek riskli hastalarda ilk yıldan itibaren yıllık kontrol
<b>Tavsiye edilen tarama yöntemleri</b>	
1-Oküler muayene	Dilate retinal muayene (tek başına taramada önerilmez)
2-Otomatik görme alanı	10-2 beyaz statik görme alanı
<b>İlave olarak eğer mümkünse aşağıdaki objektif testlerden biri ve birkaçının yapılması önerilir.</b>	
a) SD-OKT	Görme alanından daha erken dönemde toksisiteye bağlı anomaliyi gösterebilir.
b) mfERG	Şüpheli veya kesin olmayan görme alanı kayıplarının değerlendirilmesini sağlar ve görme alanından daha erken dönemde toksisiteyi tespit edebilir.
c) Fundus otofloresans	Retinal patolojik değişikliklerin daha erken tanımlanmasında faydalıdır.

### 2.3.1.7. Toksisitenin Tedavisi

Antimalaryal ilaç toksisitesi tedavisinde ilacın kesilmesinden daha etkili bir tedavi yöntemi yoktur.<sup>11</sup> İlacın kesilmesi kararı altta yatan hastalığı takip eden romatolog veya dermatolog ile birlikte verilmelidir.<sup>85,50</sup> Çünkü ilacın kesilmesi altta yatan hastalığın alevlenmesine yol açabilir. Antimalaryal ilaçların vücuttan yavaş temizlenmesinden dolayı ilacın tam etkinliğinin sonlanması 3-6 ay devam edebilir.<sup>11,50</sup>



Belirgin ökü z gözü makülopati veya santral/parasantral skotom varlığında ilaç derhal kesilmelidir. Bu durumda antimalaryal toksik retinopati zayıf ihtimalle düzelebilir. İlaç sonlandırılmasına rağmen hasta 3 ay sonra tekrar muayene edilmeli ve bulgular stabilleşene kadar yıllık muayene edilmelidir.<sup>11,50</sup>

#### **2.4. Optik Koherens Tomografi**

Optik Koherens Tomografi (OKT), ilk defa Massachusettes Teknoloji Enstitüsü'nden JG Fujimoto tarafından tanımlanmış ve Boston'dan Pualifito ve Schuman aygıtı bir biyomikroskop üzerine takarak, ilk ilkel OKT aygıtının göz hastalıkları alanında kullanıma girmesini sağlamışlardır. OKT tekniği ile ilgili ilk yayın 1991'de "Science" dergisinde yayınlanmıştır.<sup>44</sup>

İlk ticari cihaz 1996'da "Humphrey Zeiss" firması tarafından geliştirilmiştir. 1991 yılının başından itibaren bu teknolojinin süratle gelişmesine paralel olarak, göz hastalıklarında da kullanılır hale gelmesi sonucu, yeni görüntüleme yöntemleri geliştirilmiştir.

Bunlar: Zeiss/Meditec firması tarafından üç jenerasyon OKT (I, II, III), OTI ve Nidek firmasından SLO/OKT, Zeiss/Meditec firmasından ön segment görüntülenmesi (VİSANTE) olup zamanla diğer üretici firmalar tarafından değişik OKT aygıtları geliştirilmiştir.

OKT dokuların kesitsel görüntülenmesinde yüksek çözünürlük sağlayan, noninvaziv ve non-kontakt bir yöntemdir. Görüntülemenin fiziksel temeli çeşitli dokuların ince yapıları arasındaki optik yansıma farklılıklarına dayanmaktadır.

OKT'de kullanılan ve ilk defa Newton'un kullandığı beyaz ışık interferometresi, son yıllarda Michelson tarafından geliştirilen ve gündeme gelen düşük evreli interferometrelerin fiberoptik ve optoelektronik sistemlerde ölçüm aracı olarak kullanılması sonucu çok süratli gelişmelere neden olmuştur.<sup>89</sup>

OKT sisteminin çalışması düşük koherens interferometri olarak bilinen bir optik ölçüm tekniğine dayanır. Koherent ışık terimi lazer ışığı gibi tek dalga boyundaki ışığı tanımlamaktadır. İnterferometreler dokulardan yansıyan ışığın referans aynadan yansıyan ışıkla zamansal farkını ölçerler. Işık kaynağından 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

ayarlanabilen bir referans aynasına, diğ er 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 tek referans ışık sinyali ile interferometrede birleştirilir. Yazılım programı aracılığıyla yansıma gecikmeleri mesafe birimlerine dönüştürülür. Dokuların reflektivitesi ise yansıyan ışığın şiddetini belirler. Böylece ultrasonun A dalgasına benzeyen bir görüntü elde edilir. Dairesel veya düz çizgi şeklinde dokuya gönderilen 128-512 arasında değişen sayıda ölçüm ışığı ile elde edilen A scan çizgiler yan yana getirilerek B scan ultrason görüntüsüne benzer bir kesit görüntüsü elde edilir. OKT’de görüntüler B mod ultrasonda olduğu gibi gri tonlarında elde edilebildiği gibi, maviden kırmızıya gökkuş ağı tonlarında yalancı bir renklendirme yapılarak da verilebilir. Yalancı renklendirme ile doku katmanları uzman tarafından birbirinden daha iyi ayırt edilebilmektedir.<sup>41,58,89</sup>

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 lazerdir. Kısa koherens uzunluğ una sahip diode ışığı, OKT görüntüleme sisteminin ideal longitudinal rezolüsyonunu sağlamaktadır.

OKT, yüksek çözünürlükte retinal kesitler sunan ve bunu retinanın iç mikro yapısındaki biyolojik dokulardan yansıyan ışığın gecikme zamanını ve şiddetini ölçerek gerçekleştiren bir sistemdir.<sup>59</sup> 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.<sup>57</sup>

Ultrason ve radar sistemleri de yansımaya (reflektometriye) dayanan görüntüleme sistemleridir. OKT, ışığı kullandığı için bir üstünlüğe sahiptir. Işığın dalga boyu (~0,001 mm) ses (~0,1 mm) ve radyo dalgalarından (>10 mm) daha kısadır. Bu nedenle uzaysal çözünürlüğü çok daha yüksektir. Ultrasonografik görüntülemeden farklı olarak, ışık hava-doku ara yüzeyini geçebildiği için probun dokuya teması veya immersiyon sıvısı gerekmemektedir.<sup>59</sup>

OKT, insitu olarak dokulardan eksizyon ve patomorfolojik inceleme yapmadan görüntüleme yapabilmesi nedeniyle “optik biyopsi” olarak adlandırılmaktadır.<sup>10</sup>

OKT'nin;

1. Klasik biyopsinin imkansız olduğu göz, koroner arter ve sinir dokularında,
2. Kanser dokularında daha doğru eksizyonel biyopsi yaparak yanlış negatif sonuçları azaltmada,
3. Sinir ve damar anastomozu, stent ve arterektomi gibi invazif işlemlere rehberlik edebileceği düşünülmektedir.<sup>60</sup>

OKT'nin en sık kullanım alanı retinal görüntülemedir. Cihaz, yapısal olarak fundus kamerasının benzeridir. Ancak bir kamera gibi sadece iki boyutlu değil dokunun derinlemesine boyutu hakkında da veri sunmaktadır. Standart kullanımda 30° derecelik görüntüler elde edilmektedir. Makülanın histolojik yapıları ayırt edilebilir şekilde değerlendirilebilir.<sup>59,60</sup>

Sinir lifi yüksek oranda geri yansıtıcı (hiperreflektif) olarak izlenir. İç ve dış pleksiform tabaka (hiperreflektif), iç ve dış nükleer tabakadan (hiporeflektif) daha yüksek bir geri saçılım yapmaktadır. İç ve dış fotoreseptör segmentleri arasındaki sınırdan (IS/OS) elde edilen izole bir saçılım izlenebilmektedir. Dış sınırlayıcı membrana ait yansıma, bazen bu ayrıntının önünde yer almış olarak görülebilir. Retina pigment epiteli ve koryokapiller alan, arka retina bölgesinde yüksek geri saçılıma sahip bir ünite olarak görüntülenir.<sup>59,60</sup>

#### **2.4.1. OKT ile Makula Topoğrafisi ve Makuler Kalınlık Ölçümü**

Üç boyutlu görüntü retinadan ardışık görüntüler alınıp, OKT'nin optik bölümlene yeteneği kullanılarak elde edilebilmektedir. Bir segmentasyon ve sınırlama protokülüyle maküla kalınlığı tomografik olarak haritalandırılır. Retina kalınlığının ölçümünde ilk adım sınır belirlemedir (segmentasyon). Retinanın ön sınırı vitreus olup dış sınır ise değişik firmaların cihazları arasında farklı kabul edilir. Bunlar; retina pigment epiteli (RPE)-koryokapillaris ünitesi, dış limitan membran veya RPE iç sınırıdır. Üretici firmanın cihaz yazılımına göre bunlardan biri dış sınır olarak ele alınır. İç ve dış fotoreseptör segmenti arasındaki sınır (IS/OS) ince ve yüksek oranda geri yansıtıcı olarak posterior retinada bir sınır olarak gözlenir. OKT görüntüsünde, arka ve ön retina sınırları belirlendikten sonra, herhangi bir transvers pozisyondaki retina

kalınlığı ölçülebilir. Fotoreseptörlerin iç ve dış segment arasındaki sınırın (IS/OS) OKT değerlendirmesi birçok retinal patolojinin prognozu hakkında fikir sağlar.<sup>61,62</sup>

Birinci ve ikinci nesil cihazlarda 10-15 µm aksiyel çözünürlük elde edilirken üçüncü nesil cihazlarda (OCT Stratus; Carl Zeiss Meditec, Dublin, Calif. , USA) 8-10µm çözünürlük elde edilebilmektedir. ‘Fourier veya Spectral Domain (SD-OCT)’ teknolojisi, ilk üretilen ‘Time Domain’ cihazlara göre 100 kat daha hızlı ölçüm hızı, aynı anda birden çok derinlemesine ölçüm ve böylece retinanın dış tabakalarının daha detaylı değerlendirilmesi imkanı sunmuştur.<sup>60,61,62</sup>

#### **2.4.2. OKT ile RSLT (RNLF) Kalınlığının Ölçülmesi**

RSLT kalınlık ölçümünde optik diski merkezine alan ve ortalayan, 3,4 mm çapında tarama çemberi kullanılmaktadır. Bunun nedeni toplumda optik disk çapının 0,8 ile 2,8 mm arasında olması (nadiren 3 mm’nin üzerindedir) ve peripapiller atrofi ya da disk-retina sınırındaki pigmentasyonun ölçümleri etkilemesini önlemektir. Yeni versiyon SLO/OKT’de iki tarama protokolü mevcuttur. ‘Fast RNFL Thickness’ protokolünde 3,4 mm çapında çember üzerinde 3 ardışık ölçüm yapılır. Her biri 256 A taramadan oluşan ölçüm 1,92 saniyede tamamlanır. ‘Regular RNFL Thickness’ protokolünde ise her biri 512 A taramadan oluşan 3 ölçüm yapılır ve 3,84 saniye sürer. İki protokol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı için hızlı protokol altın standart olarak kabul edilmiş ve nomogramlar hızlı protokole göre hazırlanmıştır.<sup>81</sup>

RSLT ölçümüyle superior, inferior, nazal ve temporal kadrantların ayrı ayrı kalınlıkları, bununla birlikte tüm optik diskin ortalama kalınlığı kantitatif olarak saptanır ve grafiksel olarak numerik formatta sunulur. Ölçüm esnasında tarama çemberinin santralizasyonu, RSLT kalınlığının doğru tespiti açısından son derece önemlidir. Genel bir kural olarak RSLT kalınlığı, tarama çemberinin optik disk kenarına olan uzaklığıyla ters orantılıdır. OKT’nin RSLT analiz çıktısında, bulunan değerler, sağlıklı popülasyondaki kalınlık varyasyonunu içeren normatif veritabanıyla kıyaslanır ve hastanın yaşına göre normalden ne kadar sapma gösterdiğini renk kodlu grafikler vasıtasıyla sunar. Beyaz ve yeşil bantlar normal, sarı sınırdaki değerleri, kırmızı ise anormal değerleri gösterir. Toplumun % 5’i beyaz, % 90 yeşil, % 4’ü sarı ve % 1’i kırmızı bantta yer alır. Bu veriler 18 ile 86 yaş arası karışık etnik kökenli bireylerden elde edilmiştir.<sup>39,41,57</sup>

### **2.4.3. OKT'nin Avantajları ve Dezavantajları**

Avantajları;

1. OKT ile retina sinir lifi tabakası kalınlığının ölçümü için referans düzlemine gereksinim yoktur ve alınan ölçüm, refraktif durum veya gözün aksiyel uzunluğundan etkilenmez.<sup>37</sup>

2. OKT hızlı ölçüm yapabilen ve yüksek tekrarlanabilirliğe sahip bir görüntüleme yöntemidir.<sup>52</sup>

Dezavantajları:

1. Cihaz aksiyel yöndeki hareketleri düzeltir; ancak transvers hareketi düzeltme yeteneğine sahip değildir.<sup>36</sup>

2. OKT ile görüntü alınırken arka kapsüller ve kortikal katarakt gibi medya opasiteleri kaliteli görüntü alınmasını güçleştirirler ve yine fiksasyon yapamayan hastalarda tarama sonuçları suboptimaldir.<sup>36</sup>

3. OKT ile ölçüm yapılırken dilatasyon gerekebilir ve kullanılabilirliği çalışmalarla desteklenmiş normatif datası yoktur.

### **2.4.4. OKT'nin Duyarlılık ve Özgünlüğü**

OKT'nin yapılan çalışmalarda özgüllüğü % 92-98, duyarlılığı ise % 83-89 arasında bildirilmektedir.<sup>30,32,34,35</sup> Pieroth ve ark. OKT ile fokal defektleri % 65 duyarlılık ve % 81 özgünlük ile gösterebilmişlerdir.<sup>36</sup> Budenz ve ark.'nın çalışmalarında ise seçilen kritere göre duyarlılık % 83-89, özgünlük % 92-100 arasında bulunmuştur.<sup>36</sup>

### **2.4.5. OKT'nin Doğruluk, Çözünürlük ve Tekrarlanabilirliği**

İn vitro olarak insan kadavra gözlerinde yapılan çalışmalar yüksek bir doğruluk oranı göstermiştir. İlk çıkan OKT cihazlarının çözünürlüğü yaklaşık 10-14 µm düzeylerinde iken, yeni nesil OKT cihazlarında çözünürlük 8-10 µm düzeyindedir. Schumann ve ark. OKT ile sinir lifi kalınlığının ölçümünde yüksek tekrarlanabilirlik bildirmişlerdir.<sup>31</sup> Budenz ve ark.'nın çalışmalarında ise normal bireylerde ortalama RSLT kalınlığı için, ölçümler arası değişkenlik 3,5 µm olarak bulunmuştur.<sup>29</sup>

#### **2.4.6. OKT'nin Diğer Kullanım Alanları**

OKT maküla ödemi, maküla deliği, epiretinal membran, yaşa bağlı maküla dejeneresansı, optik sinir başı druzeni, optik disk piti gibi patolojilerin yanı sıra ön segment yapılarının görüntülenmesinde de kullanılmaktadır.

#### **2.5. Mikroperimetri (MP) (Fundus Perimetri)**

Goldmann kinetik perimetri, Humphrey veya Octopus statik perimetri gibi görme alanı ölçümünde kullanılan konvansiyonel yöntemler fiksasyonun foveal ve stabil olduğunu kabul ederek ölçüm yapar. Foveal fiksasyonun bozulmuş olduğu durumlarda ise bu yöntemlerin hassasiyeti ve tekrarlanabilirliği azalmaktadır. Retinal patoloji ve fonksiyonel ilişki arasında kesin korelasyon arayışı, perimetri ile simultane fundus kontrolü sağlayan araçların keşfini sağlamıştır. Kızılötesi ışık kaynaklarının gelişimi ile fundusun görüntülenmesini sağlayan retinal ilüminasyon ve fonksiyonel retinal ölçümler birlikte yapılabilir olmuştur. Mikroperimetri (veya fundus perimetri) bu amaçla klinik kullanıma girmiş ve perimetrik inceleme sırasında aynı anda hem fundusun görüntülenmesine hem de göz hareketlerine göre düzeltme yapılmasına olanak sağlar.<sup>63,64,70</sup>

Cerrahi seçeneklerinin ve maküla hastalıklarına yönelik tedavi yaklaşımlarının çoğalmasıyla, maküla alanının fonksiyonel olarak daha hassas değerlendirmesinin önemi giderek artmıştır ve yaşa bağlı makula hastalığı, diyabetik retinopati, maküler distrofiler ve glokom gibi çeşitli hastalıklarda mikroperimetrik çalışmalar hız kazanmıştır.<sup>67</sup> Mikroperimetri 70 yaş altında farklı cinsler arasında anlamlı fark olmayan tekrarlanabilirliği yüksek bir yöntemdir.<sup>69,70</sup> Retina üzerindeki asıl test alanının kesin olarak gösterilebilmesi ve göz hareketlerine göre eşzamanlı düzeltilme yapılabilmesi gibi avantajlar, maküla patolojilerine bağlı olarak sabit veya ekzantrik fiksasyon problemi olan hastalarda görme alanının değerlendirilmesinde fundus perimetriyi tek güvenilir yöntem kılmaktadır.<sup>63,70</sup>

Scanning Laser Ophthalmoscope–SLO (Rodentock Instruments, Ottobrunn, Almanya), maküla fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanıma giren ilk cihazdır. Helyum-Neon (HeNe) lazer demetini (632,8 nm) ve bir kızıl ötesi diyot lazeri (780 nm), 33x21 derece büyüklüğünde bir görüntü oluşturacak şekilde aynı anda fundusa yansıtır . Retinaya yansıtılmış ışığın miktarı, ANSI (Amerikan Ulusal Standartlar Enstitüsü)

tarafından lazerler için belirlenen sınırların oldukça altındadır. Arka plan ve uyarın aydınlatması için kullanılan HeNe lazer, bir akusto-optik modülatör aracılığıyla 256 kademedede ayarlanır. Retina bir dizi konfokal delikten geçen kızıl ötesi lazer ışık ile aydınlatılırken aynı anda retinanın görüntüleri elde edilir. Böylece istenilen görüntüler fundusa yansıtılırken, aynı anda gerçek fundus görüntülerini de yakalamak ve böylece fundus perimetri, fiksasyon testleri veya farklı okuma testlerini uygulamak mümkün olmaktadır.<sup>60,61,62,63,64</sup>

SLO (Rodenstock Instruments, Ottobrunn, Almanya) cihaz bakım zorluğu ve teknik desteğin kaldırılması nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır. OKT'nin teknolojik gelişimi sonucu SLO mikroperimetri, diğer ölçüm yöntemleri ile kombine olarak yapılabilmektedir. Yakın zamanda SLO 'ya benzer bir cihaz geliştirilmiştir. Nidek Instruments Padova, İtalya tarafından geliştirilen 'Micro Perimetri-1' (MP-1, 2003) SLO'dan farklıdır. MP-1 'de fundusun 45° derecelik alanı kızılötesi kamera ile görüntülenir. Renkli ölçüm, göz hareket takibi, retinanın anlık video görüntüsünün LCD (Liquid Crystal Display)'ye aktarımı, istenilen retinal alana uyarın verilmesi, sonuçların desibel veya renkli şema olarak aktarılması gibi özellikler vardır.<sup>63,65</sup> Hem SLO perimetri hemde MP-1, statik veya kinetik yöntemle ölçüm yapabilmektedir.

