

4951

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

RETİNA PİGMENT EPİTELİ VE
OPTİK SINIR ÜZERİNE HİDROKSİKLOROKİN VE
ETHAMBUTOL'ÜN DOZ VE SÜREYE BAĞLI TOKSİK
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

[Uzmanlık tezi]

Dr. Erdoğan Cıçık

İstanbul - 1988

T. C.
Yükseköğretim
Dokümantasyon
Kurulu
Merkezi

ÖNSÖZ

Birlikte bulunduğumuz çalışma süresi içinde yetişmemde ve tezimin hazırlanmasında büyük emekleri geçen, bilgi, fikir ve tecrübeleri ile bana ışık tutan değerli hocalarım Prof. Dr. Nejat AYBERK'e, Prof. Dr. Zeki SÜREL'e, Prof. Dr. Semih GÜZONAR'a, Prof. Dr. Celal ERÇIKAN'a, Prof. Dr. Çolpan MİRZATAŞ'a, Prof. Dr. Tahire BASERER'e, Prof. Dr. Helit PAZARLI'ya, Prof. Dr. Neşe HATTAT'a, Prof. Dr. Şehirbay ÖZKAN'a, Prof. Dr. Gürhan KENDİROĞLU'na, Doç. Dr. Nezir SUYUGÜL'e, Doç. Dr. Ufuk DEMİROĞLU'na ve Doç. Dr. Yılmaz ÜZYAZGAN'a sonsuz teşekkürlerimi ve minnet duygularımı sunarım.

Öneri ve katkılarıyla beni yönlendiren tez hocam Prof. Dr. Tahire BASERER'e ve çalışmamın gerçekleştirilmesinde bana yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Hasan YAZICI'ya, Doç. Dr. Sabahattin YURDAKUL'a, Doç. Dr. Nurhayat YILDIRIM'a, Uz. Dr. Solmaz AKAR'a, Uz. Dr. Gülipek MİFTÜOĞLU'na, Uz. Dr. Nevbahar YEDİGÖZ'e, Uz. Dr. Hüsnü GÜZEL'e, Dr. Fazilet KARATUM'a ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Dr. Erdoğan CİCİK

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	31
BULGULAR	35
TARTIŞMA	46
SONUÇ	55
ÖZET	57
KAYNAKLAR	58

G İ R İ Ő

Antimalaryal ilaçların kullanılmasına karşı duyulan ilgi son 25 yıl içerisinde değişikliklere uğramıştır. Hoobs ve arkadaşları 1958'de korneada, 1959'da retinada tesbit ettikleri bir takım patolojik değişikliklerin antimalaryal ilaçların toksik etkilerine bağlı olduğunu bildirmelerinden sonra 1964'de Rothermich'in antimalaryal ilaçların gözde irreversibl komplikasyonlara yol açabileceğini ileri sürmesini takiben antimalaryal ilaçlara duyulan ilgi azalmıştır(1,2,3,4). Oküler toksisitenin sık olmadığı için, emin ilaç dozlarına dikkat ederek komplikasyonların minimal düzeyde tutulabileceğinin açıklanmasından sonra bu ilaçlara karşı ilgi yeniden doğmuştur(4).

Tüberküloz tedavisine yaklaşık 1945 lerde Streptomisin ve diğer antitüberkülotik ilaçlarla başlanmasına rağmen , bunların fazla miktarda yan etkilerinin olması ve ilaçlara karşı direnç kazanılması üzerine daha başka ilaçların sentezi yoluna gidilmiştir. Lederle laboratuvarı tarafından 1961 de iyi tolere edilen birikim yapmayan, tek başına ve diğer antitüberkülotik ilaçlarla kullanılabilinen yeni bir antitüberkülotik ilaç olan ethambutolün sentezi yapılmıştır(4). Ancak yüksek dozda kullanımını takiben 2 ay sonra optik sinirde hasarın gözlenmesi ile bu ilacın da aynı hidrosiklorokinde olduğu gibi dikkatli ve kontrol altında kullanılması gerektiğini göstermiştir(4).

Çalışmamızda gerek hidrokşiklorokin ve gerekse etambutol ile optik sinir ve retina pigment epitelinde oluşabilecek hasarları rutin oftalmojik muayeneleri takiben, görme alanı (Goldmann perimetresi ile kinetik ve statik) ve renk görme (renk spektrometresi, İshihara, Farnsworth Munsell 28 Hue testi) muayeneleri ile inceleyerek doz ve sürenin hasar oluşumundaki etkisini erken devrede ortaya çıkarmaya çalıştık.



GENEL BİLGİLER

RETİNA PİGMENT EPİTELİ

Nöro-ektodermal kökenli olan retina, pigment epitelinden ibaret bir dış tabaka ile sensoryel retinadan ibaret iç tabakayı oluşturmak üzere ikinci optik vezikülün invaginasyonu neticesinde oluşan ,yüksek oksijen tüketimi olan bir tabakadır(5,6).

Retina pigment epiteli,optik sinirden ora serrataya kadar uzanan tek sıralı pigmentli hücrelerden oluşur.Makulada 10-14 mikron kalınlığında olup ora serrataya doğru incelir.Rengini hücre stoplazmasındaki pigment granülleri sağlar.Pigment epiteli düz kesitte heksagonal şekilde olup ,çapraz kesitte bir taban,bir cisim ve bir tepeden ibaret üçgenlere ayrılır.Ora serratada muntazam kübik bir şekil alarak silyer cisim pigment epiteli olarak devam eder.Retina pigment epitelinin hemen hemen pigmentten yoksun fakat mitokondriden zengin tabanında ,bazal plazma membranının belirgin kıvrımları mevcuttur.Bu bölüm Bruch's membranının retiküler bölümü ile direkt temas halindedir.Burası iyon alışverişinin yapıldığı yerdir.Yan duvarlar 'Zonula adherens' ve 'Zonula okludens' lerle hücre arası sıkı ilişkiyi sağlarlar.Hücrelerin apeksinde birçok mikrovilluslar mevcuttur.Bu uzantılar özel bir yapışıklık olmaksızın mukoid bir ortamda rod ve konların dış segmentlerini sararlar.Uzantıların fotoreseptörlere anatomik olarak bağlı olmaması

bu bölgenin kolaylıkla ayrılmasını ve retina dekolmanına yol açmasını açıklamaktadır(5,6,7).

Retina pigment epitelinin 5 ana görevi vardır(8):

1)Koroid maddelerininin geçişine engel olmak:

Hücreler arası sıkı ilişki bir bariyer teşkil ederek istenmeyen moleküllerin koroidal sirkülasyondan retinaya geçişine engel olur. Bu sıkı bağlantıların bozulması [distrofi,dejenerasyon, trauma] büyük moleküllerin ve seröz sıvının retina ve pigment epiteli arasındaki potansiyel boşluğa ve bizzat retina içerisine geçmesine izin verir.

2)Adhezif bir güç oluşturmak:

Pigment epiteli kendisiyle retina arasındaki [subretinal mesafedeki] sıvıyı koroide pompalıyarak adhezif bir güç oluşturur . Bu iyonik pompa sistemi ile vitreustan su retinadan koroide iletilir.Pigment epiteli tarafından yapılan mukopolisakkaridler yapışkan bir madde gibi retinayı pigment epiteline yapıştırır. Pigment epiteli subretinal mesafeyi dehidrate edemediğinde ise subretinal sıvı birikir ve retina dekolmanı oluşur.

3)Retina metabolitlerinin işlenmesi:

Pigment epiteli rod ve konların dış segmentlerini fagosit edererek retina metabolizmasına iştirak etmiş olur.

4)Fotoreseptörlere vitamin A transportunu sağlayarak bunların fotosensitif rodopsini oluşturmasında rol oynar.

5)Aşırı ışığı absorbe etme:

Retina pigment epiteli içindeki melanin pigmenti aracılığıyla fotoşimik olayı başlatmaya yetecek kadar ışığın geçişine imkan tanır,gerisini absorbe eder.Ayrıca fotoşimik olaylar sonucu or-

taya çıkan ısıyı da yok eder(8).

M A K U L A :

Makula lutea görmenin en güçlü olduğu bölgedir. Bu 5mm lik bölge içerdiği karatinoid "Xanthophyl" nedeniyle sarımsı bir renk gösterirler. Bu pigmentin göze ışık düştüğü zaman makulayı yanmadan koruma gibi bir görevi vardır. İnsan organizmasının en önemli bölgesinde I. nörona ait basillerin mevcut olmadığı bir çukurluk "fovea santralis" mevcuttur. 2. ve 3. nöron bu bölgede kenara itilmiştir. Bu bölgede 6.5 milyon kadar renkli ve keskin görmeyi sağlayan koniler mevcuttur. Görme keskinliği retinanın farklı yerlerinde koni miktarına bağlı olarak değişmektedir. Fovea bölgesinde görme keskinliği tam ve koni miktarı her mm^2 de 147.000 iken foveadan 3mm uzaklıkta görme 3/10 düzeyine ve 6000 koni sayısına 10mm uzaklıkta 1/10 düzeyine ve 3300 koni sayısına düşer. Basil sayısı ise 115 milyon kadardır. Foveanın 5mm dışında en yüksek değere ulaşır ($160.000 mm^2$). Periferiye doğru sayıları azalır. Foto-reseptörlerin kimyasal aktif pigmentleri sayesinde ışığın enerji potansiyeli elektroretinografik olarak ölçülebilen bir sinirsel uyarı haline geçer. Bu aktif görme pigmentleri karotinoid sınıfına aittirler ve reseptörlerin proteinlerine bağlıdırlar. Koniler çabuk rejenere olan "JODOPSİN" ve "ZYANOPSİN" denen görme pigmentlerini, basiller yavaş rejenere olan "RHODOPSİN" i içerirler. Görme pigmentleri fotosensibldir. Göze ışık düştüğünde parçalanırlar. Parçalanmaları ait olduğu reseptörlerde (koni ve basiller) bir uyarı ortaya çıkartırlar. Fotokimyasal uyarının sinirsel uyarıya dönüşmesiyle retina ganglion hücrelerinde potansiyel değişimi olur, bu da korpus genikulatum laterale yoluyla görme mer-

kezine iletilir.Görme işlevi sırasında koniler ışıkta vitreusâ doğru ,yani ışığa doğru uzarlar.Bu ara basiller de pigment epiteline doğru geri çekilirler.Loş ışıkta ise bunun tersi olur, retino-motorik davranış gözlenir.Basiller ışığa doğru uzanırken koniler geriye retina pigment epiteline doğru çekilirler (8).

Retinanın damarları iki kaynaktan gelir.Dış kısmı korio-kapillaristen koroideanın lamina vitreasi aracılığıyla difüzyon . yoluyla beslenirken,iç kısmının beslenmesi santral retina arteri ve dallarından olmaktadır.Bu iki sistem birbirlerinin yerini alamadığı için retinanın aktif metabolizmasının devamı için ikisinin de sağlam olması gerekmektedir (8,9,10).

OPTİK SİNİR ANATOMİSİ:

Optik sinir,1.2 milyon nöron aksonundan oluşur ki,orijini retina ganglion hücre tabakasıdır.Optik sinir yüzeyinde bu nöronlar gözenekli eklere kanalından,lamina kribrozadan,globu terketmek üzere hafifçe kavis yaparlar.Optik sinir başı içerisinde aksonlar ortalama 1000 fasikül veya demet oluşturacak şekilde ayrılırlar ve bunlara destek sağlayan astroglisitlerdir.Optik sinir başı retina damarlarının göze girip çıktığı bölgedir.Bu vasküler sistem optik sinire birkaç dal vermesine rağmen,optik sinirin beslenmesinin büyük kısmı silyer dolaşımdan sağlanır.1mm uzunluğunda ve 1.5mm çapındaki optik sinir başı,önden arkaya doğru dört bölümde incelenebilir:

- 1-Yüzeyel sinir lifi tabakası:Daha çok nöronlardan ibarettir.Geriye doğru gittikçe interaksional astroglial doku artar.
- 2-Prelamina bölgesi:Bu bölgedeki yapılar nöronlar ve astrosit-

lerdir. Burada astroglial doku belirgin olarak artmıştır.

3-Lamina kribrosa bölgesi: Bu bölge gözenekli skleral konnektif dokudan ibarettir. Elastik lif de içerir. Astrositler bu gözenekleri oluşturur ve bu açıklıklardan nöronlar fasiküller şeklinde gözü terkederler.