### **2.5.1. Statik Eşik Değer Mikroperimetri**

Herhangi bir uyarın, gerçek zamanlı görüntü üzerinde bir işaret noktası yardımıyla belirli bir fundus pozisyonuna yansıtılabilir. Her uyarının verilmesi sırasında, fundus görüntüsü dijitalize edilir ve göz hareketlerine göre düzeltme yapılır. Arka plan aydınlatma değeri SLO (Rodenstock Instruments, Ottobrunn, Almanya)'da tipik olarak 10 cd/m<sup>2</sup>'ye, MP-1'de 4 asb'ye ayarlanır. Fiksasyon hedefi 1,5x1,5° boyutlarında olup uyarının fiksasyonun merkezine yansıtılmasına olanak sağlayan 0,5° boyutlarında bir çarpı işaretidir. Uyarının verilme süresi 120 (MP-1'de 100 ms) veya 200 ms olarak seçilebilir. Uyarın yoğunluğu 0.1 log basamaklarla 0-21 dB arasında ayarlanabilir. Sıfır desibel 71 cd/cm<sup>2</sup>'lik en parlak aydınlatmayı ifade eder. Uyarın çapı Goldmann I ve V arasında değişebilir. 4-2-1 veya 4-2 basamak stratejisi ile gelişigüzel seçilmiş alanlardan başlanarak retinanın ışık eşik değeri saptanır. Muayene süresini kısaltmak için ilk dört uyarın alanı için başlangıç ışığı, normal eşik değerden 2 dB daha yüksek yansıtılabilir. Eşik değeri saptanan alanlar, etrafındaki alanların eşik değerine

ulaşmasına öncülük sağlar.<sup>63,64,67</sup>

Statik fundus perimetri:<sup>63,65</sup>

a) Morfolojik değişim ile uyumlu fonksiyonel bozukluk arasında kesin bir ilişki kurulmasına,

b) Farklı test aralıkları ve ek test noktaları ekleyebilme seçeneği ile spesifik muayenelerin yapılabilmesine,

c) Normatif veri tabanı ve normal dıőı değerlerin hesaplanmasına olanak sağlar.

### **2.5.2. Kinetik Mikroperimetri**

Bu yöntem skotom sınırlarının daha kesin olarak belirlenmesine olanak tanır. Manuel modda araştırmacı bir bilgisayar faresi yardımıyla uyararı hedefler ve hasta düğmeye basarak tepki verdiği zaman fundus görüntüsü dijitalize edilir. İşaret noktası kullanılarak fiksasyonun ve dolayısıyla uyararın geręek yerleşimi hesaplanır ve kaydedilir. Bunlara ek olarak işlem otomatize olarak da yürütülebilir. Burada merkezden perifere (sentrifugal) veya periferden merkeze (sentripedal) olacak şekilde, 16 yönde uyararı birbiri ardına test edilir. Hız ve önceden belirlenmiş bir merkeze maksimum uzaklık değişebilir. Bununla beraber test sırasında göz hareketlerine göre herhangi bir düzeltme yapılmamaktadır. Bu nedenle fiksasyon stabilitesi belirgin derecede azalmış olan gözlerde bu teknik ile beklenmedik sonuçlar elde edilebilir.<sup>63</sup>

### **2.5.3. Fiksasyon Davranışının Değerlendirilmesi**

Bir hedefe fiksasyon yapılırken göz statik halde olmayıp drift, mikrosakkad ve tremor gibi fiksasyonel göz hareketleri oluşmaktadır. Santral fiksasyonu olan sağlıklı kişilerde bu hareketlerin boyutu dakikalar içerisinde küçülmektedir. Maküler problemi olan kişilerde bu adaptasyon mekanizmasının kaybı gelişir ve fiksasyon gerektiren kitap okuma hızı ve becerisi gibi durumlarda etkilenme olmaktadır.<sup>64</sup>

Hem SLO (Rodenstock Instruments, Ottobrunn, Almanya) hem de MP-1 (Nidek Instruments Padova, İtalya) ile fiksasyonun davranışı ve paterni belirlenebilmektedir. Retinal hassasiyet ölçümü sırasında verilen uyararla gelişen fiksasyon davranışı noktalar ile işaretlenerek fiksasyon paterni belirlenir ve haritalandırılır.<sup>64</sup> Fujii ve arkadaşları, güncel kullanımda olan MP-1 (Nidek Instruments Padova, İtalya)'de 2-4



derecelik perimetrik çember üzerindeki fiksasyon davranışlarını değerlendirerek bir sınıflama oluşturmuştur; <sup>66</sup>

- a) Stabil fiksasyon: fiksasyonların % 75'inin 2° çember içinde olması
- b) Göreceli stabil olmayan: fiksasyonların % 75'inin 4° çember içinde olması
- c) Stabil olmayan fiksasyon: fiksasyonların % 75'inden az kısmının 4° çember içinde olması.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Veri Toplama

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalına Romatoloji Bilim Dalından Ağustos 2011- Ağustos 2012 tarihleri arasında konsülte edilen ve RA, SLE, DLE, Sjögren sendromu ve diğer bağ dokusu hastalıkları nedeni ile bir yıldan fazla süredir hidroklorokin kullanım öyküsü mevcut olan ek sistemik hastalığı olmayan uygun hastalar hasta grubu olarak ve Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran uygun hastalar kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Helsinki deklarasyonuna uygun şekilde, fakülte tıbbi etik kuruldan onay alındı. Hasta ve kontrol gruplarına çalışma hakkında ve uygulanacak tetkik işlemleri ile ilgili detaylı bilgi verildi. Çalışmaya katılma kararından sonra hazırlanan bilgilendirilmiş onay formunun imzalanması istendi.

Hasta grubu; bilgilendirme formunu imzalamak istemeyen, korneada lökom, katarakt, vitreus içi hemoraji gibi ortam opasiteleri, farklı retinal patolojisi ve oküler hipertansiyon, glokom, diyabet, sistemik hipertansiyon öyküsü olan, diskromotopsisi ve kooperasyon düşüklüğü olan hastalar değerlendirmeye alınmadı. Kontrol grubu; uygun yaş aralığında, bilinen sistemik hastalığı olmayan, görme keskinliği tam olan, ön segment ve arka segment muayenesi doğal olan ve çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul ederek bilgilendirme formunu imzalayan hastalardan oluşturuldu.

Bütün hastalara Snellen eşeli ile tashihli ve tashihsiz görme keskinliği ölçümü yapıldı. İshihara renk testi uygun aydınlıklı ortamda değerlendirilmesi ile her iki göz için renkli görme bakıldı. Biomikroskopik muayene de özellikle kornea incelendi. Göz içi basıncı topikal proparacaine % 1 damlatıldıktan sonra Goldmann aplanasyon tonometre ile ölçüldü. Fundus muayenesi tropikamid % 0.5 ve fenilefrin % 2.5 damlaları damlatılarak midriyazis ve siklopleji sağlandıktan sonra 90 D non kontakt lens ile biyomikroskopi ile yapıldı. Fundus muayenesinden sonraki günlerde retina sinir lifi kalınlık ölçümleri, maküler kalınlık ölçümleri, statik 10-2 maküler görme alanı ve mikroperimetrik ölçümler yapıldı. Tüm testler aynı koşullarda, aynı cihaz sistemleri ile ve aynı kişi tarafından yapıldı.

Görme alanı ölçümleri Octopus 900 (Haag-Streit, Inc, USA) bilgisayarlı perimetride Goldmann stimulus boyutu spot III beyaz stimülüs ve 10 dereceyi tarayan

10- 2 statik eşik testi olarak yapıldı. Görme alanında güvenilirlik indekslerinde uyarı görülen hastalarda görme alanı tekrarlandı. Yapılan görme alanları 4 ayrı grubta değerlendirildi.<sup>84</sup>

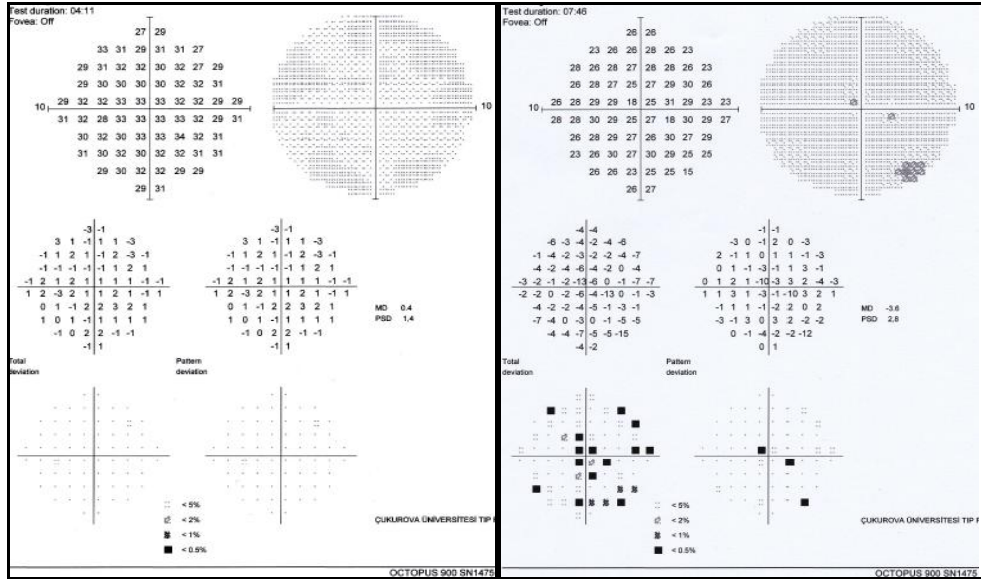
Görme alanı sonuçları;<sup>84</sup>

0: Normal

1: Her hangi bir santral görme alanı bölgesinde hafif sensitivite düşüklüğü

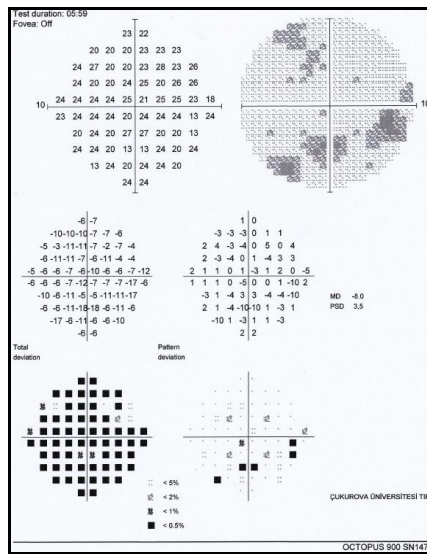
2: Orta sensitivite düşüklüğü ile birlikte perisantral skotom

3: Tam sensitivite kaybı birlikte perisantral skotom



0

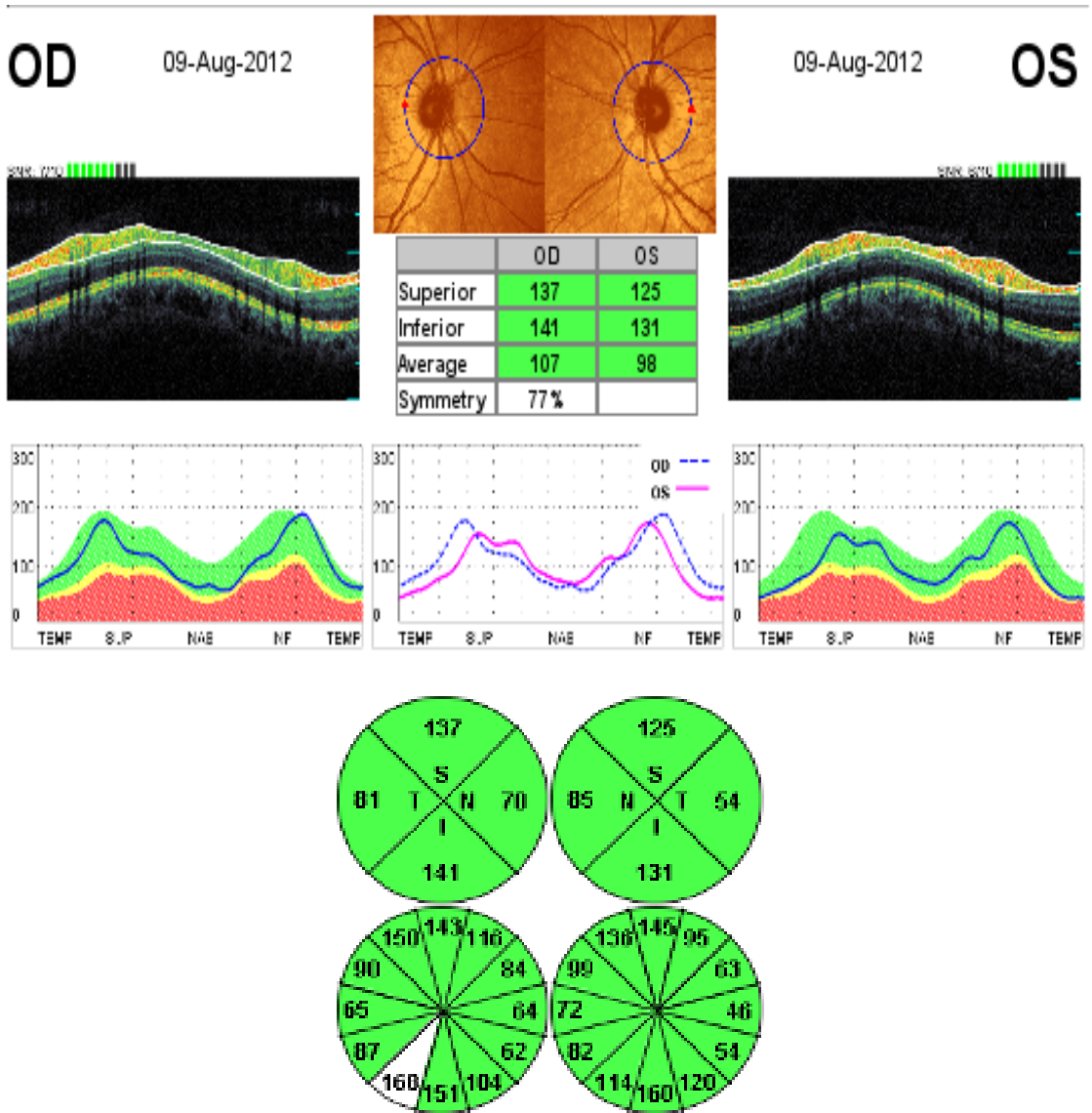
1



2

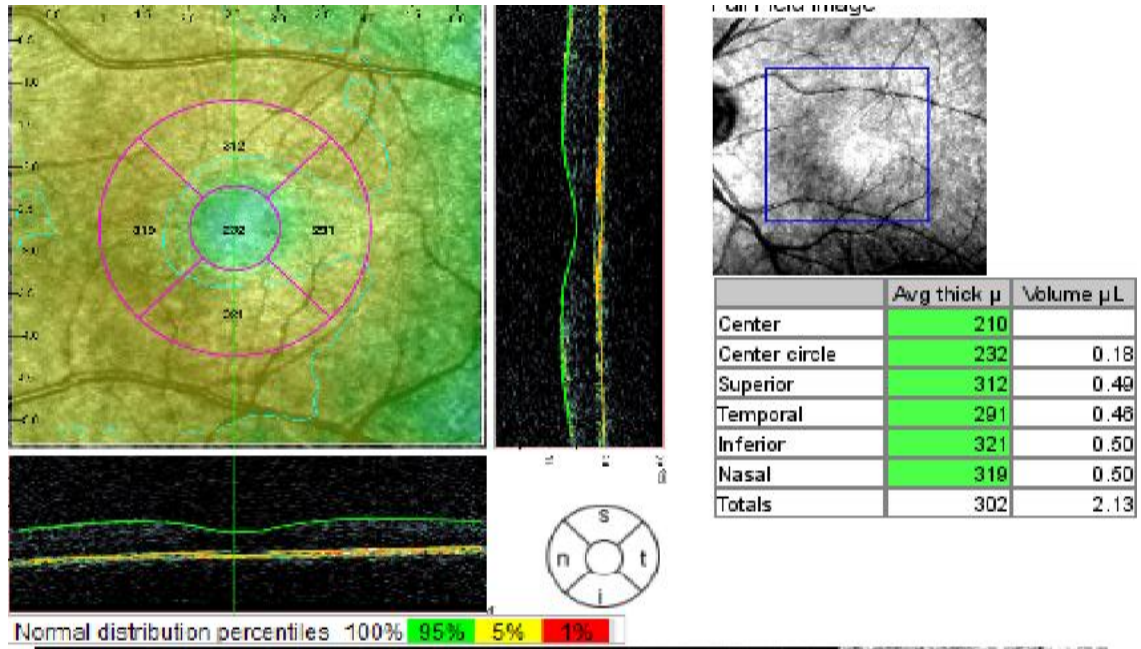
Şekil 4. 10-2 görme alanı örneği

Retina sinir lifi kalınlığı (RSLT) optik koherens tomografi, SLO-OCT (OPKO/OTİ Instrumentation, 2006, Miami, Fla, USA) kullanılarak ölçüldü. Ölçüm için “Fast RNFL protokolü” kullanıldı. Bu protokolde, 3,46 mm’lik tarama çapına sahip halka optik disk merkezine yerleştirilip her birinde 256 A-tarama bulunan ardışık üç çember, yaklaşık 1,92 saniyede taramayı gerçekleştirmektedir. Bütün gözler için dört kadrana (üst, nazal, alt, temporal) ait sinir lifi kalınlıkları mikron olarak saptandı.