4-Lamina arkası bölge: Bu bölgede astrositler artmış, myelinleşme başlamıştır. Myelinleşme oligodendrositler tarafından sağlanmaktadır. Aksonal demetler konnektif doku septaları ile çevrelenmiştir.

Beslenme:

-Yüzeyel sinir lifi tabakası: Santral retina arteri dallarıyla beslenir, lamina önü bölgesi damarlarla anastomoz yaparlar ve peripapiller retinal ve uzun radyal peripapiller kapillerler ile devam ederler.

-Lamina önü bölge: Optik siniri çevreleyen arteriollerden gelen kısa arka silyer arterlerin oluşturduğu kapillerler veya peripapiller koroidden gelen indirekt dallarla beslenir.

-Lamina kribrosa bölgesi: Kısa arka silyer arterlerden gelen dallarla beslenir. Bu arterler lamina çevresinde Zinn-Haller çemberini oluştururlar.

-Lamina arkası bölge: Pial damarlarından gelen silyer ve retinal sirkülasyondan beslenir.

Venöz drenaj:

Santral retina veni ile sağlanması yanında bir miktar kan retina ve koroid arası bağlantılardan koroidal sisteme kaçar (5,11,12,13).

RETİNA HASTALIKLARINDA TANI YÖNTEMLERİ(9,10,14,15,16).

1-Görme keskinliği

2-Oftalmoskopi

3-Elektrodiyagnostik testler

a)EOG(Elektro-okülografi)

b)ERG(Elektro-retinografi)

c)VER(Görme uyarısına tepki)

d)Karanlık adaptasyonu

4-Ultrasonografi

5)FFA(Fundus flouressein angiografisi)

6-Fotostress testi

7-Görme alanı

8-Renk görme

1-Görme keskinliği:Belirli bir uzaklıktan en küçük objenin görülebilme yeteneğidir.Retinanın makula bölgesinin ve özellikle fovea merkezinin işlevidir,konlar ve merkezi bağlantılarıyla sağlanır.Görme keskinliği muayenesi giderek büyüklüğü değişen ve her biri belli bir uzaklıkta 5 dakikalık açığı tutan harflerden oluşan Snellen eşeli ile yapılır.

2-Oftalmoskopi:Üç türlü yapılır

a)Direkt oftalmoskopi:Göz dibinin ortalama 15 kez büyütülmüş görüntüsü elde edilir.Fakat görüş alanı dardır,15 kez büyütmede bu alan 6,5 derece kadardır.Direkt oftalmoskopi ekvatora veya biraz periferik kadar olan fundus incelenir.

b)İndirekt oftalmoskopi:Burada göz dibinin ters,2-6 kez büyütülmüş görüntüsü elde edilir.Göz dibinin 42 dereceye kadar

geniş bir alanının gözlenebilmesine olanak sağlar. Bu yöntemle ora serrataya kadar fundus rahatlıkla incelenir.

c)Biyomikroskopi ile fundus muayenesi : Korneanın eğriliği ön yüzü düz bir mercek veya kontakt lensle düzeltilirse göz dibinin binoküler olarak incelenmesi sağlanabilir. Bu Hruby lens veya Goldmann üç aynalı lensi ile gerçekleştirilir.

3-Elektrodiagnostik testler:

a)EOG(Elektro-okülografi):Gözün istirahat halindeki elektrik potansiyelinin ölçülmesidir. Elde edilen dalga pigment epiteli ve fotoreseptörlerce oluşturulur. Işık ve karanlık şartlarda yapılır. Normal değer 185 olup, 150-185 arası subnormal, 150 nin altındaki ler patolojiktir.

b)ERG(Elektro-retinografi):Işık ile uyarılan retinanın oluşturduğu aksiyon potansiyelinin kaydedilmesidir. Hem fotopik ve hemde skotopik şartlarda kaydedilir. Klasik ERG bifazik bir dalgadır. a dalgası fotoreseptörlerden kaynaklanır, b dalgası Müller hücreleri ile ortaya çıkarılır. ERG bipolar hücre bölgesinde meydana gelen olayı gösterir. ERG'nin değerlendirilmesinde b dalgasının amplitüdü klinik olarak en faydalı ölçüdür. 150 mc volt ve üzerindeki değerler normal, 100-150 mc volt arasındakiler şüpheli ve 100 mc volt altındaki değerler patolojik olarak kabul edilir.

c-)VER(Görme uyarısına tepki):Işıkla retinanın uyarılmasına karşılık oksipital görme korteksi tarafından ortaya çıkarılan bir elektriki cevaptır. Retina ganglion hücrelerinin ötesindeki görme yolları hakkında bilgi verir. Uyarının şekline göre flaş ve pattern olmak üzere iki şekilde VER vardır. Ganglion hücrelerinden itibaren

görme yollarında bozukluk varsa,normalde 100-120 msn olan pozitif VER dalgasının oluş zamanı uzar,120 msn üzerine çıkar.

d)Karanlık adaptasyonu:Karanlıkta kalan gözün ışığa karşı duyarlılığının artması hadisesi olan karanlık adaptasyonu klinikte adaptometreyle incelenir.Karanlık adaptasyon eğrisi iki bölümden oluşmuştur.İlk 7 dakika fotopik bölümdür.Burada görme renklidir ve koni hücreleriyle gerçekleşir.7'nci dakikadan sonra eğrinin eğimi aniden artar,renkli görme yok olur.15'nci dakikadan sonra eğrinin eğimi azalır ve 30'ncü dakikadan sonra da düzleşir.Eğrinin ikinci parçası skotopik bölümdür ve basil hücrelerinin faaliyetinin belirtisidir.Fotopik kısmının bittiği yer alfa noktasıdır.

4-Ultrasonografi:Yüksek frekanslı ses dalgalarının akustik olarak birbirinden farklı dokular arasındaki yüzeyle çarpmasıyla oluşan yansımaların kaydedilmesi işlemidir.İki şekilde yapılır:

1)A-scan:Tek boyutlu olarak ultrasonik dalganın yolu boyunca bütün yansıma yüzeylelerinin lokalizasyonunu gösterir.

2)B-scan:Göz ve orbitanın çift boyutlu akustik kesitlerini verir.A-scan'de sadece bir ekogram elde edilebildiği halde,B-scan'de göz ve orbitanın bir pattern'i elde edilir.

5-FFA[Fundus Flouressein angiografisi]:Canlıda retina,kısmi koroid dolaşımını ve pigment epitelinin incelenmesini sağlar.

6-Fotostress testi:Testin esası şudur:görme pigmenti kuvvetli bir ışıkla kamaştırılırsa geçiği bir retina duyarsızlığı ortaya çıkar ve hasta bunu skotom olarak görür.Fotoreseptörler görme pigmentini yeniden yapınca görme geri döner.Normal fotostress düzelme zamanı 50 sn'dir.Bu olay dejeneratif makula hastalıklarında ve

retina pigment epitelinden ayrıldığı durumlarda gecikmektedir.

7-Görme alanı: Bir gözün fiksasyon noktasının çevresinde görebildiği alandır. Görme alanının sınırları yukarıda 60, aşağıda 75, temporalde 95 ve nazalde 60 derecedir. Bu muayene ikinci kafa çifti olan optik sinir ve onun projeksiyon yollarının incelenmesini sağlar. Görme alanı muayenesi 4 ayrı yöntemle yapılır:

1) Tablo veya perde testleri

a-Amsler kartları: Bu kartlarla merkezden 20 derece uzaklıktaki santral görme alanı defektleri meydana çıkarılabilir. Bu kartlar merkezde bir fiksasyon noktası bulunan ve birbirine dik beyaz çizgilerin 5'er mm ara ile birbirini kestikleri siyah renkli karelerden oluşur. Hasta bakışlarını merkezi noktaya fiks ettikten sonra çizgilerde görüntü değişikliği olduğunda başka bir kağıda çizmesi istenerek silinme veya distorsiyon durumları kolaylıkla ortaya çıkartılabilir.

b-Multipl pattern testi: Görme alanının 25 derecelik merkezi kısmının taranmasına imkan verir. Test için kullanılan 10 adet kartın herbirinde flüoresans materyel ile resmedilmiş belirli şekiller mevcuttur. Hasta her kartın merkezine gözü ile fiks ederken bu anda 1/4 sn süre ile karta ultraviyole ışık verilir. Hastaya gördüğü şekli tarif etmesi istenir.

c-Friedmann görme alanı analizörü: Bir veya birden fazla noktada stimülüs göstererek merkezi görme alanının statik olarak muayenesi, yani retinanın ışık hassasiyeti araştırılmış olur.

2-Konfrontasyon testi: Oldukça kaba bir testtir. Testin esas muayeneyi yapan şahsın görme alanını hastanınki ile mukayese

etmesidir. Hasta ile karşılıklı ve aynı hizada oturan hekim sağ gözünü hasta sol gözünü kapatır (sonra tersi). Hekim ile hasta 50-60 cm uzaklıktan açık gözlerini birbirlerine tesbit ederler ve bir test objesi üst, sonra ve iki yandan görme alanına sokulur. Hasta objeyi hekimin gördüğü anda farkedebiliyorsa görme alanı normaldir. Bu metodla periferik darlıklar, santral skotomlar ve hemianopsiler kolaylıkla saptanabilir.

3-Tangent screen: Görme alanının merkezi 30 derecesi üzerindeki küçük defektleri daha detaylı ortaya çıkartmak için uygulanan metoddur. Perimetrik görme alanının bir tamamlayıcısı olarak kabul edilir. Uygun olarak tatbik edilirse merkezi alan defektlerinin %90 ını ortaya çıkarır. Küçük el kampimetresi, stereo kampimetre ve auto-plot kampimetre gibi çeşitleri vardır. Genellikle 1 veya 2 metre mesafeden, 1 veya 2 metre karelik siyah zemin üzerinde yapılır. Bu kare üzerinde 10 derece meridyonel ve her 5 derece de konsantrik çizgiler bulunur veya bunlar ışıkla aksettirilir. Hasta 1 metre uzağa oturtulup, merkezi noktaya fikse ettirilir. Sonra değişik büyüklükteki test objeleri periferden merkeze doğru hareket ettirilerek objenin hasta tarafından görülüş ve kaybolma yerleri perde üzerinde işaretlenir, kağıda geçirilerek değerlendirilir. Kampimetre 4 derece retinadaki 1mm'lik sahayı içermektedir.

4 -Perimetreler: Perimetrik muayenin amacı belirli bir eşığe duyarlı retina kısımlarını saptayabilmektir. İdeal bir perimetrede, test objeleri bütün yönlerde hareket edebilmeli, büyüklük, parlaklık ve rengi süratle değiştirilebilmeli, stimülusun yeri

tesbit edilip kaydedilmeli yani patografa sahip olmalı ve hasta fiksasyonu daima kontrol altında tutulabilmelidir. Uyarının, yani ışık spotunun prezantasyon şekli perimetriyi kinetik ve statik olarak iki bölüme ayırır.

a-Kinetik perimetri: Yukarıdaki özelliklere sahip en iyi kinetik perimetre Goldmann ve Tubinger perimetrelere aittir. Ancak Tubinger perimetresi daha çok statik perimetri çalışmalarında kullanılmaktadır. Kinetik perimetride ışık şiddeti sabit kalır ve uyarın görülmeyen alandan görülebilen alana hareket ettirilir. Yani kinetik perimetride bir uyarın seçilir ve nerede eşik değeri olduğu saptanır. Goldmann perimetresi ile muayene hastanın 30 cm deki vizyonu tashih edildikten sonra karanlık odada hastanın ilgili bölüme başını yerleştirilmesinden sonra yapılır. Hasta merkezdeki fiksasyon noktasına bakarken değişik şiddet ve büyüklükteki test objelerinin periferden merkeze doğru getirilmesi esnasında hastanın objeyi ilk gördüğü anı belirtmesi ile görme alanı alınır. Objenin hareket hızı hiçbir zaman 2 saniyede 10 perimetre derecesini geçmemelidir. Tarama genellikle 12 meridyen periferden fiksasyon noktasına doğru yapılır. Ayrıca pupilla genişliği kağıt üzerine kayıt edilir ve yarım kürede 31,5 asb lik aydınlatma oluşturmaya dikkat edilir. Hasta ile kooperasyonun tam olduğu fiksasyon noktasının 12-15 derece temporalinde ve 1,5 derece altındaki 7,5mm yükseklik ve 5,5 mm genişlikteki kör noktanın kolaylıkla bulunmasıyla anlaşılır.

b-Statik perimetri: Herhangi bir noktada retinanın duyarlılığını ölçmek için geliştirilmiş bir yöntemdir. Hasta görünceye kadar parlaklığı arttırılan test objeleri ile retinanın istenilen kısımlarının duyarlık eşiği elde edilebilir. Test objelerinin eşik değerinin tayini sırasında obje hareketsizdir. Statik perimetri ki-

netik perimetri ile ortaya konan lezyonların daha detaylı analizi amacıyla uygulanır. Statik perimetrede dikkat edilmesi gereken iki nokta vardır:

1-Spotun prezantasyon zamanı 1 sn den fazla olmalıdır.