Şekil 5. RSLT ölçümü

Makuler kalınlık ölçümleri yüksek çözünürlükte enine kesitleri fundus görüntüleri ile kombine eden SLO-OCT (OPKO/OTİ Instrumentation,2006, Miami, Fla, USA) kullanılarak elde edildi. Işık kaynağı 40 nm band genişliği ve merkezde 830 nm dalga boyu olan bir diod lazerdir. Saniyede 28,000 A tarama yapılır. Böylece iki saniyede, 5mm'lik alanda 128 longitudinal OKT görüntüsü elde edilip 5x5 iki boyutlu ızgara veya üç boyulu harita olarak sunulur. Bu cihaz retina sinir lifi tabakası ile retina pigment epitel tabakasının hemen üzerindeki IS/OS çizgisi arasındaki mesafeyi ölçerek mikrometre cinsinden retinal kalınlık değerleri sunmaktadır.<sup>89</sup>



Şekil 6. Makula topografisi ve kalınlık ölçümü örneği

Mikroperimetrik inceleme için otomatik perimetri cihazı olan SLO-OCT Mikroperimetri (OPKO/OTİ Instrumentation, 2006, Miami, Fla, USA) kullanıldı. Bu cihaz mikroperimetrik ölçüm ile birlikte SLO görüntülemeye imkan vermektedir. 'Eye tracking' modülü sayesinde göz hareketlerine bağlı oluşabilecek retinal lokalizasyon hatalarının oluşumu engellendi. Sferik refraktif kusurlar cihaz tarafından otomatik olarak düzeltildi. Mikroperimetri ölçümlerinde tüm olgulara Polar 4 test paterni uygulandı. Polar 4, santral makülaya kompoze olmuş 40 nokta içeren iç içe girmiş üç

konsantrik halkadan oluşur. Merkezde 4, iç-orta ve dış halkada 12 uyaran noktası bulunur. Noktasal uyarıların boyutu 'Goldmann III' paternine eşitti. Uyarıların verilme süresi 200 ms, uyarılar arası interval 1,5 sn olarak standardize edildi. Duyarlılık ölçümleri sırasında uyarılar arası artış 2 dB'lik basamaklar şeklinde olan Fast 2.0 dB stratejisi uygulandı. Fast 2.0 dB stratejisinde hasta tarafından görülebilen son eşik değeri final değeri olarak belirlendi. Test öncesi hastalara yöntem ile ilgili ayrıntılı bilgi verilip baş pozisyonları ayarlandı. Fiksasyon hedefi santral 1° deki yeşil '+' işaretiydi ve hastalara bu işarete bakmaları istendi. Eğer fiksasyon hedefi görülemediyse, hedef ekzantrik retinal alana taşınıp görünür kılındı ve hastaların bu noktaya sabit bakması teşvik edildi. İşleme ve cihaza alışma nedeniyle ilk ölçüm değerlendirmeye alınmadı. Test sırasında diğer göz kapatılıp karanlık ortamda çekim yapıldı. Fiksasyon stabilite analizi için kaydedilen fiksasyon noktaları 3 grupta incelendi (stabil, göreceli stabil olmayan ve stabil olmayan),<sup>66,89</sup>

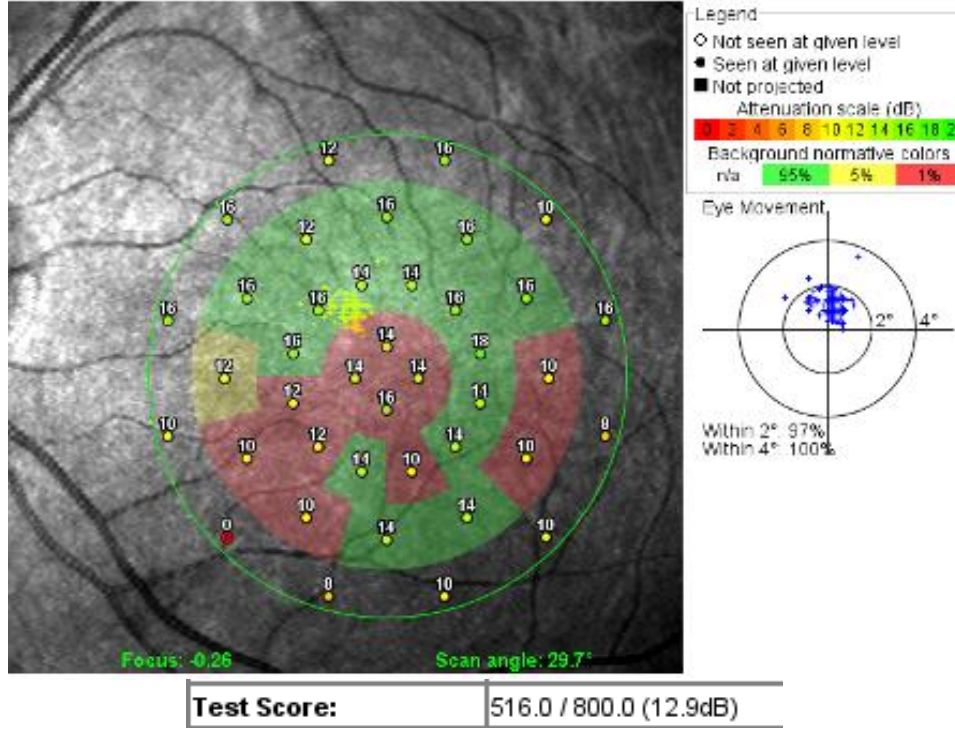
a) Stabil fiksasyon; fiksasyon noktalarının % 75'den fazlasının fovea merkezli 2° derecelik alanda yer alması,

b) Göreceli stabil olmayan fiksasyon; fiksasyon noktalarının % 75'den azının fovea merkezli 2 derecelik alanda fakat % 75'den fazlasının 4° derecelik alanda yer alması,

c) Stabil olmayan fiksasyon; fiksasyon noktalarının % 75'den azının fovea merkezli 4° derecelik alanda yer alması.

Fiksasyon noktalarının 2° ve 4° derecelik alanlardaki yoğunlukları yüzde (%) şeklinde cihaz tarafından otomatik belirlenerek fiksasyon analizi uygulandı. Bu analiz kullanılarak fiksasyonun karakteri belirlendi.

Goldmann III paterninde elde edilen retinal duyarlılık sonuçlarının toplamı, standart uyaran toplamı olan 800 dB üzerinden değerlendirilerek cihaz tarafından 'Test Skoru' olarak dokümente edildi.



Şekil 7. Mikroperimetri ölçüm örneği

### 3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 19.0 paket rognos kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum – maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi (Student's T test), sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Hasta grubu içinde yaş, Hidroksiklorokin 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

### 4.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya Ağustos 2011- Ağustos 2012 tarihleri arasında kliniğimize başvuran RA, SLE, DLE, Sjögren sendromu ve diğer bağ dokusu hastalıkları nedeni ile bir yıldan fazla süredir hidrosiklorokin kullanım öyküsü mevcut olan 35 kadın hastanın toplam 70 gözü ile benzer yaş aralığında sağlıklı 35 kadının 70 gözü kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir.

Hasta grubunun yaş ortalaması  $42,6\pm 11,26$ , kontrol grubunun yaş ortalaması  $39,57\pm 8,55$  yıl olarak elde edilmiş ve iki yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak bir farklılık bulunmamıştır ( $p=0,209$ ). Kontrol grubunda tüm hastalarda görme keskinliği tam iken hasta grubunun düzeltilmiş görme keskinliği ortalaması ondalık eşelde  $0,83\pm 0,35$  olarak bulunmuştur.

**Tablo 3. Grupların Yaş Dağılımları**

Ölçümler	Hasta	Kontrol	P
	Orta±SSapma Medyan (Min-Maks)	Orta±SSapma Medyan (Min-Maks)	
Yaş	$42,6\pm 11,26$ 41 (23-65)	$39,57\pm 8,55$ 41 (26-58)	0,209

Çalışmaya alınan hastaların tanıları incelendiğinde, 15 vakanın (% 43) SLE, 14 vakanın (% 40) RA, 3 vakanın (% 9) Sjögren, 1'er vakanın ise Diskoid Lupus, Dermatomyozit ve Miks Konnektif Bağ dokusu hastalığı olduğu görülmüştür. Hastaların HQ kullanım süreleri  $36,14\pm 34,9$  ay iken, almış oldukları toplam kümülatif doz miktarı ise  $336,69\pm 243,37$  g olarak hesaplanmıştır.



**Tablo 4. Hastaların Tanı ve Tedavi Bilgileri**

Ölçümler	Özet Ölçüt*
<b>Tanı</b>	
RA	14 (% 40)
SLE	15 (% 43)
Söğren	3 (% 9)
Diskoid Lupus	1 (% 3)
Dermatomiyozit	1 (% 3)
Miks Konnektif Bağ Dokusu Hastalığı	1 (% 3)
HQ kullanım süresi (ay)	36,14±34,9 - 23 (12-180)
Doz(mg/gün)	200-400
Kümülatif doz (g)	336,69±234,37- 276 (96-1080)

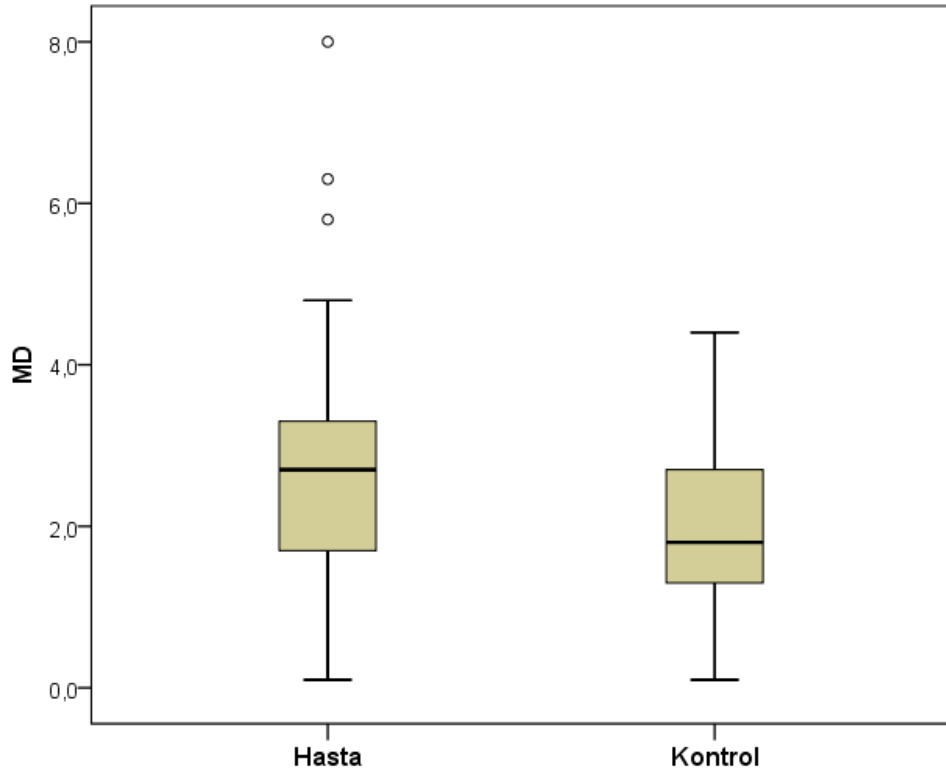
#### 4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Görme Alanı Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Grupların görme alanı ölçümleri incelendiğinde, MD ölçümünün hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca PSD ölçümü de sınırda anlamlı olacak şekilde ( $p=0,057$ ) hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek ölçülmüştür. Görme alanındaki sensitivite düşüklükleri incelendiğinde ise, kontrol grubunda 66 gözde (% 94) normal, 2 gözde (% 3) hafif sensitivite düşüklüğü, 2 gözde ise (% 3) orta sensitivite düşüklüğü ile birlikte perisantral skotom olduğu görülürken, hasta grubunda 37 gözde (% 53),26 gözde (% 37) hafif sensitivite düşüklüğü, 7 gözde ise (% 10) orta sensitivite düşüklüğü ile birlikte perisantral skotom olduğu görülmüştür.

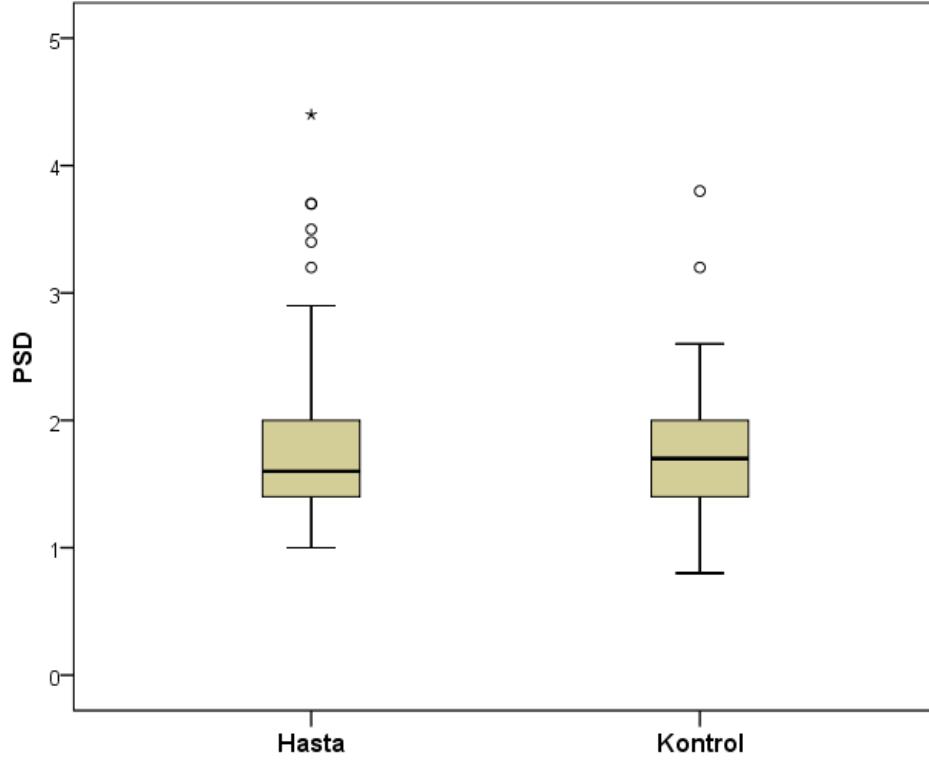
**Tablo 5. Hasta ve Kontrol Gruplarının Her İki Gözdeki Görme Alanı Ölçümleri**

Ölçümler	Grup		P
	Hasta	Kontrol	
	Özet Ölçüt*	Özet Ölçüt*	
<b>MD</b>	2,55±1,48 2,7 (0,1-8)	1,94±0,9 1,8 (0,1-4,4)	<b>0,004</b>
<b>PSD</b>	1,88±0,7 1,6 (1-4,4)	1,68±0,52 1,7 (0,8-3,8)	0,057
<b>Görme alanı</b>			
Normal	37 (% 53)	66 (% 94)	<b>&lt;0,001</b>
Hafif sensitivite düşüklüğü	26 (% 37)	2 (% 3)	
Orta sensitivite düşüklüğü ve parasantral skotom	7 (% 10)	2 (% 3)	
Tam sensitivite kaybı ve parasantral skotom	0 (% 0)	0 (% 0)	

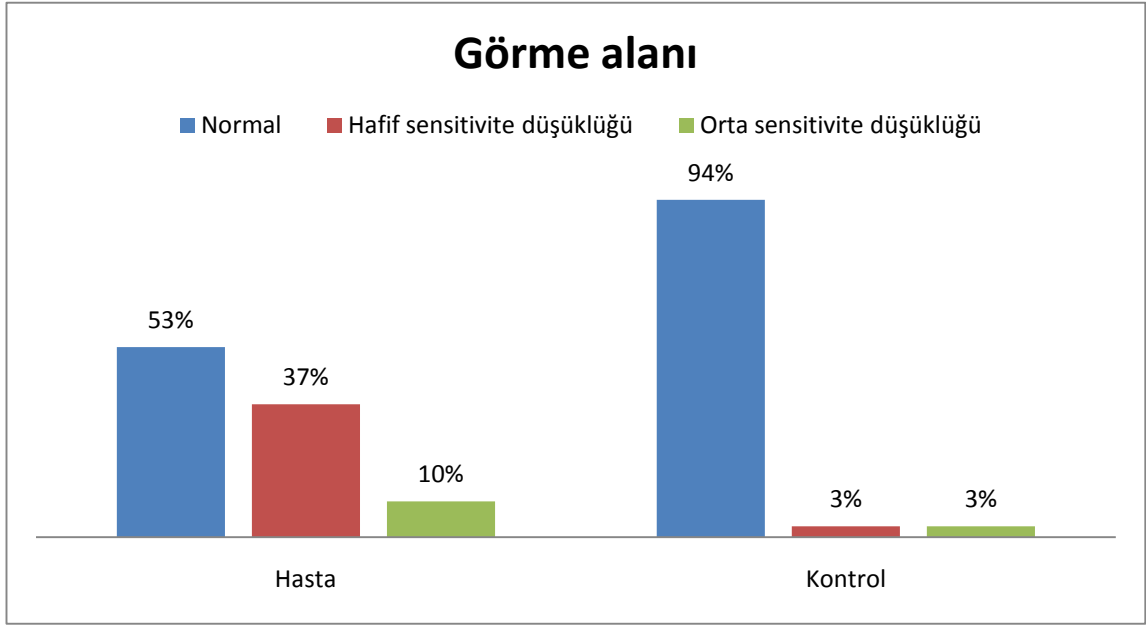
\* Özet ölçüt, görme alanı için sayı (yüzde), MD ve PSD ölçümleri için ortalama±s.sapma, medyan (min-maks) olarak verilmiştir.