2-İki uyaran arası zaman ise 2sn olmalıdır.

Statik perimetri yaparken spot büyüklüğü I de tutulur,yani 0,25 mm² lik spot büyüklüğü kullanılır. Işık şiddeti 0.1 log ünitelik adımlarla arttırılır.Yani her rakam için her harf denenir. Örneğin Ia, Ib, Ic, Id, Ie,2a ve devam edilir,ta ki yanıt alınıncaya kadar. Merkezden perifere doğru,merkezde 2 ve periferde 5 er derecelik açılarla eşik altı ışık şiddetinden başlayarak her noktada için eşik değeri alınır.

8-Renk görme ve renk görme testleri:Işık elektromagnetik spektrumun görülebilir bölümüdür.Görülebilir ışığın dalga boyu 360-700 nm arasındadır.Renk duyumu retinada bulunan üç çeşit farklı duyarlı koninin ışık ile değişik oranda uyarılması sonucu oluşmaktadır: a-Uzun dalga(570 nm) boyuna duyarlı koni-kırmızıya duyar.b-Orta dalga(535 nm) boyuna duyarlı koni yeşile. c-Kısa dalga boyuna(440 nm)duyarlı koni-yani maviye duyarlı.

Görme duyumu renksiz ve renkli olmak üzere ikiye ayrılır. Renksiz renkler beyaz ve değişik gri derecelerden siyaha kadar olanları kapsar.Beyaz,bütün görülebilen ışınların cisimler tarafından gözümüze yansıtılmasından doğar.Ayrıca komplimenter renklere beyaz duyumunu meydana getirirler.Siyah,ışığın azalması ve ya noksanlığı neticesinde oluşur.Tam siyah renklifbir cisim göze hiç ışık yansıtmaz.

Renkli renkler ise parlaklık(luminans), ton ve satürasyon ile karakterizedir. Parlaklık(luminans):Objeden gelen ışık miktarı anlamına gelir. Objeler gün ışığında alaca karanlıktan daha parlak görülürler. Ton:Dominant dalga boyudur. Renk tonları doğal ve kendi içinde kapalı bir sıra teşkil ederler(kırmızı-turuncu-sarı-mavi-mor-pembe-kırmızı). Satürasyon:Işık stimülüsündeki dominant dalga boyunun derecesi anlamına gelmektedir(kırmızı, pembe, beyaz gibi). Objeye rengi ne kadar az satüre ise o kadar beyaza yakındır. Renk tonu ve satürasyon birlikte renk cinsini tayin ederler[24,25,26].

Renk görme üzerinde değişik teoriler öne sürülmüştür.

1-Trikromatik teori:1801 de Young Helmholtz tarafından öne sürülmüştür. Buna göre retinada üç ayrı koni tipi mevcuttur(kırmızı, yeşil ve maviye duyarlı). Daha sonra kusursuz insan konileri üzerinde yapılan çalışmalar maksimal absorpsiyonları 445, 535 ve 570nm olan üç ayrı koni tipinin mevcut olduğunu göstermiştir. Renk persepsiyonu bu üç tip koninin farklı uyarılmasına bağlıdır. Bu üç tip koninin aynı zamanda ve aynı güçte uyarılması beyaz rengin algılanmasını sağlar. Yıllardır bu teorinin üzerinde durulmasının nedeni mavi, yeşil ve kırmızı gibi üç monokromatik ışığın birleştirilmesi ile bütün renklerin elde edilmesidir[9].

2-Karşıt işlem teorisi:1872'de Hering tarafından ortaya atılmıştır. Buna göre beyindeki nöral elemanlar farklı dalga boylarındaki stimülasyonlara spontan normal aktivitelerine göre daha az veya fazla aktivite göstererek cevap verirler. Bu nedenle retina ışıkla uyarıldığında korpus genikulatum laterale'deki hücrelerin aktivitesi artar veya azalır. Retina metabolizmasındaki

asimilasyon veya disimilasyonun baskın oluşuna göre kırmızı veya yeşil duyusu(kırmızı-yeşil :zıt renkler),mavi veya sarı duyusu (mavi-sarı :zıt renkler) veya beyaz ve uyarının yokluğunda da siyah duyusu oluşmaktadır.

3-Polikromatik teori:Son zamanlarda trikromatik görmeye polikromatik görme ilave edilmiştir.Buna göre iki tip koni çalışmaktadır:Modulatör sistem ve Dominatör sistem.Renk gören koniler medulatör sistem olarak çalışır ve değişik dalga boylarında farklı duyarlık oluşur.Buna karşılık renk görmeyen koniler dominatör sistem olarak çalışır ve medulatör uyarılarının toplanması ile aydınlık duyusu oluşur.Bu dominatör sistem serisini ilk olarak 'Granit'kullanmıştır.

4-Hartridge'nin çok renk teorisi:Buna göre değişik reseptör tipleri retinada eşit değil kümeler şeklinde yer almaktadır(Küme teorisi).

Halen renk persepsiyonunda trikromatik ve karşıt işlem teorisinin ikisinde kabul edilmektedir(5,9).

Renk görme bozuklukları konjenital ve akiz olmak üzere ikiye ayrılır:

A-Konjenital renk görme bozuklukları:

1-Anormal trikromatizm:Üç ana renkten birine karşı duyarlılığı kısmi olanlara anormal trikromat denir.Trikromatlar spektrumun belirli kırmızısını belirli bir yeşil ile birleştirip sarı rengi elde edebilirler(Raleigh denklemi).Anormal trikromatlar sarı rengi elde etmek için kırmızıdan veya yeşilden daha fazla karıştırmak zorundadırlar(24,25).Renk defektlerine göre üçe ayrılırlar:

a-Protanomali:Kırmızıya hassas pigmentte yetersizlik söz konusudur.Erkeklerde %1 oranında görülür.Işık içinde sarıyı daha iyi görebilmek için daha fazla kırmızı renk miktarlarına ihtiyaçları vardır.

b-Döteranomali:Yeşile hassas pigmentte yetersizlik söz konusudur.Erkeklerde % 5 oranında görülür.Sarının görülebilmesi için daha fazla yeşil kullanmalarına gereksinimleri vardır.

c-Tritananomali:Maviye hassas pigment yetersizliği söz konusudur.Nadir görülürler ve otosomal dominant geçiş gösterirler.Mavi-sarı renk ayırımı iyi değildir.

2-Dikromatizm:Bu kişilerde koni pigmentlerinden biri mevcut değildir.Dikromatların renk elemanları genellikle mavi ve sarıdır.Kırmızı ve yeşil renkleri seçemezler,yalnız aydınlık değerlerini ayırt ederler.Spektruma baktıklarında 493-497 mu dolayında gri bir bantla spektrumu ikiye ayrılmış gibi görürler. Nötral bölge denilen bu kısmın üstünde bütün ışınlar sarı, altında ise mavi gözükür.Bu çeşit dikromatizme kırmızı-yeşil körlüğü veya bu fenomeni ilk gözleyen John Dalton'a atfen Daltonizm denir.Erkeklerin % 8 inde,kadınların %0,5 inde görülür.Dikromatlar üç sınıfa ayrılırlar:

a-Protanop:Kırmızıya duyarlı koni mevcut değildir.

b-Döteranop:Yeşile duyarlı koni mevcut değildir.

c-Tritanop:Maviye duyarlı koni mevcut değildir.

3-Akromatopsi:Gerçek renk körleridir.Monokromatizm de gösterirler,yani bir rengi ayırt etmek için sadece bir primer renge ihtiyaç gösterirler.Bu kişiler her şeyi gri rengin tonlarında gö-

rüp, objeleri birbirlerinden parlaklık derecelerine göre ayırt ederler. Akromatopsinin iki tipi vardır:

a-Rod monokromatizm: Komple ve inkomplet şekillerde ortaya çıkabilir. Komple rod monokromatizm her ne kadar doğumda mevcut isede 3-5 yaşa kadar ortaya çıkmaz. Aşikar olarak ortaya çıktığında görme keskinliği düşük (1/10) ve genellikle nistagmus ve fotofobi ile birlikte dir. Renk ayırma kabiliyeti tümüyle kayıptır. Kesin teşhis ERG ile konur. İnkomples şeklinde görme keskinliği daha iyidir, kısmı renk hassasiyeti mevcuttur.

b-Kon monokromatizm: Seyrek görülür. Görme keskinliği 5/10 civarında, görme alanları normaldir. Renk görmeleri tamamen kayıp olmasına rağmen ERG normal kon fonksiyonu ortaya çıkartır (23, 24, 25).

Akiz renk renk görme bozuklukları: Akiz renk görme bozuklukları vizüel sistemin herhangi bir yerinde meydana gelen bir patoloji neticesi gelişir. Mutlaka görme keskinliğinde bir azalma mevcuttur. Renk tanıma yokluğu konjenitallerdekinden farklı olarak tüm spektruma yayılmıştır. Burada renk körlüğünden ziyade renk tanıma zayıflığı mevcuttur. Sıklıkla kromatopsi ile birlikte dir.

Konjenital ve akiz renk görme bozuklukları farkları:

1-Konjenital defektler bilateral ve simetriktir. Akiz tip unilateral olabilir.

2-Akiz defektler mavi-sarı aksı, kırmızı-yeşil aksa göre daha fazla tutarlar. Konjenital defektler ise sadece kırmızı-yeşil aksıdır.

3-Akiz hastalıklarda renk görme defektleri azalabilir veya artabilir. Konjenital defektlerde ise stabildir.

4-Konjenital defektler total renk körlüğü hariç normal retina fonksiyonları ile birlikte dirler. Akiz defektlerde anormal retina fonksiyonları mevcuttur.

5-Konjenital defektler test durumlarına daha az bağımlıdır. Akiz defektlerde objelerin büyüklüğü, parlaklığı, saturasyonu renk ayırımını daha çok etkiler [23,25].

Eskiden retina hastalıklarında mavi-sarı aksda, optik sinir hastalıklarında kırmızı-yeşil aksda renk görme defektinin olduğu kabul edilmesine rağmen, bugünkü bilgilerimize göre retinanın fotoreseptör tabakasını tutan akiz hastalıklarında mavi-sarı aksda defektin ortaya çıkıp olay ilerleyip ganglion hücreleri seviyesine geldiği zaman kırmızı-yeşil aksda renk görme defekti gelişmektedir. Diğer bir deyişle, mavi-sarı aksdaki renk görme defekti fotoreseptör tabakasının, kırmızı-yeşil aksdaki renk görme defekti ise ganglion hücreleri ve sinir lifleri tabakasının tutulduğunu göstermektedir [23,25].

Akiz diskromatopsiler şu durumlarda görülürler:

1-Mavi-sarı aks diskromatopsiler:

A-Makula hastalıkları

a-İltihabi (merkezi ve periferik koriooretinit)

b-Vasküler (diyabet, tromboz)

c-Retina dekolmanı

B-Dejeneratif hastalıklar

a-Tapetoretinal hastalıklar

b-Senil makula dejeneresansları

c-Yüksek miyopi

C-Dominant infantil optik atrofi

D-Kronik glokom

2-Kırmızı-yeşil aks diskromatopsiler-Tip I

- a-Stargardt hastalığı
- b-Vitelliform makula dejeneresansı
- c-Tridione intoksikasyonu
- d-Soreby'nin makula dejeneresansı

3-Kırmızı-yeşil aks diskromatopsiler-Tip II

A-Optik sinir hastalıkları

a-İltihabi

b-Toksik

c-Lokal ilaçlar:Epinefrin

d-Sistemik ilaçlar: LDS, immunodepresörler, ethambutol, indomethacin, dijital, fenotiazinler, kinin, klorokin

e-Dejenerasyonları: Multipl skleroz

B-Optik atrofiler

a-Akiz

b-Leber'in optik atrofisi

4-Belirli bir aks göstermeyen diskromatopsiler

a-Konjenital diskromatopsi ile birlikte olanlar

b-Fonksiyonel ambliopi [27,28].