Şekil 8. Hasta ve kontrol gruplarının MD ölçümleri



Şekil 9. Hasta ve kontrol gruplarının PSD ölçümleri



Şekil 10. Hasta ve kontrol gruplarının görme alanı ölçümleri

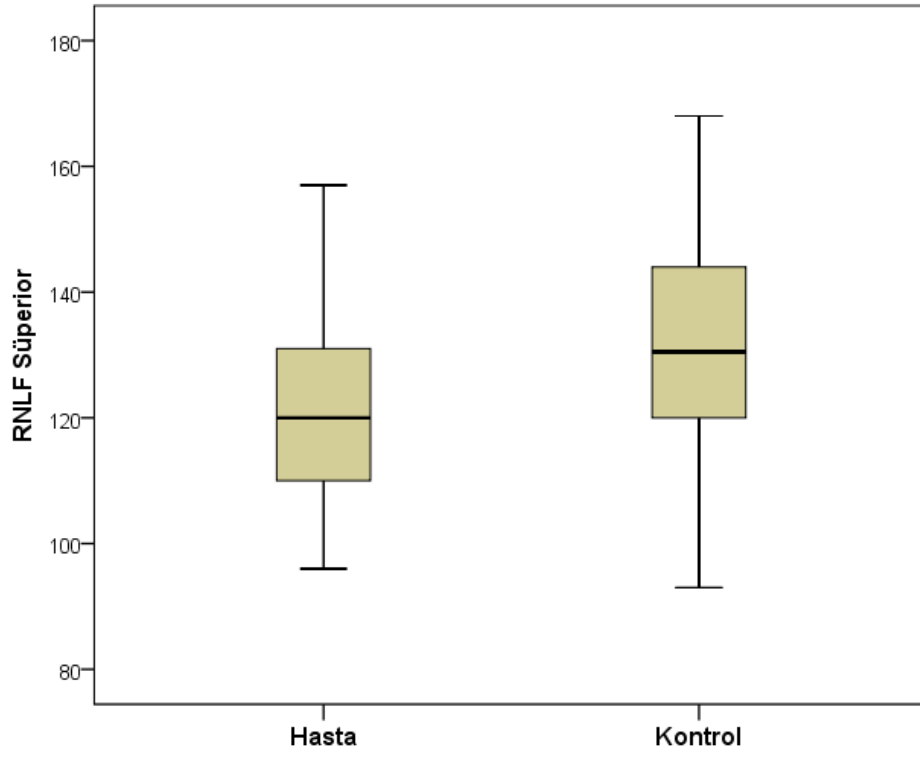
#### 4.3. Hasta ve Kontrol Grubunun RSLT Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Grupların RSLT ölçümleri incelendiğinde, alt kadran dışındaki tüm kadranlarda gruplar arasında istatistiksel farklılık olduğu görülmüştür. Buna göre istatistiksel farklılık bulunan bu ölçümlerin tümünde hasta grubunun değerleri kontrol grubunun değerlerinden daha düşük ölçülmüştür.

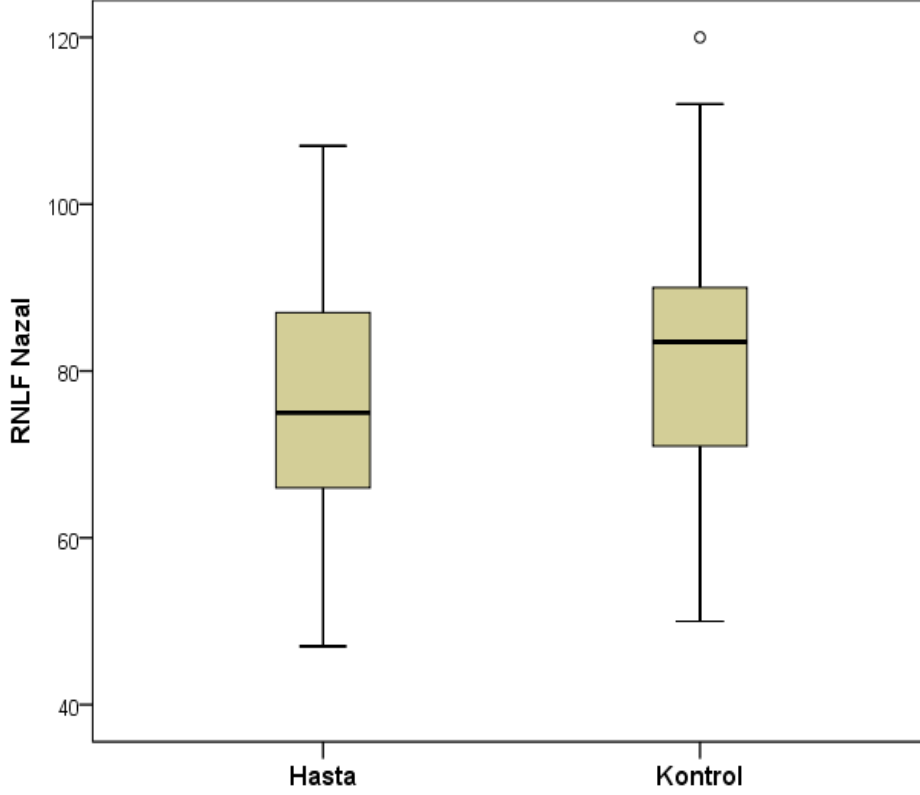
Tablo 6. Hasta ve Kontrol Gruplarının Her İki Gözdeki RSLT Ölçümleri\*

Ölçümler	Grup		P
	Hasta	Kontrol	
	Orta±Ssapma Med (Min-Maks)	Orta±Ssapma Med (Min-Maks)	
<b>RSLT Üst kadran</b>	120,74±14,88 120 (96-157)	130,77±16,29 130,5 (93-168)	<b>&lt;0,001</b>
<b>RSLT Alt kadran</b>	128,67±16,95 128 (76-165)	131,83±18,14 128,5 (97-179)	0,289
<b>RSLT Nazal kadran</b>	75,51±14,13 75 (47-107)	81,94±14,45 83,5 (50-120)	<b>0,009</b>
<b>RSLT Temporal kadran</b>	72,4±11,93 73 (49-120)	78,4±12,85 78 (51-115)	<b>0,005</b>

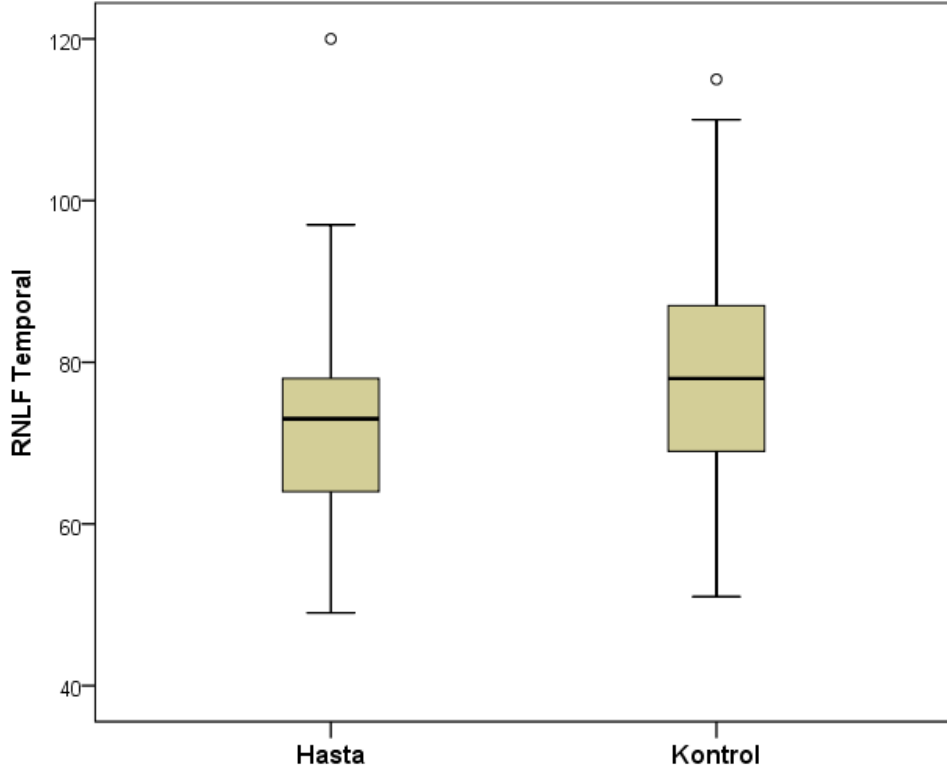
\*Ölçüm birimi: mikron ( $\mu$ )



Şekil 11. Hasta ve kontrol gruplarının RSLT Üst kadrın ölçümleri



Şekil 12. Hasta ve kontrol gruplarının RSLT Nazal kadrın ölçümleri



Şekil 13. Hasta ve kontrol gruplarının RSLT Temporal kadran ölçümleri

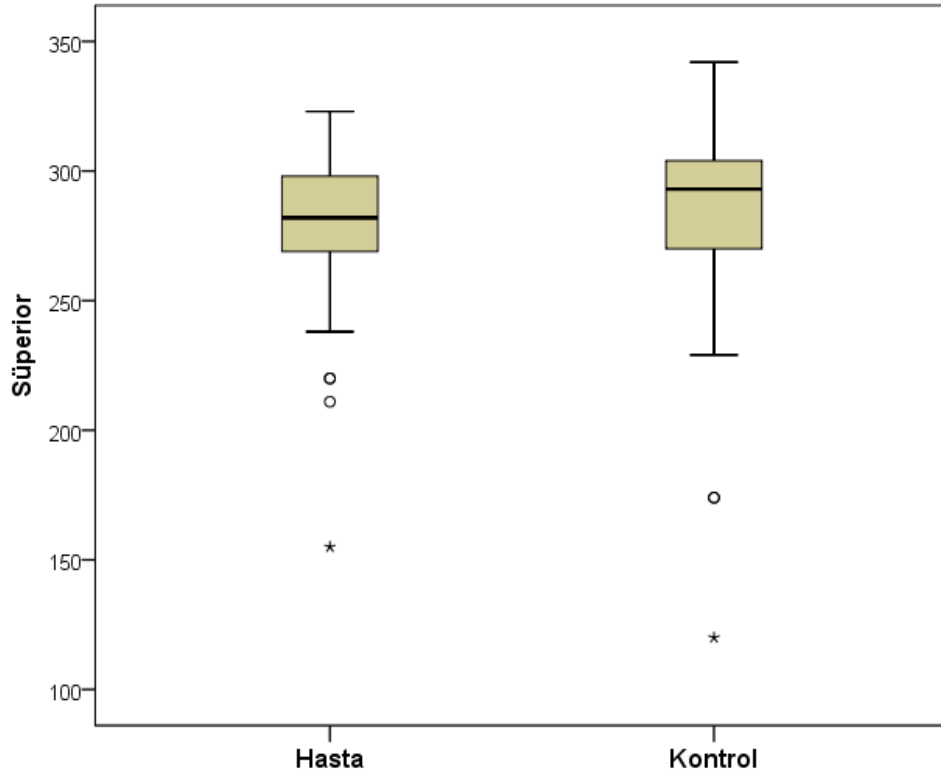
#### 4.4. Hasta ve Kontrol Grubunun Maküler Kalınlık Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol gruplarının maküler kalınlık ölçümleri karşılaştırıldığında, merkez ve merkez halka ölçümlerinin iki grupta benzer olduğu diğer ölçümlerinse istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklı oldukları görülmüştür. Buna göre istatistiksel farklılık bulunan tüm maküler kalınlık ölçümleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük ölçülmüştür.

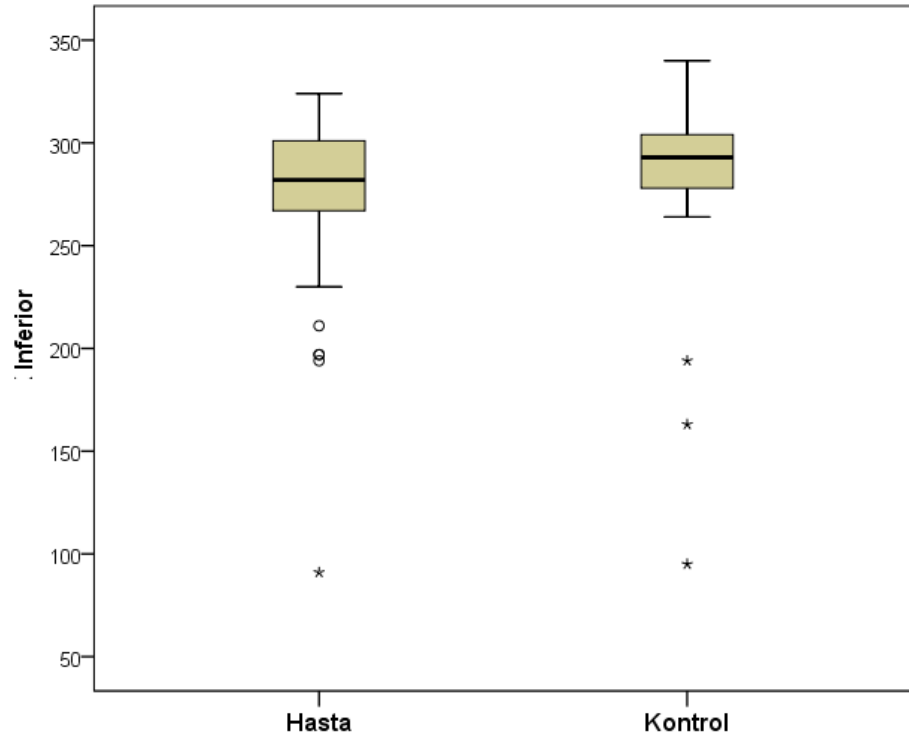
**Tablo 7. Hasta ve Kontrol Gruplarının Her İki Gözdeki Maküler Kalınlık Ölçümleri\***

Ölçümler	Grup		P
	Hasta	Kontrol	
	Orta±SSapma Med (Min-Maks)	Orta±SSapma Med (Min-Maks)	
<b>MK Merkez</b>	124,84±66,68 154 (12-216)	129,09±61,93 146,5 (7-220)	0,632
<b>MK Merkez halka</b>	172,2±58,95 194 (29-245)	182,9±44,52 196 (62-247)	0,575
<b>MK Üst kadran</b>	278,67±28,54 282 (155-323)	285,5±36,75 293 (120-342)	<b>0,033</b>
<b>MK Alt kadran</b>	276,94±36,48 282 (91-324)	288,27±35,22 293 (95-340)	<b>0,008</b>
<b>MK Nazal kadran</b>	261,54±47,66 270,5 (122-329)	276,89±36,49 277,5 (135-334)	<b>0,034</b>
<b>MK Temporal kadran</b>	242,66±55,81 268 (94-296)	273,44±33,25 280 (76-312)	<b>&lt;0,001</b>
<b>MK Total</b>	255,56±35,94 265 (134-302)	270,47±28,34 278 (166-319)	<b>0,011</b>

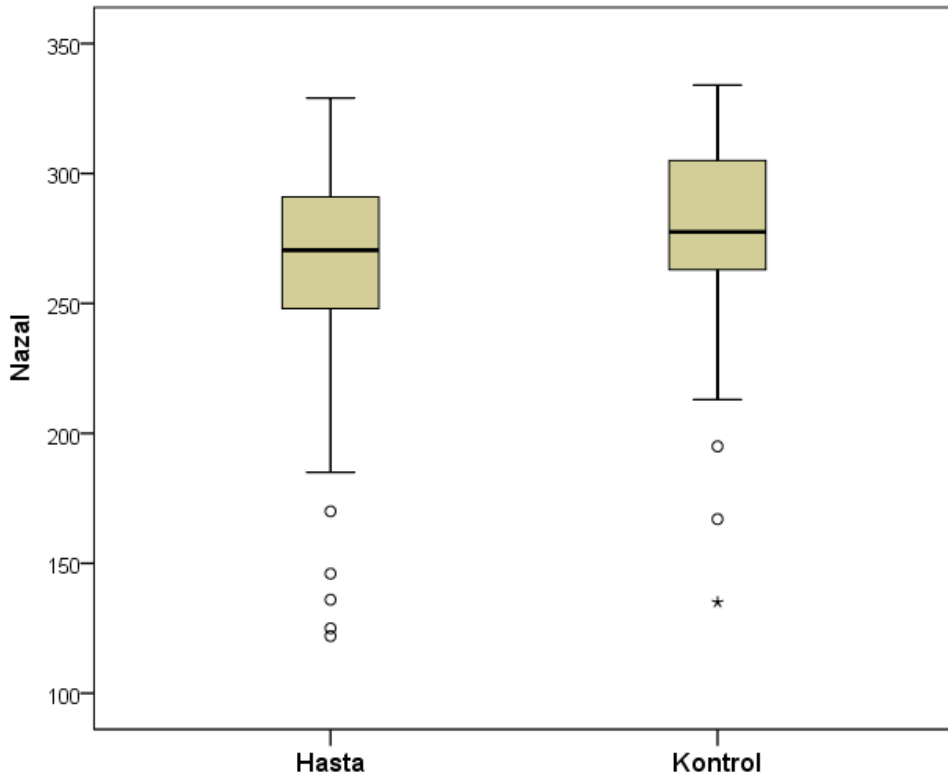
\* Ölçü birimi: mikron ( $\mu$ )