Renk görme testleri:Bu testler konjenital ve akiz renk bozukluklarının saptanmasında,optik sinir ve retina hastalıklarının ayırıcı tanısında kullanılır[23,25].

1-İshihara:Kırmızı-yeşil kusuru olanlarla normalleri ayırma amacıyla kullanılır.Mavi-sarı defekti ortaya çıkarmaz.Test kitabı üzerinde sayı ve yol olan 24 tablodan ibarettir.Bir şekil veya numarayı okuyabilmek için şekil ve zemin arasındaki ton

farkının algılanması gereklidir. Testin uygulanması sırasında renkli gözlük veya kontakt lensin kullanılmaması gereklidir.

2-AO-Hardy-Rand-Ritter testi: Kırmızı-yeşil, mavi-sarı defektini normal kişilerden ayırır. Defektin tipi ve derecesi belirlenebilir. Gri zemin üzerinde kırmızı, kırmızı-mor, yeşil ve yeşil-mavi gibi dört renkten birinden olmak üzere rakam vardır. Ayrıca daire, üçgen ve X şeklinde noktacıkları da ihtiva ederler. Dötenler yeşil ve mor rakamları, protanlar ise kırmızı ve mavi-yeşil rakamları göremezler. Ayrıca rakamlar farklı saturasyonlarda basıldığından defektin şiddeti de tanınabilir.

3-Stillig-Hertel psödoizokromatik tabloları: Kırmızı-yeşil ile mavi-sarı defektini ortaya çıkartan testtir.

4-AO-18 tablolulu psödoizokromatik tablolar: Kırmızı-yeşil ayırımında orta derecede etkilidir.

5-Tokyo-Medical College TMC renk görme testi: Kırmızı-yeşil defektini ayırmada önemli derecede, mavi-sarı defektini ayırmada orta derecede etkilidir.

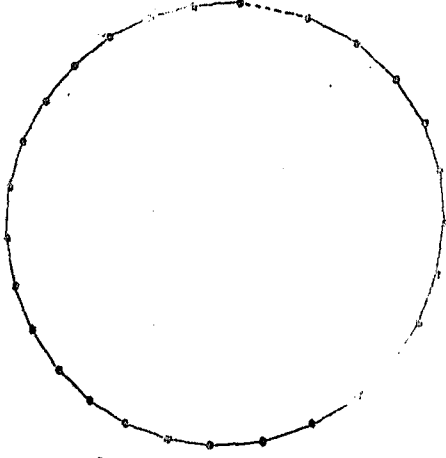
6-Nagel Anomaloskopu: Bir ışık kaynağına yöneltilen teleskopik bir tüpten ibarettir. Standart sarı rengi oluşturmak üzere kişiden değişik oranda kırmızı ve yeşil ışığı karıştırması istenir. Kırmızı-yeşil defektini kesin ortaya koyan önemli bir testtir.

7-Farnsworth Panel D-15 testi: Ağır renk defektlerini daha hafif renk defektlerinden ayırmak için geliştirilmiştir. Kolay kısa zaman içerisinde uygulanan emin bir testtir. Morumsu

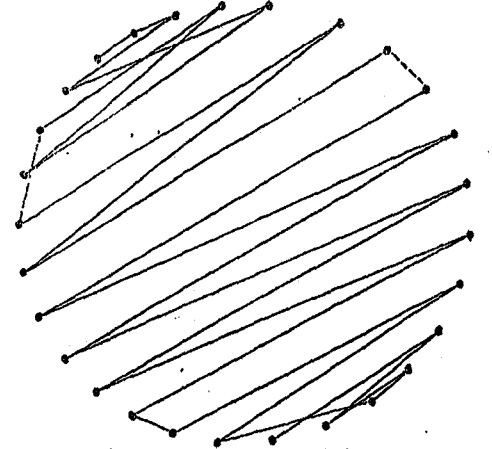
mavi renkte pilot test objesi ve 15 başka obje mevcuttur. Objeler ton olarak birbirlerinden farklıdır, doymuşluk ve aydınlıkları ise aynıdır. Hasta pilot test objesi rengine en yakın olandan başlamak üzere diğerlerini tonlarına göre sıralamaya çalışır. Diskromatlar 2'den fazla sıralamada hata yaparlar. Bulgular özel kartlara işlenerek değerlendirme yapılır. Mavi-yeşilden kırmızıya uzanan konfüzyon hattı protan defektini, yeşilden kırmızı-mora bir konfüzyon hattı dötan defektini gösterir.

8-Farnsworth-Munsell 100 Hue testi: Burada 4 kutu içine yerleştirilmiş 85 test objesi, biri başta biri sonda olan iki pilot test objesi arasına tonlarına göre sıralanır. Renkler kırmızıdan maviye doğru dizilir. Test gün ışığında uygulanır. Test bittikten sonra dizi sırasındaki numaralar özel tablolarına geçirilir, değerlendirme yapılır.

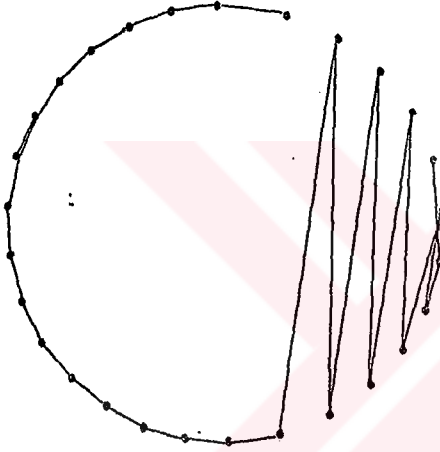
9-Farnsworth-Munsell 28 Hue testi: 100 Hue testinde olduğu gibi farklı kromatik hassasiyetin genel olarak azalmasını ortaya çıkartır. Akiz diskromatopsiyi ortaya çıkarmada konjenital tipten daha az hatalıdır. 28 Hue testi bir kutu içerisine yerleştirilmiş 28 test objesinden ibaret olup, objeler 3'er atlıyarak (1,4,7...82) sıralanmıştır. Hasta, kutudaki pilot test objesi rengine en yakın olandan başlamak üzere diğer test objelerini tonlarına göre sıralamaya çalışır. Daha sonra test objeleri ters çevrilerek altındaki numaralar özel test şeması üzerine işaretlenir. Fotopik normal vizyonda test objelerinin dizilişinde hata yoktur. Hata mevcut ise özel test şemasındaki protan (kırmızı), dötan (yeşil), tritan (mavi), tetartan (sarı) çizgilerin yönlerine göre olan mavi-sarı, kırmızı-yeşil aksdaki görme bozuklukları tayin edilir. 28 Hue testi değerlendirme örneği Şek.1'de gösterilmiştir.



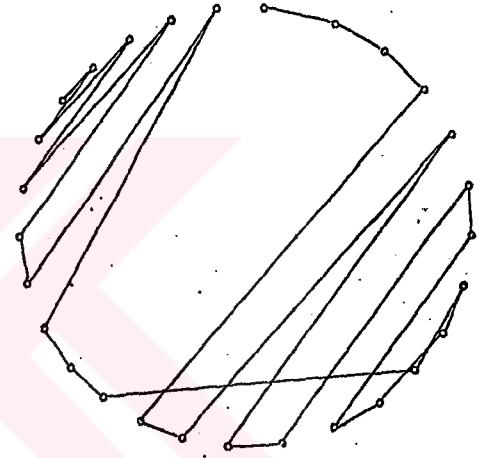
A) FOTOPIK NORMAL



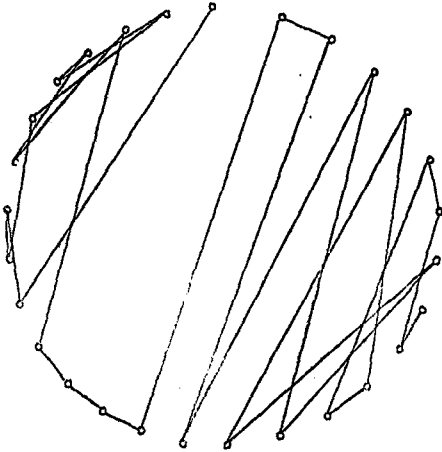
B) SKOTOPIK NORMAL VE TIPİK AKROMATOPSİ



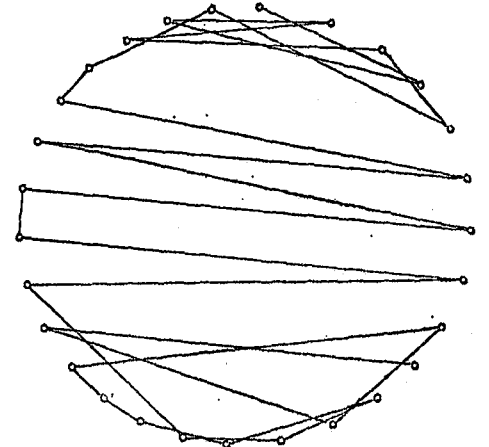
C) KONJENİTAL PROTANOP



D) KONJENİTAL DÖTERANOP



E) AKIZ DİSKROMATOPSİ : AKS KIRMIZI - YEŞİL
örnekütün alkol kullanımına bağlı
retrobulber nevrit



F) AKIZ DİSKROMATOPSİ : AKS MAVİ - SARI
primer retina dekolmanı

HİDROKSİKLOROKİN SÜLFAT(QUENCYL):

1951'de Paget tarafından antiromatizmal özelliğe sahip özelliğe sahip olduğu gösterilen antimalaryal ilaçlar romatoid atrit,sistemik ve discoid lupus eritematosusta yaygın kullanım alanı bulmuştur(1,2).Çoğu toksisitelerinden dolayı elimine edilen sentetik 4 aminokinolinlerden bugün sadece ikisi klorokin fosfat ve hidroklorokin sülfat kullanım kullanım halindedir.Avrupada klorokin fosfat,ABD' de ise hidroklorokin sülfat daha popülerdir.Hidroklorokin sülfat ve klorokin fosfat yan zincirinin ucunda sadece tek bir hidroksil grubunda farklılık gösteren benzer 4 aminokinolin bileşikleridir.Her ikisi de oral yoldan verildiğinde hızla ve tümüyle gastrointestinal yoldan emilirler ve ortalama %50 si serum proteinlerine bağlı olarak taşınır.Sonraki metabolizmaları hemen hemen aynıdır,fark klorokinin idrar,hidroklorokinin fekal yoldan atılmasıdır.Eliminasyonları iki etapta olur. İlk etapta üç günlük yarı bir ömürle hızlı bir atılım söz konusudur.İkinci etapta yarı ömür daha uzundur(18 gün).Buna karşılık klinik yarı ömür her ajan için 50-52 saattir.Plazma konsantrasyonları günlük doz ile direkt ilgili bir doz-cevap ilişkisini yansıttırlar.Serum konsantrasyonları cevap veren olguları cevap veremeyenlerden ayırmaz.Fakat yan etkilerin sıklığı ve serum -ilaç konsantrasyonu arasında direkt bir ilişki vardır.Klorokin ile tedavi edilen hastaların %80 inde serum konsantrasyonları 800 mikrogram/litre'yi geçince belirgin komplikasyonlar ortaya çıkar.Çeşitli dokularda biriken ilaç miktarı plazma düzeyinden bağımsızdır.Örneğin yağ,kemik,tendon ve beyin çok küçük miktarda 4 aminokinolin kapsamalarına rağmen kemik iliği,böbrek,akciğer ve karaciğer'de

serum ve plazmada bulunandan birkaç yüz defa daha fazla konsantrasyona sahiptir. En dramatik birikim melanin içeren oküler dokularda ,özellikle koroid,retina pigment epiteli ve silyer cisimdedir[29,30].Antimalaryal ilaçların melanin içeren dokulardan eliminasyonları çok yavaş olmaktadır.Retinopatili hastalarda klorokinin son dozundan sonra 5 yıl kadar idrar,plazma ve eritrositlerde ilacın bulunması melanin içeren dokularda uzun süre depolandığını doğrulamaktadır.Antimalaryal ilaçların hangi yolla tedavi etkisini gösterdikleri açıklanamamıştır. Ancak tek bir mekanizmanın işlemeden ziyade,çok yönlü fizyolojik etkileri söz konusu olabilir[32].

Etki mekanizmalarını:

- a)Antienflamatuar
 - b)Nukleoproteine bağlanarak hücre çoğalmasının geciktirilmesi ve protein sentezinin azaltılması
 - c)Virus çoğalmasının önlenmesi
 - d)İmmunosupresyon
 - e)Sülfidril-disülfid değişim reaksiyonunun bloke edilerek birçok metabolik olayın önlenmesi
 - f)Melaninin ışığa karşı koruyucu etkisinin engellenmesi
- olarak özetlemek mümkündür.

Antimalaryal ilaçların bu çok yönlü etkilerinin yanında retina toksisitesi sıklığı hakkında literatür verileri %0-40'a kadar varan önemli farklılıklar göstermektedir.Bu kadar geniş farklılık retina toksisite tanısında kesin kriterlerin olmaması ve farklı araştırmacılar arasındaki dozaj farklarına bağlanmaktadır.Antimalaryal ilaçların oküler toksisitesini şöyle sıralıyabiliriz:

Kornea'da: Keratopatiye neden olur. Bu kornea epiteline sınırlı olup diffuz noktavi opasiteler ya da dalgalı kornea çizgileri şeklinde görülür. Genellikle görme şikayetine neden olmaz. Esas şikayet renkli halelerin görülmesi ve fotofobidir. Hidroksiklorokin kullananlarda bu bulgular daha azdır. Tedaviyi takiben 2-3. haftada başlayabilir, ilacın kesilmesi ile kaybolur. Keratopatinin varlığı görme azalması yoksa ilacın kesilmesini gerektirmez. Retina toksisitesi ile aralarında bir korelasyon yoktur. Bazı vakalarda kornea hassasiyeti azalmıştır (1, 2, 29, 31, 32).

Silyer cisim'de: Akomadasyon bozukluğuna sebep olur. Doza bağlı sık olmıyan bu yan etki genellikle antimalaryal tedavinin başlamasından kısa bir süre sonra görülür. Görme bulanıklığı, uzaktan yakına bakışta uyum güçlüğü veya her ikisi bir arada görülebilir. Dozun azatılması veya kesilmesi ile hemen normale dönüşen bu durumdan muhtemelen silyer kasın geciken kontraksiyonu sorumludur (32).

Lenste: Katarakt oluşabilir. Genellikle arka kapsülde beyaz noktavi kesafetler şeklindedir. Klorokin alan olguların %20-40'ında görülmesine karşı, hidroksiklorokin alan olgularda görülmediği bildirilmiştir (2).

Retinada: Antimalaryallere bağlı retina hasarı histolojik olarak retina pigment epitelinden pigment göçü, rod ve konların kaybı şeklindedir. Fakat retinadaki hasarın primer yeri tesbit edilmemiştir. Retinal hasar muhtemelen günlük dozun ilacın eliminasyon kapasitesinin aşıldığı kritik bir eşiği aşmasının so-

nucudur. Günlük antimalaryal dozunda bir artış serum yarı ömrünü 3 günden 20-40 güne kadar çıkarabilmektedir. Ayrıca doku birikimi artan dozla non lineer bir tarzda yükselir. Böylece yüksek günlük dozlar sürekli yüksek serum seviyeleri özellikle melanin içeren koroid ve retina pigment epitelinde aşırı birikime neden olmaktadır. Antimalaryal ilaçlar melanine bağlandıktan sonra ayrılmaları da çok yavaş olmaktadır. Antimalaryal ilaçlar dokular da sadece depolanmayla kalmayıp yüksek yoğunluklarda çevre dokular da hasar verirler. Diğer taraftan antimalaryaller melaninin var sayılan fotokoruyucu etkisini de doğrudan doğruya bozarak retina hasarına yol açarlar. Koni ve basillerin tahribi hücre içi enzim inhibisyonuna dayanarak açıklanabilir. Antimalaryallerin DNA ve RNA polimeraz, sitokrom redüktaz ve NADH-monodehidro askorbik asit dehidrogenaz gibi birçok enzim sistemini inhibe ettikleri tesbit edilmiştir. Antimalaryallere bağlı retinopatide ince granüler retinal pigmentasyon fundusta ilk görülen değişimdir ve makulada en yoğundur. Ayrıca makula ödemi görülebilir, ve fovea refleksi kaybolabilir. Lezyonun ilerlemesi öküz gözü görünümü mü makulaya sebep olur (makulada granüler hiperpigmentasyon, bunun etrafında konsantrik depigmentasyon, en dışta hiperpigmente saha). Hastalığın ilerlemesiyle retinitis pigmentosaya benzer bir tablo oluşur. Ancak karanlık adaptasyonun normal olması ile retinitis pigmentosadan ayrılır. İleri retinopatide arterlerde diffuz ve segmenter daralma, papillada soluklaşma ve atrofi görülür. Görme alanında perisantral-parasantral skotom, görme alanında daralma veya tam görme alanı kaybı oluşabilir. Renk görme makula bölgesi tutulduğunda bozulabilir. EOG ve ERG cevabı dif-

Fuz retina hasarında düşer. Karanlık adaptasyon genellikle etkilenmez. Antimalaryallere bağlı retina hasarı 5 devre şeklinde sınıflandırılabilir:

1-Normal

2-Fizyolojik anormallik:Sadece EDG de azalma

3-Premakulopati:Normal oftalmoskopik görünüm yanında kırmızı test objelerinde skotom

4-Makulopati:Öküz gözü görünümü olmadan retinada pigmentasyon

5-Retinopati:Öküz gözü pigmentasyon,beyaz objelere skotom ve görme keskinliğinde azalma[32].

ETHAMBUTOL:

Ethambutol ilk olarak 1961 de 'Myobacterium tuberculosis'e karşı kullanılan sentetik bakteriostatik bir antitüberkülotik ajandır[4]. Kimyasal adı 2.2(etilenediimine) dibutanol dihydroclorid'dir. İyi tolere edilen, birikim yapmayan, tek başına veya diğer antitüberkülotik ilaçlarla kullanma olanağı veren bir maddedir. Direnç kazanmaması ve hatta isoniazide karşı gelişen dirence engel olma özelliğinden dolayı istenilen bir ilaç olmuştur[33].

Lederle'nin 1961 deki ethambutol ile ilgili çalışmasını takiben 1 sene sonra Carr ve Henkind ilacın görme siniri üzerine oluşturduğu toksik etkiyi bildirmişlerdir[34]. Vizüel bozukluk genellikle ilaç toksisitesinin ilk işaretidir. Erken devrede ortaya çıkan diğer bir belirti renk görmenin bozulmasıdır. Bu nedenle ilaca başlamadan önce dikkatli bir göz muayenesi ve ayda bir görme keskinliği ve renk görmenin kontrolü önerilmektedir. Optik sinir santral liflerinin tutulmasına bağlı olarak

gelişen optik nevrit hastalarda görme keskinliğinde azalma, renk görmeye bozulma ve santral skotom bulgularını oluşturmaktadır. Renk defektinden sonra ise hastalarda çekosantral görme defekti oluşmaktadır. Görme keskinliğinde değişiklikler bir veya iki taraflıdır(33). Ethambutol butanolün bir alkol derivesi olduğundan bununla gelişen toksik tablo etil alkol kullananlardaki tabloya çok benzer(35). Santral sinir liflerinin tutulması ile beraber özellikle yeşile karşı olmak üzere kırmızı-yeşil renk körlüğü ortaya çıkar. Hasta yeşili beyaz veya gri, kırmızıyı pembe olarak algılar. Göz dibi bazı vakalarda normal, bazılarında ise makula ve papilla çevresinde pigment birikimi, retina nöral tabakasında ödem ve iğ şeklinde kanama odakları saptanabilir(4,35). Daha seyrek olarak periferik sinir liflerinin tutulması ile periferik nevrit görülebilir ve periferik görme alanı defektleri ortaya çıkar. Ethambutol'un İNH ile birlikte kullanıldığı durumlarda bu bulgu daha fazla ortaya çıkmaktadır(4,33).

Ethambutolun sistemik kullanılmasında ayrıca fotofobi, renk görme problemleri(diskromatopsi, akromatopsi), peripapiller retinal kanamalar, papilla ödemi, makula ödemi, retinal vazodilatasyon, ekstraoküler adale paralizileri, optik atrofi makulada pigment değişiklikleri görülebileceği bildirilmektedir(33,34).

İlk çalışmalarda optik nöritin Çinko metabolizmasında bir anomali nedeniyle retinaya direkt toksik etki oluşturduğu bildirilmiştir(Lessell 1976). Bugün ethambutol toksisitesine predizpoze olan faktörler bozuk renal fonksiyonlar, diabet, tütün ve alkolle bağlı optik nörit olarak bildirilmektedir. Ethambutol idrarla atıldığından renal yetersizlikte bu doz azalır(4).

Ethambutolün oluşturduğu optik nöritin genellikle doza bağlı olarak geliştiği ve çoğunda ilacın kesilmesi ile semptomların düzeldiği bildirilmektedir. Vizyonun geri dönmesi haftalar hat- ta aylar almaktadır. Ancak yüksek dozlarda irrevesibl hasarlarda oluşabilmektedir. Görme keskinliği düşmüş ancak oftalmoskopik görünüm normal ise görme 1 seneyi geçse bile mutlaka düzelecek- tir. Buna karşılık papillada temporal solukluk ve optik atrofi- nin mevcudiyetinde görme keskinliğinin artacağı düşünülemez. Prognoz açısından önemli olan bir durum ise tedavi sırasında o- luşan görme bozukluğunun derecesidir[34].

GEREÇ VE YÖNTEM

Şubat 1986-Nisan 1988 tarihleri arasında İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ramatoloji ve Pnömoftizyoloji polikliniklerinde takip edilen ve değişen sürelerde hidroklorokin ve etambutol kullanan olgular çalışma kapsamına alındı.Olgularımızı hidroklorokin ve etambutol kullananlar olmak üzere iki gruba ayırarak inceledik ve değerlendirdik.

Grup-I:Hidroklorokin kullanan 54'ü kadın,6'sı erkek toplam 60 olguyu içermektedir.Yaşları 15-57 arasında olup yaş ortalamaları 32.25 idi.Olguların 23'ünde romatoid artrit, 29'unda sistemik lupus eritematosus, 3'ünde vaskülit,1'inde monoartrit 1'inde poliartrit,1'inde Reiter sendromu,2'sinde ise dermatomyozit tanısı konularak hidroklorokin tedavisine başlanmış idi.Grup I'deki olguların toplu olarak cinsiyet,yaş ve hastalıklara göre dağılımı tablo I'de gösterilmiştir

CİNSİYET	KADIN	ERKEK	TOTAL
	54	6	60
Yaş ort.	[15-57] 31.46	[26-56] 49.16	[15-57] 32.25
R. Artirit	22	1	23
S. L. E.	28	1	29
Vaskülit		3	3
Monoartrit		1	1
Poliartrit	1		1
Reiter S.	1		1
Dermatomi- yozitis	2		2

Tablo 1: Hidroksiklorokin kullanan 60 olgunun cinsiyet, yaş ve hastalıklara göre dağılımı.

Grup II: Ethambutol kullanan 16'sı erkek, 9'u kadın toplam 25 olguyu içermektedir. Yaşları 15-59 arasında değişmekte olup yaş ortamları 30 idi. Olguların 24'üne akciğer tüberkülozu, 1'si ne ise sistemik lupus eritematosus - mol de pott tanısı konularak ethambutol tedavisine alınmışlardı. Grup II 'deki olguların cinsiyet, yaş ve hastalıklara göre dağılımı tablo 2'de gösterilmiştir.

CİNSİYET	KADIN	ERKEK	TOTAL
	9	16	25
Yaş ort.	25.2	41.46	30
AC Tüberkülozu	8	16	24
S. L. E. -mol de pott	1		1

Tablo 2: Ethambutol kullanan 25 olgunun cinsiyet, yaş ve hastalıklara göre dağılımı.