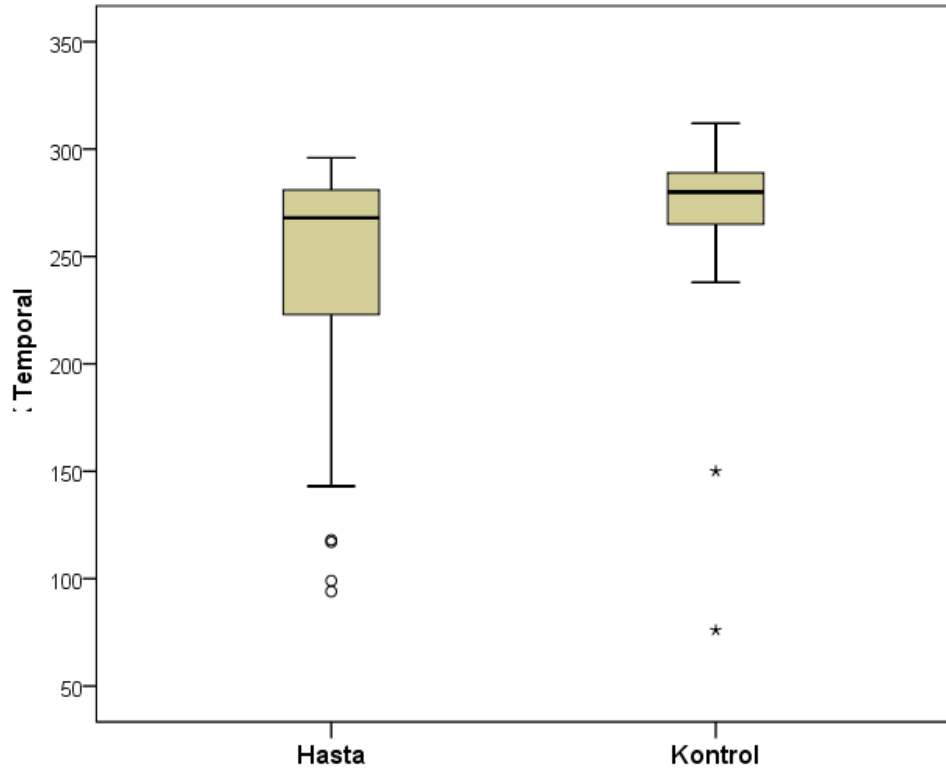
**Şekil 14. Hasta ve kontrol gruplarının Maküler Kalınlık-üst kadran ölçümleri**



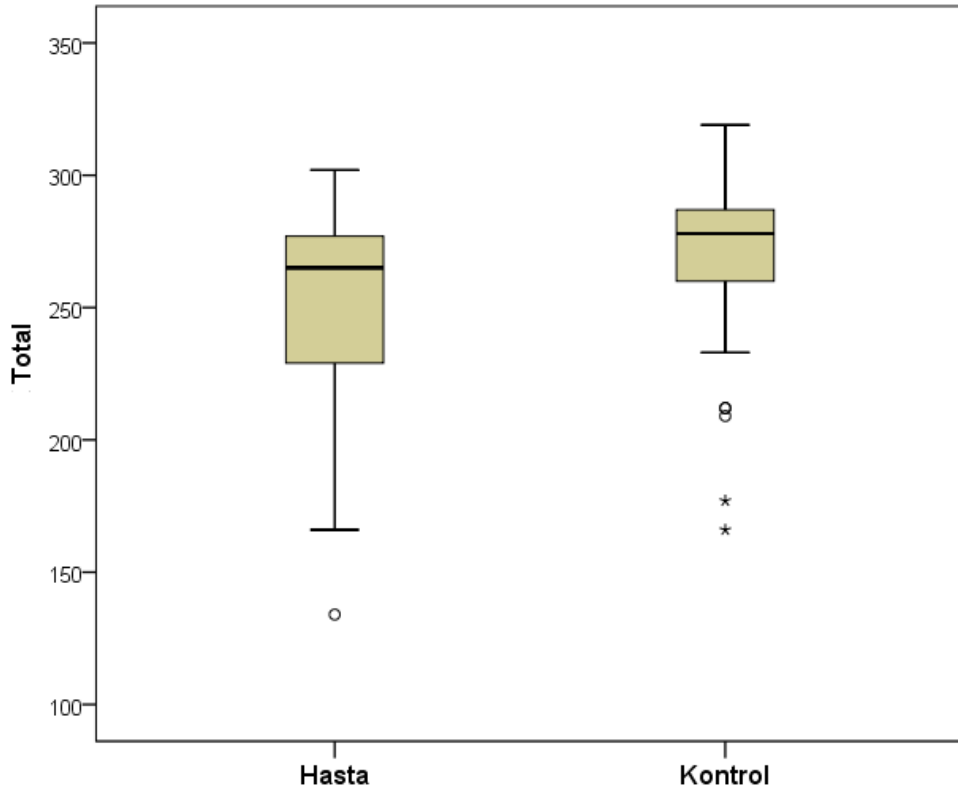
Şekil 15. Hasta ve kontrol gruplarının Maküler Kalınlık-alt kadran ölçümleri



Şekil 16. Hasta ve kontrol gruplarının Maküler Kalınlık-nazal kadran ölçümleri



Şekil 17. Hasta ve kontrol gruplarının Maküler Kalınlık-temporal kadran ölçümleri



Şekil 18. Hasta ve kontrol gruplarının Maküler Kalınlık-total ölçümleri



#### 4.5. Hasta ve Kontrol Grubunun Mikroperimetri Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Grupların mikroperimetri ölçümleri incelendiğinde, her iki grubun da istatistiksel olarak benzer ölçümlere sahip oldukları görülmüştür.

Tablo 8. Hasta ve Kontrol Gruplarının Her İki Gözdeki Mikroperimetri Ölçümleri

Ölçümler	Grup		P
	Hasta	Kontrol	
	Özet Ölçüt*	Özet Ölçüt*	
Test Skoru (dB)	504,44±85,22 498 (310-650)	510,94±95,02 526 (268-748)	0,671
Retinal duyarlılık (dB)	12,4±2,14 12,4 (7,2-16,5)	12,75±2,38 13,1 (6,7-18,7)	0,352
2° derecelik alandaki yüzde (%)	89,63±14,25 95,5 (50-100)	90,17±8,26 93 (64-100)	0,783
4° derecelik alandaki yüzde (%)	99,26±2,14 100 (86-100)	99,24±1,84 100 (86-100)	0,966
Hastaların Fiksasyon Paterni			
Stabil fiksasyon	59 (% 84)	65 (% 93)	0,111
Göreceli stabil olmayan fiksasyon	11 (% 16)	5 (% 7)	
Stabil olmayan fiksasyon	0 (% 0)	0 (% 0)	

\* Özet ölçüt, Fiksasyon paterni için sayı (yüzde), diğer ölçümler için ortalama±s.sapma, medyan (min-maks) olarak verilmiştir.

#### 4.6. Hasta Grubunda Hidroksiklorokin Kullanımı ile Prognostik Ölçümlerin Korelasyonu

Hidroksiklorokin kullanım süresi ve kullanılan kümülatif doz miktarı ile görme alanı ölçümleri arasındaki korelasyon incelendiğinde, kullanım süresi ile MD ölçümü arasında zayıf bir pozitif korelasyon görülmüştür. Buna göre kullanım süresi arttıkça MD ölçümü artış göstermektedir. Toplam hidroksiklorokin dozu ile MD ölçümü arasında orta derecede kuvvetli pozitif bir korelasyon varken, toplam doz ile PSD ölçümü arasında ise zayıf bir pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuca göre toplam doz arttıkça MD ve PSD değerlerinin artış gösterdiği söylenebilir.

**Tablo 9. Hasta Grubunda Hidroksiklorokin Kullanımı ile Görme Alanı Ölçümleri Arasındaki Korelasyon**

Ölçümler	Kullanım süresi		Toplam doz	
	Korelasyon katsayısı	P	Korelasyon katsayısı	P
MD	<b>0,418</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,561</b>	<b>&lt;0,001</b>
PSD	0,222	0,064	<b>0,342</b>	<b>0,004</b>

Hidroksiklorokin kullanım süresi ve kullanılan kümülatif doz miktarı ile RSLT ölçümleri arasındaki korelasyon incelendiğinde, kullanım süresinin ve toplam dozun RSLT ölçümlerini etkilemediği görülmüştür.

**Tablo 10. Hasta Grubunda Hidroksiklorokin Kullanımı ile RSLT Ölçümleri Arasındaki Korelasyon**

RSLT Ölçümleri	Kullanım süresi		Toplam doz	
	Korelasyon katsayısı	P	Korelasyon katsayısı	P
RSLT Üst kadran	0,048	0,693	0,064	0,599
RSLT Alt kadran	-0,152	0,743	-0,040	0,743
RSLT Nazal kadran	-0,092	0,526	-0,077	0,526
RSLT Temporal kadran	-0,176	0,635	-0,058	0,635

Hidroksiklorokin kullanım süresi ve kullanılan kümülatif doz miktarı ile prognostik olarak yapılan ölçümler arasındaki korelasyon incelendiğinde, kullanım süresinin ve toplam dozun maküler kalınlık ölçümlerini etkilemediği görülmüştür.

**Tablo 11. Hasta Grubunda Hidroksiklorokin Kullanımı İle Maküler Kalınlık Ölçümleri Arasındaki Korelasyon**

Foveal Kalınlık Ölçümleri	Kullanım süresi		Toplam doz	
	Korelasyon katsayısı	P	Korelasyon katsayısı	P
MK Merkez	-0,079	0,513	-0,033	0,786
MK Merkez halka	-0,114	0,349	-0,066	0,590
MK Üst kadran	-0,049	0,690	0,048	0,693
MK Alt kadran	-0,194	0,107	-0,094	0,437
MK Nazal kadran	-0,078	0,523	-0,005	0,968
MK Temporal kadran	-0,200	0,096	-0,166	0,171
MK Total	-0,165	0,174	-0,111	0,361

Hidroksiklorokin kullanım süresi ve kullanılan kümülatif doz miktarı ile mikroperimetri ölçümleri arasındaki korelasyon incelendiğinde, kullanım süresi ve toplam doz ile Test skoru ve Retinal duyarlılık arasında zayıf negatif korelasyon olduğu görülmüştür. Buna göre kullanım süresi ve toplam doz arttıkça test skoru ve retinal duyarlılık değeri düşüş göstermektedir.

**Tablo 12. Hasta Grubunda Hidroksiklorokin Kullanımı İle Mikroperimetri Ölçümleri Arasındaki Korelasyon**

Mikroperimetri Ölçümleri	Kullanım süresi		Toplam doz	
	Korelasyon katsayısı	P	Korelasyon katsayısı	P
Test Skoru	<b>-0,367</b>	<b>0,002</b>	<b>-0,474</b>	<b>&lt;0,001</b>
Retinal Duyarlılık	<b>-0,325</b>	<b>0,006</b>	<b>-0,440</b>	<b>&lt;0,001</b>
2° Derecelik Alandaki Yüzde	0,034	0,779	0,042	0,731
4° Derecelik Alandaki Yüzde	-0,036	0,766	0,040	0,744

Elde edilen bu ölçümlerin tümünün yaş ile korelasyonu incelendiğinde sadece, Retinal duyarlılık, 2° derecelik alandaki yüzde (%) ve 4° derecelik alandaki yüzde (%) paterni ile yaş arasında zayıf negatif korelasyonların olduğu görülmüştür. Buna göre yaş arttıkça retinal duyarlılık, 2° derecelik alandaki ve 4° derecelik alandaki yüzdelik (%) patern ölçümleri düşüş göstermektedir.

**Tablo 13. Hasta Grubunda Yaş İle Prognostik Ölçümler Arasındaki Korelasyon**

Ölçümler	Yaş	
	Korelasyon katsayısı	P
MK Merkez	0,137	0,256
MK Merkez halka	0,193	0,109
MK Üst kadran	-0,050	0,682
MK Alt kadran	-0,008	0,949
MK Nazal kadran	0,087	0,472
MK Temporal kadran	0,018	0,885
MK Total	0,088	0,467
Test Skoru	-0,134	0,269
Retinal Duyarlılık	<b>-0,248</b>	<b>0,038</b>
2° derecelik alandaki yüzde (%)	<b>-0,361</b>	<b>0,002</b>
4° derecelik alandaki yüzde (%)	<b>-0,357</b>	<b>0,002</b>
RSLT Üst kadran	-0,142	0,241
RSLT Alt kadran	-0,233	0,053
RSLT Nazal kadran	0,040	0,742
RSLT Temporal kadran	-0,146	0,229
MD	0,010	0,932
PSD	-0,009	0,943

#### 4.7. Hasta Grubunda Görme Alanına Göre Hastaların Prognostik Ölçümlerin Karşılaştırılması

Hasta grubunda görme alanına göre hastaların demografik, tanı ve tedavileri ile ilgili bilgileri incelendiğinde, yaş, tanı ve HQ kullanım dozlarının görme alanına göre hastalar arasında benzer olduğu, görme alanındaki kayıp arttıkça HQ kullanım süresinin ve dolayısıyla kümülatif HQ dozunun artış gösterdiği görülmüştür.

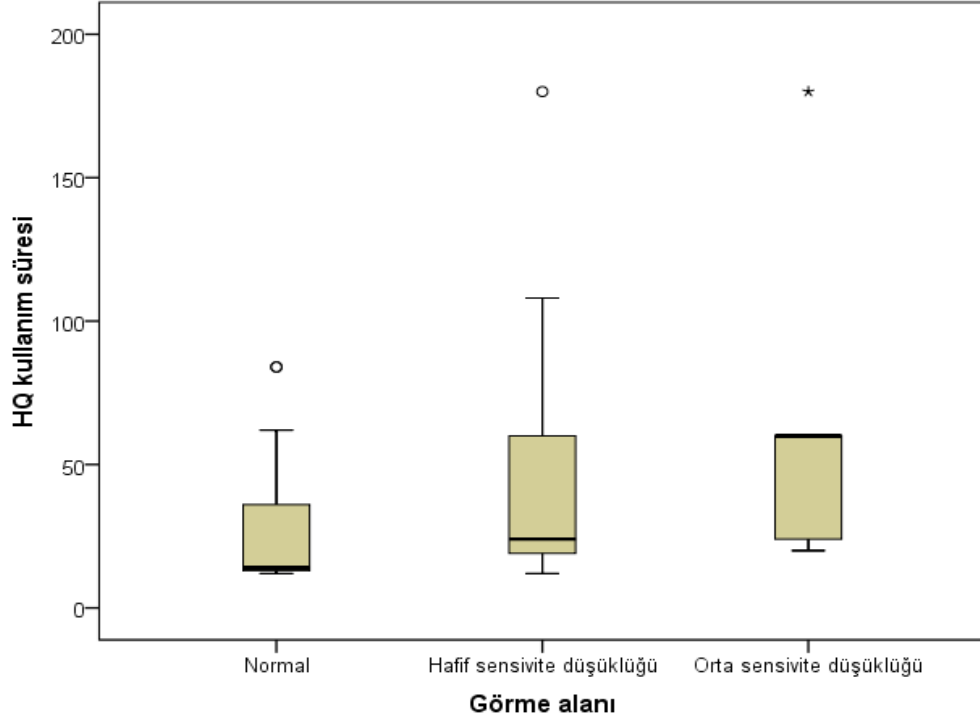
**Tablo 14. Hasta Grubunun Görme Alanına Göre Yaş ve Tanı-Tedavi İle İlgili Bilgileri**

Ölçümler	Görme alanı			P
	Normal	Hafif sensitivite düşüklüğü	Orta sensitivite düşüklüğü	
	Özet Ölçüt*	Özet Ölçüt*	Özet Ölçüt*	
<b>Yaş</b>	41±9,61 39 (24-60)	45,35±12,63 48,5 (23-65)	40,86±12,86 38 (23-61)	0,291
<b>Tanı</b> RA SLE Söğren Diskoid Lupus Dermatomiyozit Miks Konnektif Bağ Dok. Hast.	16 (% 43) 13 (% 35) 6 (% 16) 0 (% 0) 0 (% 0) 2 (% 6)	8 (% 30) 14 (% 54) 0 (% 0) 2 (% 8) 2 (% 8) 0 (% 0)	4 (% 57) 3 (% 43) 0 (% 0) 0 (% 0) 0 (% 0) 0 (% 0)	0,091
<b>HQ kullanım süresi<sup>a, b, c</sup></b>	27,35±22,08 14 (12-84)	41,92±39,29 24 (12-180)	61,14±55,65 60 (20-180)	<b>0,016</b>
<b>Günlük Doz (mg)</b>	378,38±62,96 400 (200-400)	330,77±97,03 400 (200-400)	371,43±75,59 400 (200-400)	0,064
<b>Kümülatif doz (g)<sup>a, b, c</sup></b>	280,86±185,55 168 (144-720)	350,77±233,93 288 (96-1080)	579,43±314,89 720 (240-1080)	<b>0,020</b>

\* Özet ölçüt, tanı için sayı (yüzde), diğer ölçümler için ortalama±s.sapma, medyan (min-maks) olarak verilmiştir.

<sup>a</sup> normal vs hafif sensitivite düşüklüğü için p<0,05, <sup>b</sup> normal vs orta sensitivite düşüklüğü için p<0,05,

<sup>c</sup> hafif sensitivite düşüklüğü vs orta sensitivite düşüklüğü için p<0,05



Şekil 19. Hasta grubunun görme alanına göre HQ kullanım süreleri

Hasta grubunda görme alanına göre hastaların RSLT ölçümleri incelendiğinde, ölçümlerin görme alanına göre değişim göstermedikleri görülmüştür.