Tüm olgulara sırasıyla aşağıdaki muayeneler yapılmıştır.

a-Görme keskinliği:Snellen eşeli ile değerlendirildi.

b-Biomikroskopik muayene:Gözün ön segmenti özellikle kornea ve lens incelendi.Kornea hassasiyeti bir pamuk parçası ile her iki gözde mukayeseli olarak arandı.

c-Göz içi basıncı:Göze lokal anestezi madde damlatıldıktan sonra Schiötz tonometresiyle ölçüldü.

d-Fundus muayenesi:Pupilla dilate edildikten sonra direkt oftalmoskopi veya Goldmann goniolensi ile binoküler gerçekleştirildi.Bazı olgulara fundus flüorescein anjiyografisi yapıldı.

Olgularımıza rutin muayeneye ilave olarak Goldmann perimetresi ile kinetik ve statik görme alanı, renk skotometresi, İshihara ve Farnsworth-Munsell 28 Hue testi ile renk görme muayeneleri en az iki, en fazla altı kez olmak üzere gerçekleştirildi.

Olgularımızın kinetik görme alanı muayenesi Goldmann 940 perimetre aleti ile yapılmıştır.Aletin yarı küre içinin aydınlığı (sahanın ışık şiddeti) 31,5 apostilb[asb] ve fon beyazdır. Kullanılan test objelerinin boyutları 64 mm², 4mm² ve 1mm² dir. Perimetre muayene edilecek göze göre ayarlanır, diğer göz kapatılır.Hasta karşıya[0 noktasına] fikse ettirilir.Test hedefinin hızı saniyede yaklaşık olarak 2 derece periferden merkeze doğru hareket ettirilerek ve hareket eşikleri her 30 derecede tesbit edilerek yapılır.Bütün bu işaretli noktaları birleştirmek suretiyle eşit duyarlılıkta bir çizgi, bir izopter elde edilir.Daha aydınlık veya büyük işaretlerle daha periferik bölgeler, küçük

veya az aydınlık işaretlerle ancak merkeze yakın bölgeler görülebilir. Kinetik görme alanı muayenesinden sonra tüm olguların meridyonel statik görme alanları alınmıştır. Bunun için Goldmann'ın 940 yarı küre perimetresi statığa adapte edilerek 0-180 derece meridyeninde makula bölgesinin uyarılabilme eşiği arandı. Kupuğun aydınlatılması 31.5 asb, test objesi beyaz, büyüklüğü 0,25mm² ve ışığının şiddeti 1000 asb dir. Merkezden periferiye doğru merkezde 2-3 derecelik ve periferde 5'er derecelik açılarla eşik altı ışık şiddetinden başlayarak her nokta için eşik değeri alındı. Daha sonra her nokta için elde edilen eşik değerleri kart üzerine işaretlenerek ve işaretlenen noktaların birleştirilmesi ile bir izopter elde edilir.

Olguların renk görme muayenesi:

a-Olguların merkezi renk görmesi renk skotometresi ile kırmızı, yeşil, sarı ve mavi renklerin tanınmasıyla her göz için ayrı olarak yapıldı.

b-İshihara test kitabındaki şekil ve sayılardan ibaret 24 tablonun değerlendirilmesiyle protanoplar ve döteranoplar ortaya çıkarılmaya çalışıldı.

c-Farnsworth-Munsell 28 Hue testi: Bu test ile diskromatopsilerin bütün şekilleri (protanopi, döteranopi, tritanopi) ortaya çıkarılır. Test gün ışığında önce sağ sonra sol göze uygulandı. Sabit pilot test objesine göre hastalardan renk tonlarına göre diğer test objelerini dizmeleri istendi. Bu işlemi takiben renkli test objelerinin altındaki numaralar özel test şeması üzerinde işaretlenerek değerlendirildi.

B U L G U L A R

Çalışma kapsamımıza giren toplam 85 olgunun 170 gözü açıklanan yöntemlerle incelenmiştir. Hidroksiklorokin kullanan 60 olgu grup I'de, ethambutol kullanan 25 olgu grup II'de incelendi ve değerlendirildi. Grup I ve II'deki olgularımızın yaş ve cinsiyete göre dağılımı tablo 3'de gösterilmiştir.

	Cinsiyet	Yaş ort.	Olgu sayısı
Grup-I	Erkek	43.16	6
	Kadın	31.46	54
Grup-II	Erkek	41.46	16
	Kadın	25.2	9

Tablo 3: Tüm olgularımızın yaş ve cinse göre sayıları.

Grup I'deki olgularımızı aldıkları hidroksiklorokinin total dozuna göre üç alt gruba ayırarak değerlendirdik:

Grup I-a.....18-100 gr

Grup I-b.....101-250 gr

Grup I-c.....251-500 gr hidroksiklorokin alan

olgular içermektedir. Bu gruptaki olguların aldıkları dozlar, ilaç kullanma süreleri ve yaş ortalamaları tablo 4'te gösterilmiştir.

Total Doz	18-100 gr. I-a	101-250 gr. I-b	251-500 gr. I-c
Kullanım süresi ort.	9 ay	24 ay	56 ay
Yaş ort.	26,6	32,5	39,7
Olgu sayısı	22	24	14

Tablo 4: Grup I'deki olguların total doza göre kullanım süreleri, yaş ortalamaları ve olgu sayısı.

Bu gruptaki tüm olguların (I-a, I-b, I-c) görme keskinlikleri tam(10/10) ve oftalmojik muayenelerinde bir patoloji saptanmamış idi.

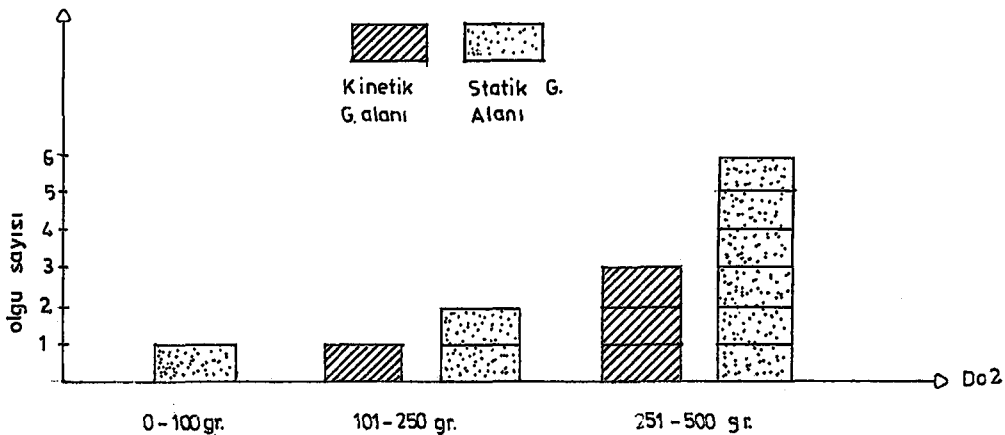
Grup I-a: Burada incelenen 22 olgunun kinetik perimetri muayeneleri normal bulundu. Statik perimetri muayenelerinde ise 22 olgunun 21'i normal bulunup, yalnızca bir olguda bilateral makula bölgesinin uyarılabilme eşiğinde, ilk muayenesiyle mukayese edildiğinde hafif azalma saptandı. Daha sonra yapılan kontrollerde azalmayı doğruladı.

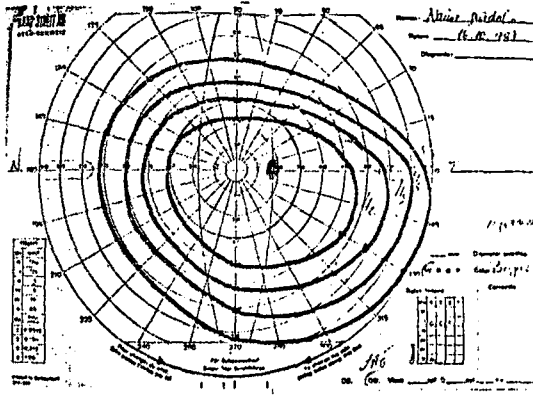
Grup I-b: İncelenen 24 olgunun 23'ünde kinetik perimetri muayeneleri normal bulundu. Bir olgunun bir gözünde parasantral skotom, diğerinde ise kör noktada genişleme saptandı. Bu olgunun yapılan statik perimetrik muayenesinde ise makula bölgesinin uyarılabilme eşiğinde azalma saptandı. Ayrıca kinetik perimetri

muayene sonucu normal olan diğ er bir olgunun statik perimetri muayenesinde bilateral makula bölgesinin uyarılabilme eşiğ inde ilk muayenesi ile mukayese edildiğ inde düş me saptandı.

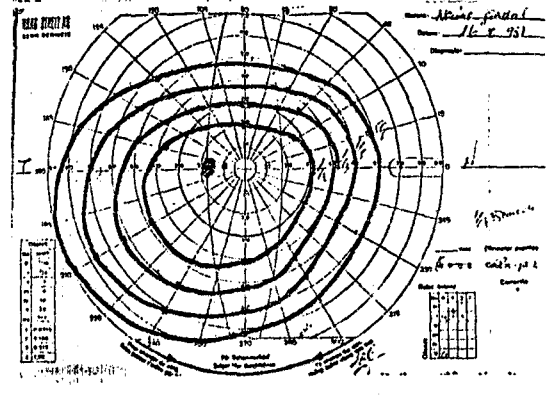
Grup I-c: Bu gruptaki 14 olgunun 11 inde kinetik perimetri muayenesi normal bulundu. 3 olguda patoloji saptandı. Patoloji saptanan olguların 1 inde 1 yıl önce yapılan kinetik ve statik perimetri muayeneleri sonucu normal iken (Resim 1a-b, 2a-b), 1 yıl sonra yapılan muayenesinde sağ gözde başlangıç arkuat skotom, sol gözde 1/2 izopterde daralma görüldü (Resim 3a-b). Statik perimetri muayene bulguları da bunu doğrulamaktaydı (Resim 4a-b). Diğ er iki olguda kör noktada genişleme saptandı. Statik perimetri muayenelerinde de makula bölgesinin uyarılabilme eşiğ inde azalma gözlemlendi. Ayrıca 3 olguda kinetik perimetri muayeneleri normal bulunurken statik perimetri muayenelerinde bilateral makula bölgesinin uyarılabilme eşiğ inde azalma saptandı.

Bu gruptaki tüm olgularda (Ia, Ib, I c) renk görme defektine rastlanılmadı. Hidroksiklorokin dozununa göre statik ve kinetik perimetri muayenelerinde patoloji tesbit edilen olguların dağılımı Şek. 2 de gösterilmektedir.