Tablo 15. Hasta Grubunun Görme Alanına Göre RSLT Ölçümleri

Ölçümler	Görme alanı			P
	Normal	Hafif sensitivite düşüklüğü	Orta sensitivite düşüklüğü	
	Özet Ölçüt*	Özet Ölçüt*	Özet Ölçüt*	
<b>RSLT Üst kadran</b>	120,51±14,17 120 (96-148)	120,54±15,17 119,5 (96-157)	122,71±19,37 128 (96-146)	0,936
<b>RSLT Alt kadran</b>	130,24±18,53 130 (76-165)	126,92±13,12 125,5 (109-153)	126,86±22,21 122 (92-152)	0,719
<b>RSLT Nazal kadran</b>	75,22±13,59 75 (47-100)	75,85±13,17 75 (51-96)	75,86±21,56 63 (57-107)	0,983
<b>RSLT Temporal kadran</b>	73,62±9,14 72 (61-93)	68,88±11,92 73 (49-97)	79±20,73 77 (57-120)	0,090

\* Özet ölçüt, ortalama±s.sapma, medyan (min-maks) olarak verilmiştir

Hasta grubunda görme alanına göre hastaların maküler kalınlık ile ilgili ölçümleri incelendiğinde, ölçümlerin görme alanına göre değişim göstermedikleri görülmüştür.

**Tablo 16. Hasta Grubunun Görme Alanına Göre Maküler Kalınlık Ölçümleri**

Ölçümler	Görme alanı			P
	Normal	Hafif sensitivite düşüklüğü	Orta sensitivite düşüklüğü	
	Özet Ölçüt*	Özet Ölçüt*	Özet Ölçüt*	
<b>MK Merkez</b>	110,73±68,82 146 (12-210)	139,88±61,11 162,5 (18-216)	143,57±67,36 154 (14-213)	0,172
<b>MK Merkez halka</b>	162,46±65,24 198 (39-235)	182,69±43,99 189,5 (71-245)	184,71±71,56 205 (29-241)	0,346
<b>MK Üst kadran</b>	275,84±31 281 (155-315)	280,15±26,28 281,5 (220-323)	288,14±23,72 300 (241-308)	0,554
<b>MK Alt kadran</b>	272,05±40,95 278 (91-321)	277,15±30,54 276,5 (194-315)	302±21,88 307 (265-324)	0,138
<b>MK Nazal kadran</b>	252,95±53,3 271 (122-319)	268,96±38,7 269 (146-329)	279,43±41,99 294 (198-314)	0,247
<b>MK Temporal kadran</b>	236,54±58,99 266 (94-296)	253,96±40,02 269,5 (143-295)	233±85,85 283 (99-290)	0,429
<b>MK Total</b>	249,92±40,24 265 (134-302)	260,69±28,8 264,5 (187-297)	266,29±35,2 277 (193-293)	0,361

\* Özet ölçüt, ortalama±s.sapma, medyan (min-maks) olarak verilmiştir.

Hasta grubunda görme alanına göre hastaların mikroperimetri ölçümleri incelendiğinde, görme alanına göre test skoru ve retinal duyarlılık değerlerinin değişim gösterdiği, diğer ölçümlerinse değişim göstermedikleri görülmüştür. Buna göre, hem test skorunun hem de retinal duyarlılığın görme alanı normal ve hafif sensitivite düşüklüğü olan hastalarda, görme alanında orta sensitivite düşüklüğü olan hastalara göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

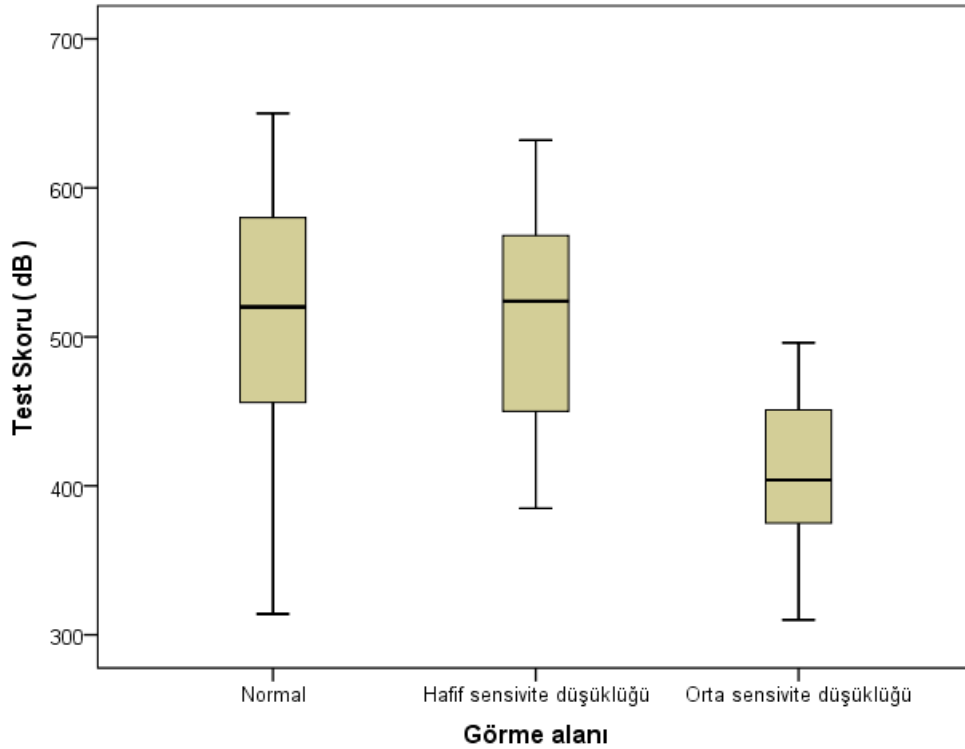
**Tablo 17. Hasta Grubunun Görme Alanına Göre Mikroperimetri Ölçümleri**

Ölçümler	Görme alanı			P
	Normal	Hafif sensitivite düşüklüğü	Orta sensitivite düşüklüğü	
	Özet Ölçüt*	Özet Ölçüt*	Özet Ölçüt*	
Test Skoru (dB) <sup>b, c</sup>	518,32±89,24 520 (314-650)	510,42±68,99 524 (385-632)	408,86±62,45 404 (310-496)	<b>0,006</b>
Retinal duyarlılık (dB) <sup>b, c</sup>	12,98±2,27 13 (7,8-16,5)	12,17±1,61 11,95 (9,2-14,9)	10,13±1,71 10,1 (7,2-12,4)	<b>0,003</b>
2° derecelik alandaki yüzde (%)	92,97±9,93 96 (56-100)	86,69±17,16 93,5 (50-100)	82,86±18,87 94 (52-100)	0,093
4° derecelik alandaki yüzde (%)	99,68±0,88 100 (96-100)	98,73±3,21 100 (86-100)	99±1,73 100 (96-100)	0,217
<b>Hastaların Fiksasyon Paterni</b>				
Stabil fiksasyon	34 (% 92)	20 (% 77)	5 (% 71)	0,169
Göreceli stabil olmayan fiksasyon	3 (% 8)	6 (% 23)	2 (% 29)	
Stabil olmayan fiksasyon	0 (% 0)	0 (% 0)	0 (% 0)	

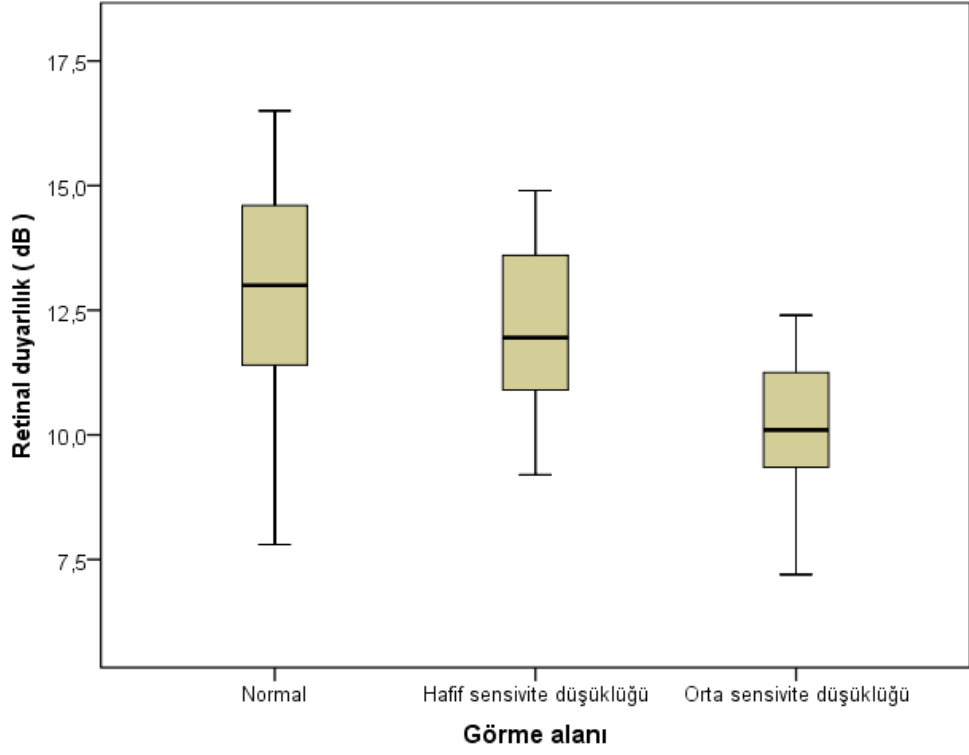
\* Özet ölçüt, fiksasyon paterni için sayı (yüzde), diğer ölçümler için ortalama±s.sapma, medyan (min-maks) olarak verilmiştir.

<sup>a</sup> normal vs hafif sensitivite düşüklüğü için  $p<0,05$ , <sup>b</sup> normal vs orta sensitivite düşüklüğü için  $p<0,05$ ,

<sup>c</sup> hafif sensitivite düşüklüğü vs orta sensitivite düşüklüğü için  $p<0,05$



**Şekil 20. Hasta grubunun görme alanına göre test skorları**



Şekil 21. Hasta grubunun görme alanına göre retinal duyarlılık değerleri



## 5. TARTIŞMA

Antimalaryal ilaç olan hidroksiklorokin ve klorokin 1950'li yıllardan başlayarak RA, DLE, SLE ve diğer otoimmün hastalıkların tedavisinde immünomodülatör etkilerinden yararlanılmak için kullanılmaktadır Hidroksiklorokin ve klorokin kullanımına bağlı makülopati nadiren görülmesine rağmen hasarın geri dönüşsüz olması önem arz etmektedir. Bu nedenle retinopati ilaç kullanımının geri dönüşsüz bulgusu olan öküz gözü makülopati ortaya çıkmadan erken toksik dönemde fark edilmeli ve ilaç alımı durdurulmalıdır. Günümüzde antimalaryal ilaç kullanımına bağlı retinal toksik hasarı funduskopik değişim ve semptomatik görme kaybı gelişmeden saptayabilecek altın standart klinik bir test mevcut değildir. Bu yüzden araştırmacıların ilgisi retinal hasar geri dönüşsüz olmadan erken evrede saptanması üzerine yoğunlaşmıştır ve antimalaryal ilaç kullanımına bağlı erken retina toksisitesinin tespit edilmesinde bir çok yöntem üzerinde çalışmalar hız kazanmıştır.

Hidroksiklorokin, klorokine göre daha az toksik olduğu için daha yaygın kullanılmaktadır ve klorokine benzer mekanizmalarla toksik etki oluşturmaktadır. Hallberg<sup>13</sup>, Rosenthal<sup>55</sup> ve Anderson<sup>56</sup> yaptıkları hayvan ve insan 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. Deneysel hayvan çalışmalarında en erken değişiklikler retina ganglion hücrelerinde gösterilmiştir.<sup>56</sup> Buna rağmen hem hayvan hem de insan retinasının histopatolojik çalışmalarında parasantral fotoreseptörlerin en fazla hasara uğradığı ancak retinal nöronların ve RPE hücrelerinin daha az hasarlandığı gösterilmiştir.<sup>56,97</sup>

Bu amaçlarla başladığımız çalışmamızda; Ağustos 2011 ve Ağustos 2012 tarihleri arasında kliniğimize başvuran hidroksiklorokin kullanım öyküsü mevcut 35 kadın hastanın toplam 70 gözü ile benzer yaş aralığında sağlıklı 35 kadının 70 gözü karşılaştırıldı.

Genel olarak günlük doz 6,5 mg/kg (400mg/gün) ve kümülatif doz 1000 gr altında olduğunda hidrosiklorokin retinopatisi gelişim riskinin düşük olduğu görülür.<sup>12,50,76</sup> Amerikan Göz Akademisi<sup>50</sup> de 6,5 mg/kg/gün den az dozda ilaç kullanımını önermektedir.<sup>11,50</sup> Jonathan ve ark<sup>80</sup> kümülatif dozun günlük dozdan daha önemli olduğunu belirtmişlerdir. Wolfe ve Marmor<sup>76</sup> toksisitenin günlük doz ile ilişkili olmadığını asıl risk faktörünün tedavi süresi ile birlikte kümülatif doz olduğunu bildirmişlerdir. Yine Wolfe ve Marmor<sup>76</sup> böbrek ve karaciğer hastalığının riski arttırdığına dair bir vakanın bildirilmediğini dolayısıyla riskin teorik olarak kabul edilebileceğini bildirmiştir. Çalışmamıza katılan hastaların bilinen karaciğer ve böbrek hastalığı mevcut değildi ve günlük doz aralığı 200-400 mg arasında idi. Hastaların günlük doz ve kullanım süresi ile yaklaşık olarak hesaplanan kümülatif doz miktarları bir hastada 1080 gr olarak hesaplandı diğer hastaların kümülatif doz miktarları 1000 gr'ın altında bulunmuştur. Hastaların kümülatif doz ortalaması 336,69±234,37 g ve kullanım süresi ortalaması 36,14±34,9 ay olarak bulundu.

Yaş tartışmalı olmakla birlikte Amerikan Göz Akademisi<sup>50</sup> tarafından risk faktörü olarak bildirilmiş ve 60 yaşın üzerinde riskin arttığı bildirilmiştir. Wolfe, Marmor<sup>76</sup> ve Bergholz<sup>77</sup> yaşın birincil risk faktörü olmadığını ve tedavi süresi-kümülatif doz ile ilişkili olarak ileri yaşta toksisitenin arttığını bildirmiştir. Yine Wolf ve Marmor<sup>76</sup> ilk 5 yıl içinde toksisite prevalansını yaklaşık 1/1000 olarak ve 5-7 yıl sonrasında hızla artarak yaklaşık 1/100 'e yükseldiğini bildirmiştir. Johnson ve Vine<sup>15</sup> 47 hastalık serilerinde (ortalama yaş 28-84) 60 yaşın altında hiçbir hastada hidrosiklorokin retinopatisi gözlemezken 60 yaşın üstünde 13 hastada saptamıştır. Çalışmamızda 60 yaş üzeri bir hastamız mevcuttu ve retinopati mevcut değildi. Yine kullanım süresi 5 yıldan fazla olan 9 hasta mevcut olup hasta grubu içerisinde bakılan parametrelerde belirgin anlamlı fark bulunmadı.

10- 2 statik perimetri klorokin ve hidrosiklorokin retinopatisinin erken tanısında en hassas yöntemdir. Parasentral skotom hastalığın ilk bulgusu olabilir.<sup>95</sup> Bazı araştırmacılar kırmızı stimulus ile testin yapılmasını önerse de, Easterbrook<sup>36</sup> ve Amerikan Göz Akademisi<sup>50</sup> beyaz stimulusun klorokin retinopatisini belirlemede daha özgün olduğunu kaydetmiştir. Bizim çalışmamızda statik 10- 2 eşik beyaz stimulus tercih edildi. Easterbrook, statik perimetrinin ancak Amsler grid testinde ve renkli

görmede değişiklik gösteren veya 10 yıldan fazla ilaç kullanan hastalarda yapılmasını önermekte ve sık görme alanı testinin yüksek maliyete neden olacağını belirtmiştir.<sup>98</sup>

Görme keskinliği, renkli görme ve fundus muayenesi normal olan hastalarda, görme alanındaki değişiklikler ile erken dönemde retinopatinin saptanması önemlidir. Bu dönemde ilaç kesilirse toksik retinopati geri dönüşümlü olabilir. Görme alanındaki skotom kaybolabilir. Görme keskinliğinin 20/20'nin altına düştüğü, renkli görmenin azaldığı, absolü skotomların olduğu semptomatik hastalarda ilaç kesilse bile hastaların % 60-70'inde santral görme ve görme alanı kaybı devam edecektir.<sup>99</sup>

Octopus 900 (Haag-Streit, Inc, USA) bilgisayarlı perimetride Goldmann stimulus boyutu spot III beyaz stimulus ve 10 dereceyi tarayan 10- 2 statik eşik testi olarak yaptığımız incelemede ortalama MD değerleri hasta grubunda  $2,55\pm 1,48$  , kontrol grubunda  $1,94\pm 0,9$  olarak bulundu.( $P=0,004$ ) Yine hasta grubunda ortalama PSD değeri  $1,88\pm 0,7$  kontrol grubunda  $1,68\pm 0,52$  olarak bulundu.( $P=0,057$ ) Görme alanındaki sensitivite düşüklükleri incelendiğinde ise, kontrol grubunda 66 gözde (% 94) normal, 2 gözde (% 3) hafif sensitivite düşüklüğü, 2 gözde ise (% 3) orta sensitivite düşüklüğü ile birlikte perisantral skotom olduğu görülürken, hasta grubunda 37 gözde (% 53), 26 gözde (% 37) hafif sensitivite düşüklüğü, 7 gözde ise (% 10) orta sensitivite düşüklüğü ile birlikte perisantral skotom olduğu görülmüştür. ( $P<0,001$ )

Hasta grubunun kontrol grubuna göre yapılan değerlendirmesinde hasta grubunda MD değerleri anlamlı yüksek, PSD değerleri sınırdan anlamlı yüksek ve hasta grubunda anlamlı derecede sensitivite düşüklüğü bulundu. Çalışma sonucunda hasta grubu içindeki değerlendirmede hidrosiklorokin kullanım süresi ve toplam doz arttıkça görme alanında sensitivite düşüklüğü, MD değerinde artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. PSD değerlerinde ise sadece toplam doz ile korele artış olduğu görüldü. Ancak yaş ile anlamlı ilişki bulunamadı.