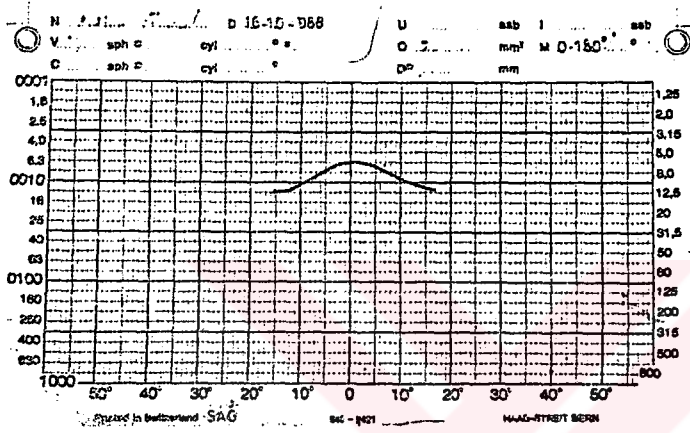




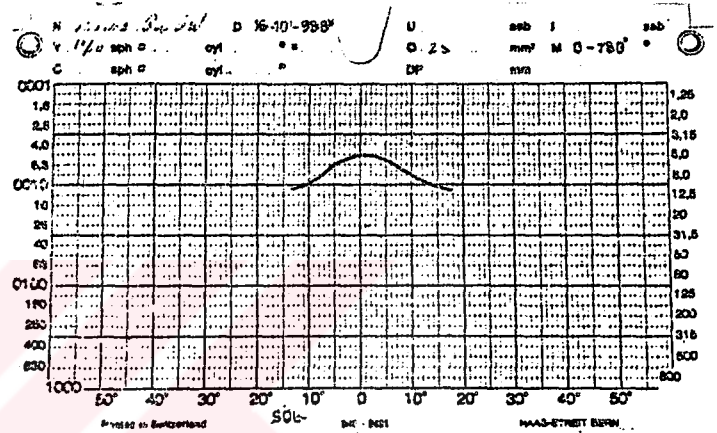
RESİM 1-a



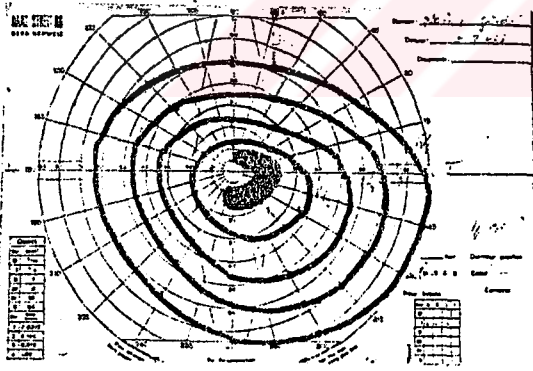
RESİM 1-b



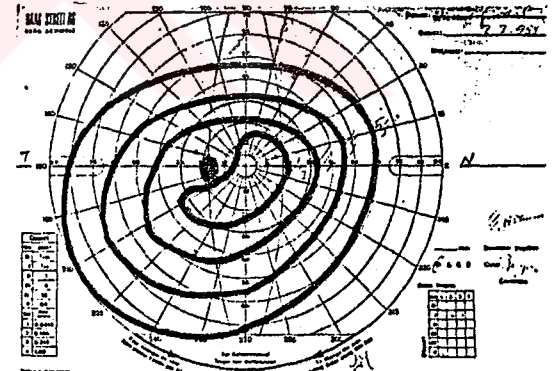
RESİM 2-a



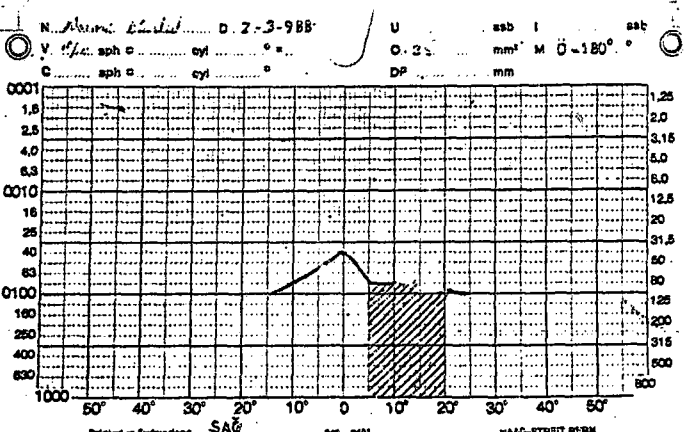
RESİM 2-b



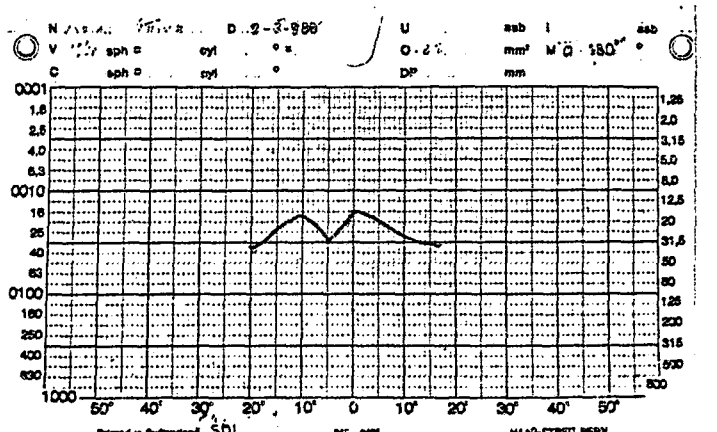
RESİM 3-a



RESİM 3-b



RESİM 4-a



RESİM 4-b

Bu bulgulara göre olgularda hidrosiklorokin kullanma süreleri ve dolayısıyla aldıkları miktar arttıkça renk görmelerinde bir defekt görülmediği halde statik perimetride daha fazla olmak üzere görme alanı defektlerinin geliştiği gözlenmiştir.

Grup II: Bu grupta ethambutol kullanan 25 olgu incelendi. Olguların aldıkları total doza göre sayıları ve yaş ortalamaları tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5

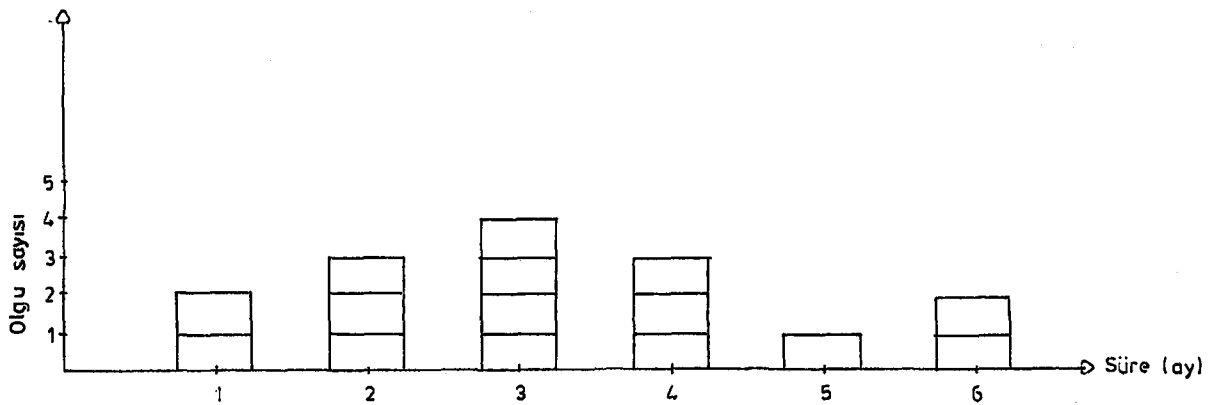
Alınan total doz	30-180 gr	240-450 gr
Olgu sayısı	15	10
Yaş ortalaması	33.8	27.4

Bu gruptaki olgular değerlendirilmede kolaylık olsun diye günlük 1000 mg'lık dozu 1-6 ay süreyle alanlar (toplam 30-180 gr) ve 6-12 ay süreyle alanlar (toplam 240-450 gr) olmak üzere iki alt gruba ayrılarak incelenmiştir:

Grup-2a: İlacı 1-6 ay süreyle kullanan olgular

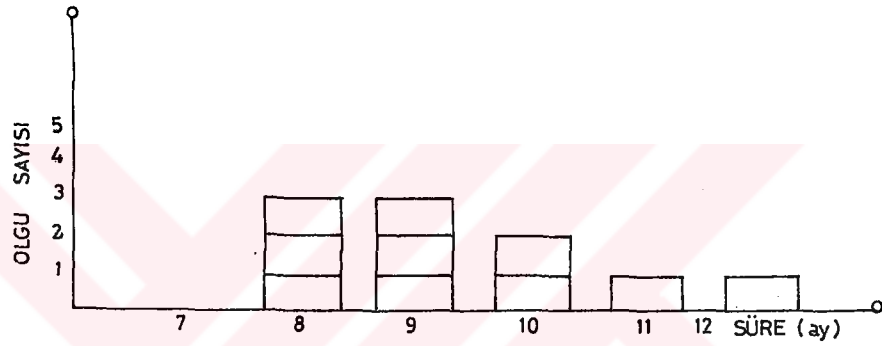
Grup-2b: İlacı 6-12 ay süreyle kullanan olgular

Grup 2a'da toplam 15 olgu incelendi. Bu olguların ilaç kullanma süreleri ve olgu sayıları Şek.3'de gösterilmiştir.



Bu gruptaki olguların tümünde görme keskinliği tam (10/10) olup fundusta bir patoloji saptanmamıştır. Olguların statik ve kinetik görme alanı muayenelerinde ve renk görmelerinde 2a grubunda bir defekt gözlenmemiştir.

Grup 2b'de ise toplam 10 olgu incelenmiştir. Bu olguların ilaç kullanma süreleri ve olgu sayıları Şek.4'de gösterilmiştir.



Bu grupta incelenen 10 olgunun 3'ünde yapılan oftalmoskopik muayenede bilateral optik nevrit tablosunun mevcut olduğu görüldü. Bu olguların görme dereceleri 1.5 mps ile 2/10 değerleri arasında değişiyordu. Diğer 7 olgunun görmeleri tam ve fundusları normal görünümdeydi.

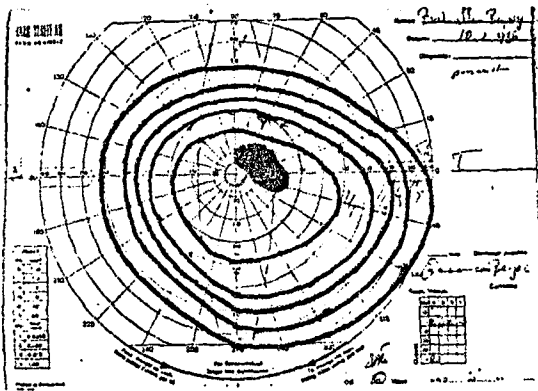
Yapılan kinetik görme alanı muayenesinde optik nevrit saptanan 3 olgunun 2'sinde bilateral kör noktada genişleme görüldürken bunların birisinin (Resim 5a-b) 2ay sonraki muayenesinde sağ gözde parasantral skotomun, sol gözde ise 1/1 isopterde üst temporalde alan kaybının ortaya çıktığı (Resim 6a-b), renk görme muayenesinde ise kırmızı-yeşil aksta diskromatopsinin olduğu gözlemlendi (Resim 7a-b). İlacın kesilmesini takiben görme alanı ve renk görme normale döndü (8a-b, 9a-b). Diğer olguda ise bilateral çekosantral skotom tespit edildi (Resim 10a-b). Statik görme alan-

larında ise, çekosantral skotomlu olguda makula uyarılma eşiğinin de düşme saptanırken, diğer iki olguda kör noktanın genişlemesi dışında başka bir patoloji saptanmamıştır. Diğer 7 olgunun statik ve kinetik görme alanları normal olarak bulundu. Optik nevritli olan hastalarda yapılan renk görme muayenesinde ise çekosantral skotomlu olgunun ilk muayenesinde total renk görme defekti, daha sonraki kontrolünde sağda daha ağır olmak üzere bilateral mavi-sarı aksta diskromatopsi tesbit edildi (Resim 11a-b), diğer olguda ise bilateral kırmızı-yeşil aksta diskromatopsi görüldü. Bu grupta incelediğimiz olgulardan görmeleri tam ve fundusu normal olan bir olguda kinetik görme alanında 1/1 izopterde daralma ve mikst tipte diskromatopsi (mavi-sarı ve kırmızı-yeşil aksta) olduğu görüldü.

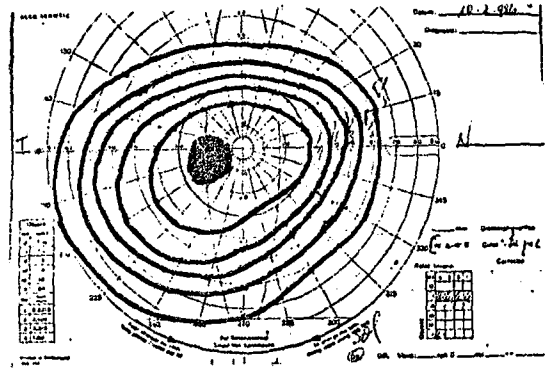
Görme alanlarında ve renk görmelerinde defekt görülen olguların (4 olgu) aldıkları ilaç kesildikten sonra tüm muayeneleri belirli aralıklarla (2-10 ay) tekrarlandı. Bu olgulardan fundusunda bir patoloji tesbit edemediğimiz, görmesi tam fakat görme alanı ve renk görmesinde bozukluğun saptandığı bir olguda görme alanı ve renk görmesinin 2 ay sonra normale döndüğü görüldü. Optik nevrit görülen 3 olgunun 2 sinde oftalmoskopik görünüm normal ve görme tam olurken, görme alanı ve renk görmeleri bir olguda normale döndü (Resim 8 a-b, 9 a-b). Önceden çekosantral skotomu olan olgunun görme alanı normal olurken (Resim 12 a-b), sağ gözünde mavi-sarı aksta diskromatopsinin sebat ettiği, sol gözdeki renk görme defektinin ise düzeldiği gözlemlendi (Resim 13 a b). Optik nevritli üçüncü olguda ise sağda daha ileri derecede olmak üzere çift taraflı optik atrofi gelişti. Görme keskinliğinin

de bir değişiklik olmadı.Kırmızı-yeşil aketa diskromatopsinin devam ettiği görüldü.