Görme alanı testi hidrosiklorokin retinopati takibinde halen önemini korumakta olan bir yöntem olmasına rağmen katarakt başta olmak üzere ortam opasitelerinden ve hasta kooperasyonundan fazla etkilenmekte ve retinopati kararı vermede bazen tek başına yeterli olmamaktadır. şüpheli görme alanı defekti olan hastalarda güncel ek testlerin<sup>50</sup> yapılması ve retinopatinin tanımlanması, geri dönüşüm evresinde ilacın kesilmesini sağlayarak morbiditeyi azaltacaktır.

Amerikan Göz Akademisinin<sup>50</sup> önerdiği iki yeni yöntem olan fundus otofloresan ve mfERG çalışmaya imkan yetersizliği nedeniyle alınamamıştır. Ancak fundus otofloresan ve mfERG ile yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur. Fundus otofloresan (FAF) görüntüleme yeni bir yöntem olup retina hastalıklarında erken RPE değişiminin tesbit edilmesinde kullanılmaktadır. Bu yeni yöntemde RPE' nin metabolik aktivitesini tesbit etmek için konfokal laser oftalmoskop kullanılmaktadır.<sup>96</sup> Kellner ve ark<sup>40</sup> bir yıldan uzun süre klorokin ve hidroklorokin kullanan hastalarda erken retinal değişimleri tesbit etmek için mfERG ve FAF görüntüyü karşılaştırmıştır. Uzun dönem antimalaryal ilaç kullanan ve görme alanında değişim olan veya olmayan 25 hastada FAF görüntüleme ve 23 hastada mfERG yapılmıştır. Yirmibeş hastanın 10'unda (% 40) FAF'da değişim tesbit edilmiştir. Multifokal ERG ile FAF değişimi olan hastaların hepsinde ve normal FAF görüntüsü olan dört hastada perisantral, santral ve yaygın amplitüd azalması saptanmıştır. FAF görüntüleme ile antimalaryal ilaç kullanımına bağlı erken RPE değişimlerinin doğru tesbit edilebileceği belirtilmiştir. Multifokal ERG ile FAF görüntüleri karşılaştırıldığında, mfERG ile daha fazla retina anomalisinin saptandığı gösterilmiştir. FAF ve mfERG ile retina anomalileri görüldüğünde antimalaryal ilaç kullanımının durdurulmasını önermiştir. Yakın geçmişte yapılan bu çalışmalar antimalaryal ilaç kullanan hastalarda, mfERG'nin toksik retina hasarı gelişmeden, retina fonksiyon değişimlerinin erken belirlenmesinde çok duyarlı bir yöntem olduğunu göstermiştir.<sup>42,43</sup> Klorokin ve hidroklorokin toksisitesine özgü en karakteristik mfERG bulguları, parafoveal P1 amplitüdünde azalma ve N1 ve P1 oluşma zamanında gecikmedir.<sup>42,91,92</sup> Multifokal ERG kullanılması ile uzun süre hidroklorokin tedavisi alan ve fundus değişimi ve görme keskinliği normal olan hastalarda retina fonksiyon anomalileri gösterilmiştir.<sup>42,47,93,94</sup> So ve ark<sup>94</sup> beş yıldan uzun süre hidroklorokin kullanan altı hastanın üçünde (% 50) mfERG ile perisantral depresyon saptamıştır. Moschos ve ark<sup>93</sup> beş yıldan az hidroklorokin kullanan 20 hastanın sekizinde (% 40) mfERG anomalisi göstermiştir. Multifokal ERG'de ileri derecede amplitüd azalması olan hastalarda hidroklorokin kesilmesi ile bazı hastalarda mfERG bulgularının normale geri döndüğü tesbit edilmiştir. Bu durum hidroklorokin nedeniyle oluşan retina fonksiyon bozukluğunun geri dönüşümlü olduğunu desteklemektedir. Diğer bir çalışmada Maturi ve ark<sup>42</sup> uzun süre hidroklorokin tedavisi alan 19 hastanın 11 (% 58)'inde mfERG anomalisi

saptamıştır. Çalışmaların sonucunda uzun süre klorokin ve hidroksiklorokin kullanan hastalarda retina fonksiyon bozukluğunun yaygın olduğu görülmektedir. Klorokin ve hidroksiklorokin retinopatisinin değerlendirilmesinde, ardışık mfERG kullanımı diğer testlerden daha önce retina fonksiyon değişimlerini saptayarak toksik retinopatinin subklinik evrede tesbit edilmesini sağlamaktadır.

Amerikan Göz Akademisinin<sup>50</sup> önerdiği bir diğer yöntem olan SD-OKT dir. Çalışmalarda çeşitli düzeyde hidroksiklorokin toksisitesi olan hastalarda parafoveal öncelikle kon dış segment çizgisinde daha sonrada iç-dış segment çizgisinde bozulma tespit edilmiştir.<sup>54,71,74,75,79,88</sup> Yine ileri dönem retinopatide uçan daire (*flying saucer*) erken dönem retinopatide güve yeniği (*moth-eaten*) bulguları tarif edilmiştir.<sup>79,88</sup>

High-speed Ultra-High Resolution OCT (hsUHR-OCT ) oftalmolojide kullanılmak için yakın geçmişte geliştirilmiş olan bir sistemdir. Bu sistemde Spectral veya Fourier Domain kullanılarak görüntü kazanım hızı ve çapraz kesit görüntü çözünürlüğü belirgin olarak artmıştır. Standart OCT ile karşılaştırıldığında, Standart OCT’de 10 µ olan aksiyel çözünürlük bu sistemde 3.5 µ dur. Ayrıca Standart OCT’ye göre görüntü kazanımı 75 kat daha hızlıdır.<sup>52,53</sup>

Rodriguez–Padilla ve ark<sup>54</sup> hsUHR-OCT, mfERG ve görme alanı ile hidroksiklorokin kullanan 15 hasta ve 6 kontrol hastasında yapısal değişimleri karşılaştırmıştır. Hafif toksik hasar olan hastalarda hsUHR-OCT ile perifoveal fotoreseptör iç segment ve dış segment bileşiminde devamsızlık ve dış nükleer tabakada incelleme tesbit etmişlerdir. Daha ileri toksik hasarın olduğu hastalarda iç segment ve dış segment bileşiminde tamamen kayıp ile birlikte dış segment düzeyinde artmış saçılım saptamışlardır. Multifokal ERG anomalileri ile hsUHR-OCT bulgularının korele olduğu görülmüştür. Asemptomatik olan hastalarda ve kontrol grubunda ise hsUHR-OCT ve mfERG ile normal bulgular elde edilmiştir. Bu çalışmada hsUHR-OCT ile hidroksiklorokin kullanan, semptomatik, görme alanında ve mfERG’de anomali mevcut olan hastalarda perifoveal fotoreseptör iç segment ve dış segment bileşiminde belirgin değişim saptanmıştır.

Amerikan Göz Akademisi<sup>50</sup> retinopati tanımı için, tariflenen bu bulguları kriter olarak kabul etmektedir ancak OKT ile yapılmış olan farklı çalışmalarla da desteklenen; maküler kalınlık ve retina sinir lifi kaybı ile ilgili bir kabul ve kriter henüz mevcut değildir.

Bonanomi<sup>49</sup> ve Pasadhika<sup>82</sup> anatomik olarak retina sinir lifi kaybını uzun dönem antimalaryal ilaç kullananlarda göstermişlerdir. Bonanomi ve ark<sup>49</sup> 34 klorokin kullanan hasta ile klorokin kullanım hikayesi olmayan 34 sağlıklı bireyin RSLT kalınlıklarını değerlendirerek karşılaştırmış ve klorokin kullanan hastalarda bütün bölgelerde RSLT kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Yüksek doz klorokin kullanan ancak klinik olarak makülopatisi olmayan hastalarda da belirgin olarak RSLT kalınlığında azalma tesbit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada günlük ve kümülatif klorokin dozunun RSLT üzerindeki etkisi de değerlendirilmiş ve retina sinir lifi kalınlığındaki incelmeye ile yüksek dozda günlük klorokin kullanımı arasında ilişki tespit edilirken, kümülatif doz ile retina sinir lifi kalınlığı arasında ilişki saptanmamıştır. Başka bir çalışmada Antunes<sup>90</sup> ve ark. romatoid artrit tedavisi için en az 1 yıl süre ile antimalaryal ilaç kullanan 22 hastada retina sinir lifi değişkenliğini araştırmıştır. Kontrol grubu, yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı 20 bireyden oluşturulmuş ve sonuç olarak hastalarda RSLT kaybını 11 (%25) gözde tesbit etmişlerdir.

Çalışmamız sonucunda RSLT kalınlığı ortalamaları üst kadranda hasta grubunda  $120,74 \pm 14,88 \mu$  ve kontrol grubunda  $130,77 \pm 16,29 \mu$  olarak ( $P < 0,001$ ), alt kadranda hasta grubunda  $128,67 \pm 16,95 \mu$  ve kontrol grubunda  $131,83 \pm 18,14 \mu$  olarak ( $P = 0,289$ ), nazal kadranda hasta grubunda  $75,51 \pm 14,13 \mu$  ve kontrol grubunda  $81,94 \pm 14,45 \mu$  olarak ( $P = 0,009$ ) ve temporal kadranda hasta grubunda  $72,4 \pm 11,93 \mu$  ve kontrol grubunda  $78,4 \pm 12,85 \mu$  olarak ( $P = 0,005$ ) saptandı. Hasta grubunda alt kadran hariç tüm kadrandaki retina sinir lifi kalınlıklarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görüldü. İlaç kullanım süresi, toplam doz ve yaş ile ilişkili anlamlı fark saptanmadı. Yine hasta grubu içerisinde görme alanı sensitivite düşüklüğü ile RSLT kalınlığı arasında korelasyon saptanmadı. Sonuç olarak literatürle uyumlu olarak ilacın RSLT kalınlığını azalttığı görülmüş ve ganglion hücre hasarına neden olduğu düşünülmüştür.

Marmor<sup>75</sup> 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 alınmış ve değerlendirilmenin güç olduğu vurgulanmıştır.

Çalışmamızda maküler kalınlık ölçümleri; merkez, merkez halka, alt-üst-nazal-temporal kadran ve toplam maküler kalınlık olarak yapıldı. Merkez kalınlık ortalaması hasta grubunda  $124,84 \pm 66,68 \mu$  ve kontrol grubunda  $129,09 \pm 61,93 \mu$  olarak tespit edildi ve P değeri 0,632 olarak hesaplandı. Merkez halka kalınlık ortalaması hasta grubunda  $172,2 \pm 58,95 \mu$  ve kontrol grubunda  $182,9 \pm 44,52 \mu$  olarak tespit edildi ve P değeri 0,575 olarak hesaplandı. Üst kadran kalınlık ortalaması hasta grubunda  $278,67 \pm 28,54 \mu$  ve kontrol grubunda  $285,5 \pm 36,75 \mu$  olarak tespit edildi ve P değeri 0,033 olarak hesaplandı. Alt kadran kalınlık ortalaması hasta grubunda  $276,94 \pm 36,48 \mu$  ve kontrol grubunda  $288,27 \pm 35,22 \mu$  olarak tespit edildi ve P değeri 0,008 olarak hesaplandı. Nazal kadran kalınlık ortalaması hasta grubunda  $261,54 \pm 47,66 \mu$  ve kontrol grubunda  $276,89 \pm 36,49 \mu$  olarak tespit edildi ve P değeri 0,034 olarak hesaplandı. Temporal kadran kalınlık ortalaması hasta grubunda  $242,66 \pm 55,81 \mu$  ve kontrol grubunda  $273,44 \pm 33,25 \mu$  olarak tespit edildi ve P değeri  $<0,001$  olarak hesaplandı. Total maküler kalınlık ortalaması hasta grubunda  $255,56 \pm 35,94 \mu$  ve kontrol grubunda  $270,47 \pm 28,34 \mu$  olarak tespit edildi ve P değeri 0,011 olarak hesaplandı.

Çalışma sonucunda hasta grubunda merkez ve merkez halka dışında tüm kadranlarda ve toplamda maküler kalınlıkta kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük bulundu. Hasta grubu içerisinde ilaç kullanım süresi, toplam doz, yaş ve görme alanı defekti ile maküler kalınlık azalması arasında korelasyon saptanmadı. Yine hiçbir hastada OKT de alınan retinal kesitlerde anatomik olarak iç-dış segment bileşkesinde değişim saptanmadı. Parafoveal 360° kesit incelemesi gerektiren bu yöntem uzun zaman almakta ve teknisyen tarafından yapılan ölçümler yetersiz kesit incelemesine neden olmaktadır. Bu nedenle antimalaryal retinopatisinden şüphe edilen vakalarda ölçümlerin görme alanı defekti yol göstericiliğinde hekim tarafından yapılmasının daha uygun olduğu görülmüştür.

Angi ve ark.<sup>87</sup> semptomatik olmayan, görme keskinliği tam olan, belirgin fundus bulgusu olmayan 60 yaşındaki bir RA hastasında Mikroperimetrik değerlendirme yapmış ve belirgin sensitivite düşüklüğü (sağ:  $2,80 \pm 4,7$  dB ve sol  $2,84 \pm 4,7$  dB) tespit etmiş, fiksasyon paternini her iki gözde stabil (%100) olarak bulmuşlardır. Tek olguluk bu çalışmada Mikroperimetrimin erken dönem toksisitenin saptanmasında üzerinde çalışılması gereken ve ümit vaad eden bir yöntem olduğu bildirilmiştir. Literatürde yapılmış vaka serisine rastlanmamış olup çalışmamızda mikroperimetri parametreleri

olan retinal duyarlılık, test skoru ve fiksasyon paternleri hasta ve kontrol grubu ile değerlendirildi. Çalışmada test skoru hasta grubunda  $504,44 \pm 85,22$ , kontrol grubunda  $510,94 \pm 95,02$  idi ve P değeri 0,671 olarak bulundu. Retinal duyarlılık değerleri hasta grubunda  $12,4 \pm 2,14$  dB, kontrol grubunda  $12,75 \pm 2,38$  dB idi ve P değeri 0,352 olarak bulundu. Sonuç olarak hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmadı. Hasta grubunda 59 (%84) gözde stabil fiksasyon, 11 (%16) gözde göreceli stabil fiksasyon; kontrol grubunda 65 (%93) gözde stabil fiksasyon, 5 (%7) gözde göreceli stabil fiksasyon tespit edilmiş olup hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan fiksasyon stabilite kaybı görüldü. ( $P=0,111$ ) Ancak hasta grubu içerisindeki değerlendirmede yaş, kullanım süresi ve toplam doz arttıkça retinal duyarlılıkta ve test skorunda azalma olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. ( $P<0,001$ ) Hasta grubu içerisinde görme alanı sensitivite düzeyi ile retinal duyarlılık düzeyleri ve test skoru arasında korelasyon mevcuttu. (Test skoru için  $P=0,006$ , Retinal duyarlılık için  $P=0,003$ ). Sonuç olarak; Angi ve ark.<sup>87</sup>'nin birdirmiş olduğu olgu ileri yaş (>60), yüksek doz (6,5mg/kg/gün), uzun kullanım süresi (>6 yıl) nedeniyle retinopati beklentisi yüksek bir olgu olup genel olarak çalışmamızda benzer özellikte hasta sayısının düşük olması nedeniyle mikroperimetrik değerlendirme sonuçlarının anlamlı fark göstermediği düşünüldü. Mikroperimetri ile yapılacak daha geniş demografik özellikler taşıyan çalışmalarla, daha detaylı bilgilerin elde edilerek toksik retinopatinin erken dönem değişikliklerinin tanımlanmasının sağlanabileceği düşünüldü.

Tüm bu sonuçların ışığında yapılacak olan daha geniş çalışmalarla; fonksiyonel testlerin ve retinal görüntü sistemlerinin kombinasyonu ile retinal hastalıkların patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması sağlanacaktır. Böylece antimalaryal kullanan hastaların takibi daha güvenli yapılarak geri dönüşümsüz toksik hasar gelişmeden erken tanı konulması sağlanacaktır.



## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalına Romatoloji Bilim Dalından Ağustos 2011 ve Ağustos 2012 tarihleri arasında konsülte edilen hidrosiklorokin kullanan hastalar ile sağlıklı bireyler arasında risk faktörleri, görme alanı, maküler kalınlık, retina sinir lifi tabakası kalınlığı ve maküla fonksiyonunu yansıtan mikroperimetrik parametreler arasındaki ilişki incelenmiştir.

Sonuç olarak;

1) Hasta grubunda görme alanında kontrol grubuna göre MD değerleri anlamlı yüksek, PSD değerleri sınırdan anlamlı yüksek bulundu ve hasta grubunda anlamlı derecede sensitivite düşüklüğü tespit edildi.

2) Hidrosiklorokin kullanım süresi ve toplam doz ile görme alanında sensitivite düşüklüğü, MD değerinde artış arasında korelasyon olduğu ancak PSD değerlerinin sadece toplam doz ile korele artış gösterdiği görüldü.

3) Görme alanı parametreleri ile yaş arasında korelasyon bulunmadı.

4) Hasta grubunda alt kadran hariç tüm kadranlardaki retina sinir lifi kalınlıklarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görüldü.

5) İlaç kullanım süresi, toplam doz, yaş ve görme alanı sensitivite düşüklüğü ile retina sinir lifi kalınlığı arasında korelasyon saptanmadı.

6) Hasta grubunda merkez ve merkez halka dışında tüm kadranlarda ve toplamda maküler kalınlıkta kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük bulundu.

8) İlaç kullanım süresi, toplam doz, yaş ve görme alanı sensitivite düşüklüğü ile maküler kalınlık arasında korelasyon saptanmadı.

9) Hasta ve kontrol gurupları arasında Test skoru ve retinal duyarlılıkta anlamlı fark bulunmadı.

10) Hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan fiksasyon stabilite kaybı saptandı.

11) Hasta grubunda yaş, kullanım süresi, toplam doz arttıkça retinal duyarlılıkta ve test skorunda istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görüldü.

## KAYNAKLAR

1. **Rynes RI.** Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. *Br J Rheumatol* **1997**; 36: 799-805.
2. **Cambiaggi A.** Unusual ocular lesions in a case of systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol* **1957**; 57:451- 453.
3. **Berstein HN.** Ophthalmologic considerations and testing in patients receiving long term antimalarial therapy. *Am J Med* **1983**;75: 25-34.
4. **Easterbrook M.** An ophthalmological view on the efficacy and safety of chloroquine versus hydroxychloroquine. *J Rheumatol* **1999**; 26: 1866-1868.
5. **Easterbrook M.** Detection and prevention of maculopathy associated with antimalarial agents. *Int Ophthalmol Clin* **1999**; 39: 49-57.
6. **Arden GB, Kolb H.** Antimalarial therapy and early retinal changes in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Med* **1966**; 39: 49- 57.
7. **Mackenzie AH.** Dose refinements in long-term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarials. *Am J Med* **1983**;75: 40-45.
8. **Mantyljarvi M.** Hydroxychloroquine treatment and the eye. *Scand J Rheumatol* **1985**;14: 171-4.
9. **Berstein HN.** Ocular safety of hydroxychloroquine. *Ann Ophthalmol* **1991**; 23: 292-296
10. **Easterbrook M.** Screening for antimalarial toxicity: Current concepts. *Can J Ophthalmol* **1998**; 37: 325- 328.
11. **Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M.** Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* **2002**;109: 1377-1382.
12. **Silman A, Shipley M.** Ophthalmologic monitoring for hydroxychloroquine toxicity:a scientific review of available data. *Br J Rheumatol* **1997**;36: 599- 601.
13. **Hallberg A, Naeser P, Andersson A.** Effects of long term chloroquine exposure on the phospholipids metabolism in retina and pigment epithelium of the mouse. *Acta Ophthalmol* **1990**;68:125-130
14. **Falcone PM, Paolini L, Lou PL.** Hydroxychloroquine toxicity despite normal dosetherapy. *Ann Ophthalmol* **1993**; 25: 385-388.38
15. **Johnson MW, Vine AK.** Hydroxychloroquine therapy in massive total doses without retinal toxicity. *Am J Ophthalmol* **1987**;104 (2): 139 -44.
16. **Vu BL, Easterbrook M, Hovis JK.** Detection of color vision defects in chloroquine retinopathy. *Ophthalmology* **1999**;106: 1799- 1804.
17. **Rynes RI.** Ophthalmologic safety of long-term hydroxychloroquine sulfate treatment. *Am J Med* **1983**;75: 35- 9.
18. **Crews SJ.** Chloroquine retinopathy with recovery in early stages. *Lancet* **1964**;2: 436- 438.

19. **Easterbrook M.** The ocular safety of hydroxychloroquine. *Semin Arthritis Rheum* **1993**;23 (2 Suppl 1): 62S-67S.
20. **Herman K, Leys A, Spileers W.** (Hydroxyl)-chloroquine retinal toxicity: two case reports and safety guidelines. *Bull Soc Belge Ophthalmol* **2002**;284: 21-29.
21. **Maksymowych W, Russell AS.** Antimalarials in rheumatology: efficacy and safety. *Semin Arthritis Rheum* **1987**;16: 206-221.
22. **Easterbrook M.** Screening for antimalarial toxicity. *Can J Ophthalmol* **1993**; 28 (2): 51-52
23. **Ruiz RS, Saatci OA.** Chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: How to follow affected patients. *Ann Ophthalmol* **1991**; 23: 290-291.
24. **Warner A.E.** Early hydroxychloroquine macular toxicity. *Arthritis Rheum* **2001**;44(8): 1959- 1961.
25. **Morsman CD, Livesey SJ, Richards IM, et al.** Screening for hydroxychloroquine retinal toxicity: is it necessary? *Eye* **1990**;4: 572-576.
26. **Morand EF, McCloud PI, Littlejohn GO.** Continuation of long term treatment with hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* **1992**; 51: 1318 -1321.
27. **Blyth C, Lane C.** Hydroxychloroquine retinopathy: is screening necessary? *Br Med J* **1998**;316:716 -717.
28. **Royal College of Ophthalmologists.** Ocular toxicity and hydroxychloroquine: Guidelines for screening. London: The College; **2004**.
29. **Budenz DL, Chang RT, Huang X, Knighton RW, Tielsch JM.** Reproducibility of retinal nerve fiber thickness measurements using the Stratus OCT in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2005**; 46:2440-
30. **Sek-Tien Hoh.** Evaluating the optic nerve and retinal nerve fibre layer: The roles of Heidelberg retina tomography, scanning laser polarimetry and optical coherence tomography. *Ann Acad Med* **2007**;36: 194-202.
31. **Schuman JS, Pedut KT, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker JG, Puliafito CA, Fujimoto JG, Swanson EA.** Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology* **1996**; 103:1889-1898
32. **Pieroth L, Schuman JS, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker J, Mattox C, Pedut KloizmanR, Puliafito CA, Fujimoto JG, Swanson E.** Evaluation of focal defects of the nerve fiber layer using optical coherence tomography. *Ophthalmology* **1999**; 106:570-579
33. **Trick GL, Calotti FY, Skarf B.** Advances in imaging of the optic disc and retinal nerve fiber. *J Neuroophthalmol* **2006**; 26: 284-295.
34. **Budenz DL, Michael A, Chang RT, McSoley J, Katz J.** Sensitivity and specificity of the StratusOCT for perimetric glaucoma. *Ophthalmology* **2005**; 112:3-9.
35. **Wollstein G, Ishikawa H, Wang J, Beaton SA, Schuman JS.** Comparison of three optical coherence tomography scanning areas for detection of glaucomatous damage. *Am J Ophthalmol* **2005**; 139:39-43.
36. **Puliafito CA, Hee MR, Schuman JS, Fujimoto JG.** Optical Coherence Tomography of Ocular Diseases. Boston, Slack **1996**; 36:289-356.

37. **American Academy of Ophthalmology.** Optic nerve head and retinal nerve fiber layer analysis. *Ophthalmology* **1999**; 106:1414-1424.
38. **Almony A, Garg S, Peters RK, et al.** Threshold amsler grid as a screening tool for asymptomatic patients on hydroxychloroquine therapy. *Br J Ophthalmol* **2005**;89: 569-574.
39. **Bressler NM.** Essential OCT. Dublin: *Carl Zeiss Meditec.*, **2006**.
40. **Kellner U, Renner BA, Tillac H.** Fundus autofluorescence and mfERG for early detection of retinal alterations in patients using chloroquine/hydroxychloroquine. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2006**; 47: 3531-3538.
41. **Mumcuoğlu T, Erdurman C, Durukan HA.** Optik Koherens Tomografi Prensipleri ve Uygulamadaki Yenilikler. *T. Oft. Gaz* **2008**; (38):168-17.
42. **Maturi RK, Yu M, Weleber RG.** Multifocal electroretinographic evaluation of longterm hydroxychloroquine users *Arch Ophthalmol* **2004**; 122: 973- 981.
43. **Lai TTY, Chan WM, Li H, Lai RYK, Lam DSC.** Multifocal electroretinographic changes in patients receiving hydroxychloroquine retinopathy. *Am J Ophthalmol* **2005**;140: 794-807.
44. **Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA.** Optical coherence tomography. *Science* **1991**; 254:1178-1181.
45. **Özdek S, ÖnoI M, Gürelik G, Hasanreisöğlu B.** Retina sinir lifi tabakası kalınlığındaki yaşı bağlı değişikliklerin sinir lifi analizatörü ile değerlendirilmesi. *MN Oftalmoloji* **1999**;6:54-57.
46. **Kanski JJ.** *The Glaucomas.* In: Clinical Ophthalmology. Butterworth Heinemann. Internationale Edition, **1994**: 233-284.
47. **Penrose PJ, Tzekov RT, Sutter EE, et al.** Multifocal electroretinography evaluation for early detection of retinal dysfunction in patients taking hydroxychloroquine. *Retina* **2003**; 23:503-512.
48. **Choplin NT.** Retinal Nerve Fiber Layer Analysis. In Yanoff M(eds) *Oftalmoloji.* Barcelona, Spain: Mosby International Ltd., **2004**.
49. **Bonanomi MT, Dantas NC, Medeiros FA.** Retinal nerve layer thickness measurement in patients using chloroquine. *Clin Exp Ophthalmol* **2006**; 34:130- 136.
50. **Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF.** American academy of opthalmology. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology.* **2011**;118 (2):415-422
51. **Fontaine F, Rougier MB, Korobelnik JF.** Optical coherence tomography in hydroxychloroquine retinopathy: Two observational case reports. *Retinal Cases&Brief Reports* **2007**; 1: 131.
52. **Wojtkowski M, Bajraszewski T, Gorczynska I, et al.** Ophthalmic imaging by spectral optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* **2004**; 138: 412-419.
53. **Schmidt-Erfurth U, Leitgeb RA, Michels S, et al.** Three-dimensional ultrahighresolution optical coherence tomography of macular diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2005**; 46: 3393-3402.
54. **Rodriguez-Padilla JA, Hedges TR, Monson B, et al.** High-speed ultra-highresolution optical coherence tomography findings in hydroxychloroquine retinopathy, *Arch Ophthalmol* **2007**;125:775 780.41
55. **Anderson HR, Gardiner TA, et al.** Chloroquine causes lysosomal dysfunction in neural retina and RPE: implications for retinopathy. *Curr Eye Res* **2007**;28: 277–284.

56. **Rosenthal AR, Kolb H, Bergsma D, et al.** Chloroquine retinopathy in the rhesus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2006**;17:1158–1175.
57. **Sakata LM, Ortega JD, Sakata V, Girkin CA.** Optical coherence tomography of the retina and optic nerve – a review. *Clin Exp Ophthalmol* **2009**; 37: 90–99
58. **Jampol LM, In Ryan SJ.** *Retina*, The CV Mosby Company, St Louis, Baltimore, Toronto **1989**; 281-88.
59. **Fujimato JG.** Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nat Biotechnol.* **2003**; 119:1361-67.
60. **Fujimato JG, Brezinski ME, Tearny GJ.** Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography. *Nat Med.* **1995**; 1(9):217-229.
61. **Menke MN, Sato E, Van De Velde FJ, Fekete GT.** Combined use of SLO microperimetry and OCT for retinal functional and structural testing. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **2006**; 244(5):634-8.
62. **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 Res* **2010**; 43(2):92-8.
63. **Holz FG, Spaide RF.** Microperimetry in macular disease. *Medical Retina, Essentials in Ophthalmology*. Springer-Verlag Heidelberg Berlin, **2007**: 1-8.
64. **Sawa M, Gomi F, Toyoda A, Ikuno Y, Fujikado T, Tano Y.** A microperimeter that provides fixation pattern and retinal sensitivity measurement. *Jpn J Ophthalmol* **2006**; 50(2):111-5.
65. **Crossland Michael D.** Fixation stability measurement using the MP-1 microperimeter. *Retina* **2009**;29:651–656.
66. **Fujii GY, De Juan E, Sunness JS, Humayun MS, Pieramici DJ, Chang TS.** Patient selection for macular translocation surgery using the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology* **2002**;109:1737-1744.
67. **Rohrschneider K, Itmann SF, Springer C.** Use of fundus perimetry (microperimetry) to quantify macular sensitivity. *Prog Retinal and Eye Res* **2008**; 536–548.
68. **S Frenkel, JE Morgan, EZ Blumenthal.** Histological measurement of retinal nerve fibre layer thickness, *Eye* **2005**;19: 491–498.
69. **Midena E, Vujosevic S, Cavarzeran F.** Normal values for fundus perimetry with the Microperimeter MP1 *Ophthalmol* **2010**;117:1571–1576.
70. **Sabates FN, Vincent RD, Koulen P, Sabates NR, Gallimore.** Integration of visual function and retinal structure with Microperimetry and Spectral - Domain Optical Coherence Tomography *Retina* **2011**;31:1294–1302.
71. **Turgut B, Turkuoglu P, Koca SS, Aydemir O.** Detection of the regression on hydroxychloroquine retinopathy in optical coherence tomography. *Clin Rheumatol* **2009**;28:607–609.
72. **Anderson C, Pahk P, Blaha G, Spindel GP, Alster Y, Rafaeli O, Marx JR.** Preferential hyperacuity perimetry to detect hydroxychloroquine retinal toxicity. *Retina* **2009**;29:1188–1192
73. **Michaelides M, Stover NB, Francis PJ, Weleber RG.** Retinal toxicity associated with Hydroxychloroquine and Chloroquine. *Arch Ophthalmol* **2011**;129(1):30-39

74. **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**; 24:756–763
75. **Marmor MF.** Comparison of screening procedures in Hydroxychloroquine toxicity. *Arch Ophthalmol.* **2012**;130(4):461-469
76. **Wolfe F, Marmor MF.** Rates and predictors of Hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arth Car & Res.* **2010**;62:775–784
77. **Bergholz R, Schroeter J, Ruther K.** Evaluation of risk factors for retinal damage due to chloroquine and hydroxychloroquine. *Br J Ophthalmol* **2010**;94:1637-1642
78. **Heravian J, Saghafi M, Shoeibi N, Hassanzadeh S, Shakeri M, Sharepoor M.** A comparative study of the usefulness of color vision, photostress recovery time and visual evoked potential tests in early detection of ocular toxicity from hydroxychloroquine. *Int Ophthalmol* **2011**;31:283–289
79. **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. *Trans Am Ophthalmol Soc* **2009**;107:28-34
80. **Lyons JS, Severns ML.** Detection of early Hydroxychloroquine retinal toxicity enhanced by ring ratio analysis of Multifocal Electroretinography. *Am J Ophthalmol* **2007**;143:801–809
81. **Gilbert ME, Savino PJ.** Missing the Bull’s Eye. *Surv Ophthalmol* **2007**;52:440-442.
82. **Pasadhika S, Fishman GA.** Effects of chronic exposure to hydroxychloroquine or chloroquine on inner retinal structures. *Eye* **2010**;24:340–346
83. **Tanga L, Centofanti M, Oddone F, Parravano M, Parisi V, Ziccardi L, Kroegler B, Perricone P, Manni G.** Retinal functional changes measured by frequency-doubling technology in patients treated with hydroxychloroquine. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **2011**;249:715–721
84. **Milner S, Kellner U.** Comparison of different screening methods for chloroquine/hydroxychloroquine retinopathy: multifocal electroretinography, color vision, perimetry, ophthalmoscopy, and fluorescein angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **2012**;250:319–325
85. **Yam JCS, Kwok AKH.** Ocular toxicity of hydroxychloroquine *Hong Kong Med J* **2006**;12:294-304
86. **Memişoğlu S.** Diyabetik maküla ödeminde intravitreal triamsinolon asetat uygulamasının fonksiyonel sonuçlarının morfolometrik analizi. *Tıpta uzmanlık tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi, Ankara/Türkiye, 2007*
87. **Angi M, Romano V, Valleperas X, Romano F.** Macular sensitivity changes for detection of chloroquine toxicity in asymptomatic patient. *Romano Int Ophthalmol* **2010**;30:195–197
88. **Chen E, David M, Matthew B, Richard SB, Tien HF, Rosa PW, James JK.** Spectral domain optical coherence tomography as an effective screening test for hydroxychloroquine retinopathy (the “flying saucer” sign). *Clin Ophthalmol* **2010**;4:1151–1158

89. **Şimşek F.** Çeşitli nedenlere bağlı maküla ödeminde tedavi öncesi ve sonrası optik koherens tomografi ve mikroperimetrik değişiklikler. *Tıpta uzmanlık tezi*, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana/Türkiye, **2012**
90. **Antunes DA, Cavalcanti HD, Leal D, et al.** Retinal nerve fiber layer alteration in chronic users of chloroquine. *Arq Bras Oftalmol* **2005**; 68(2): 195-197
91. **Kellner U, Kraus H, Foerster MH.** Multifocal ERG in chloroquine retinopathy: Regional variance of retinal dysfunction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **2000**; 238: 94-7.
92. **Tzekov RT, Serrato A, Marmor MF.** ERG findings in patients using hydroxychloroquine. *Doc Ophthalmol* **2004** 108: 87-97.
93. **Moschos MN, Moschos MM, Apostolopoulos M, et al.** Assessing hydroxychloroquine toxicity by the multifocal ERG. *Doc Ophthalmol* **2004**;108:47-53.
94. **So SC, Hedges TR, Schuman JS, et al.** Evaluation of hydroxychloroquine retinopathy with multifocal electroretinography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* **2003**;34: 251-258.
95. **İzgi B, Manav G, Urgancıoğlu M.** Klorokin retinopatisi ve erken tanısında bilgisayarlı görme alanın yeri. *T.Oft. Gaz.* **1993**;23: 122-125.
96. **Delori FC, Dorey CK, Staurenghi G, et al.** In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscine characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **1995**; 36: 718-729.
97. **Bernstein HN, Ginsberg J.**The pathology of chloroquine retinopathy. *Arch Ophthalmol* **1964**;71: 238-245.
98. **Easterbrook M.** Current concepts in monitoring patients on antimalarials. *Aust NZ Ophthalmol.* **1998**; 26: 101-103.
99. **Easterbrook M.** Long-term course of antimalarial maculopathy after cessation of treatment. *Can J Ophthalmol* **1992**; 27(5): 237-239.
100. **Chen JJ, Tarantola RM, Kay CN, Mahajan VB.** Hydroxychloroquine (Plaquenil) Toxicity and Recommendations for Screening. EyeRounds.org. August30, **2011**. Available from: <http://EyeRounds.org/cases/139-plaquenil-toxicity.htm>. (Erişim tarihi: 10.09.2012)

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : İsmail Hakkı Ündar  
**Doğum Tarihi ve Yeri** : 15.10.1983 / MERSİN  
**Medeni Durumu** : Bekar  
**Adres** : Turgut Türkalp Mah. 79042 sk.  
No:18/5 Toroslar / MERSİN  
**Telefon** : 0 (530) 3279648  
**E-mail** : dr\_ismailundar@hotmail.com  
**Mezun Olduğu Fakülte, Yıl** : İstanbul Üniversitesi  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi / 2008  
**Görev Yerleri** : Çukurova Üniversitesi  
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı  
**Dernek Üyelikleri** : Türk Oftalmoloji Derneği  
**Yabancı Dil** : İngilizce