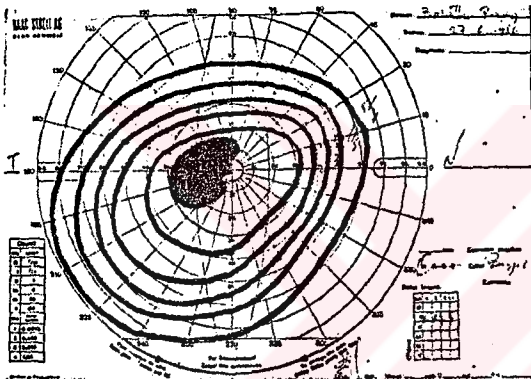




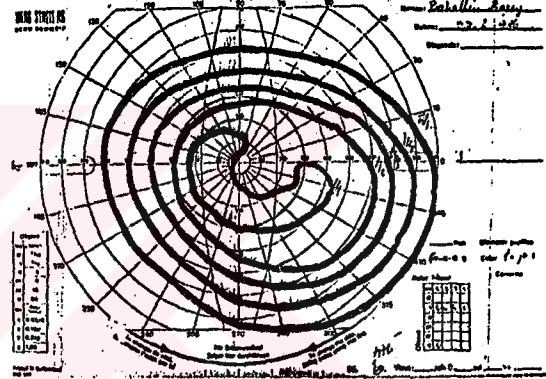
RESIM 5-a



RESIM 5-b

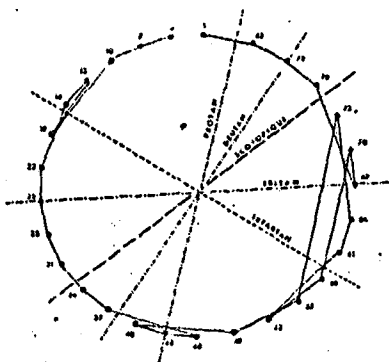


RESIM 6-a



RESIM 6-b

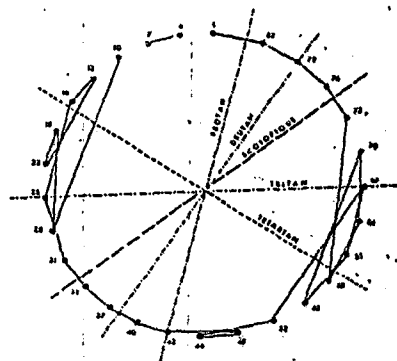
TEST 28 HUE de ROTH selon FARNSWORTH-MUNSELL



Num.: 28
 Date: 10-2-46

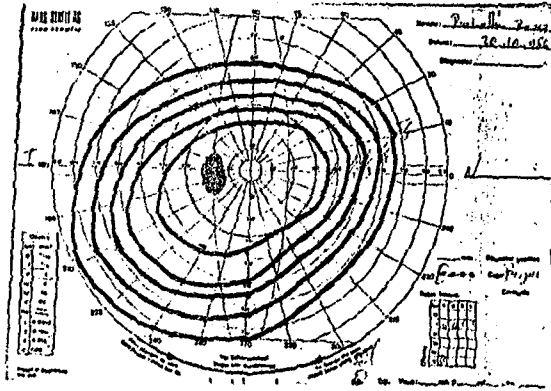
RESIM 7-a

TEST 28 HUE de ROTH selon FARNSWORTH-MUNSELL

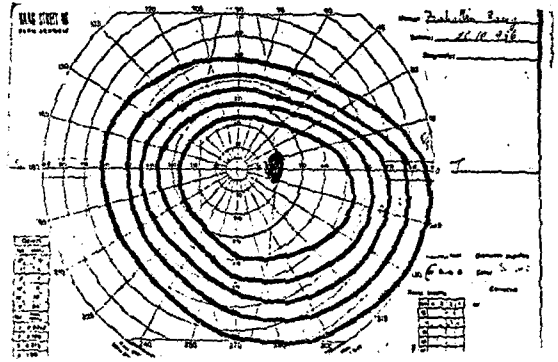


Num.: 28
 Date: 10-2-46

RESIM 7-b

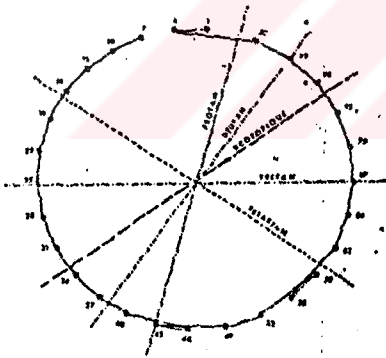


RESİM 8-a



RESİM 8-b

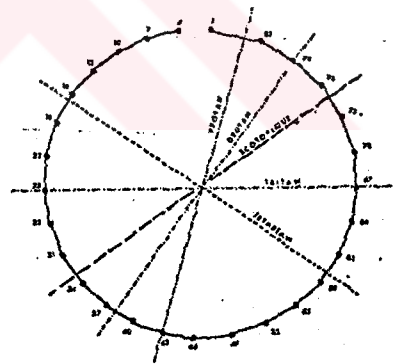
TEST 28 HUE de ROTH selon FARNSWORTH-MUNSELL



Colorimetric ...
Date: 10.10.1966

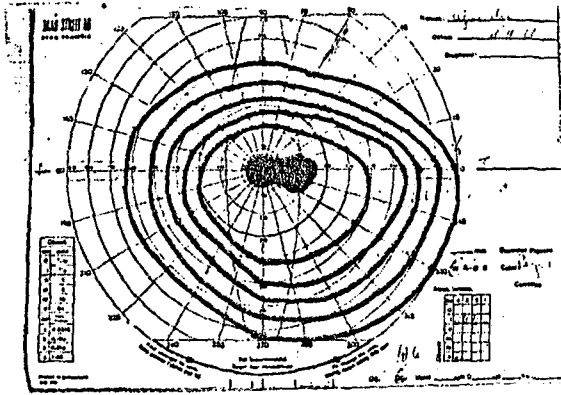
RESİM 9-a

TEST 28 HUE de ROTH selon FARNSWORTH-MUNSELL



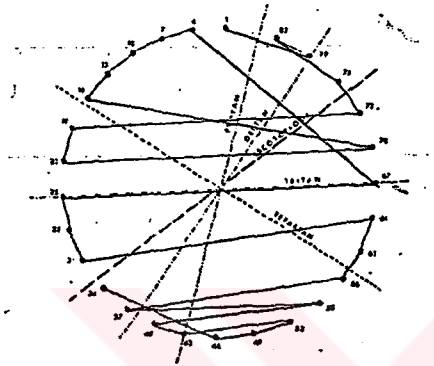
Colorimetric ...
Date: 10.10.1966

RESİM 9-b



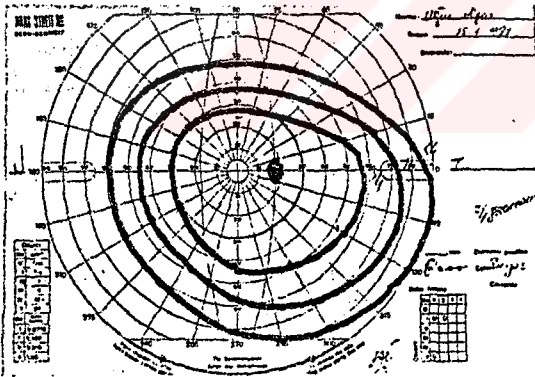
RESIM 10-a

TEST 28 HUE de ROTH selon FARNSWORTH-MUNSELL



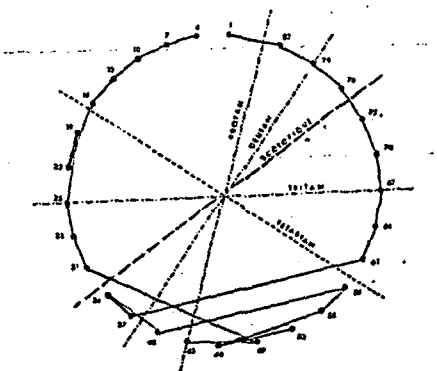
Nom: D.216
 App: 21
 Date: 11.1.57

RESIM 11-a



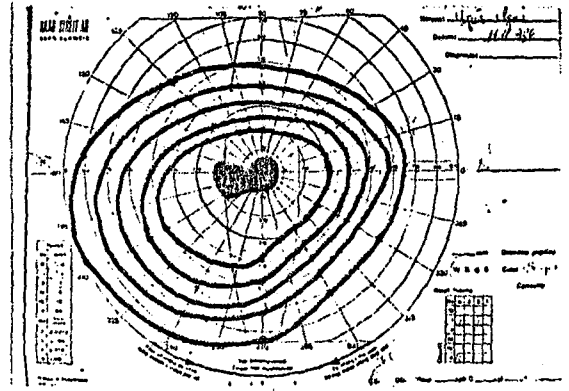
RESIM 12-a

TEST 28 HUE de ROTH selon FARNSWORTH-MUNSELL



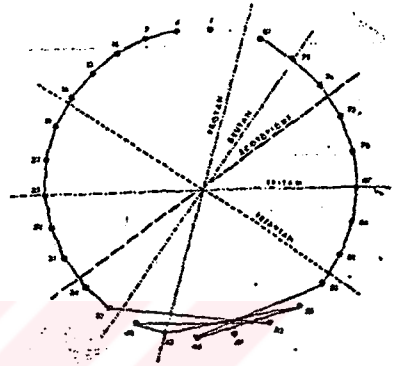
Nom: D.216
 App: 21
 Date: 11.1.57

RESIM 13-a



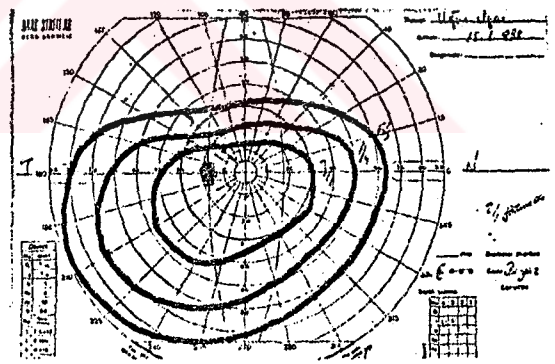
RESIM 10-b

TEST 28 HUE de ROTH selon FARNSWORTH-MUNSELL



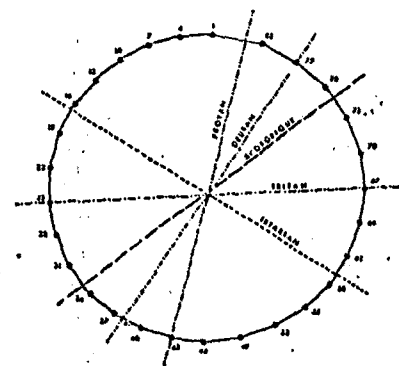
Nom: D.216
 App: 21
 Date: 11.1.57

RESIM 11-b



RESIM 12-b

TEST 28 HUE de ROTH selon FARNSWORTH-MUNSELL



Nom: D.216
 App: 21
 Date: 11.1.57

RESIM 13-b

T A R T I Ő M A

Antimalaryal ilaçların, diskoid lupus ve diğer cilt hastalıklarının tedavisinde değeri büyüktür. Özellikle steroidin kontrendike olduğu romatoid atrit, nefrotik sendrom ve lupus eritematosusta da kullanılmaktadır [37]. Ancak antimalaryal bileşiklerin melanine bağlandığı, bunların retinal toksisiteyi arttırdığı bilinmektedir. Bu tip olguların postmortem otopsi raporlarında histolojik olarak rod ve konların kaybı ile birlikte pigment kümelerinin migrasyonu gösterilmiştir [3].

Vizüel semptomlar ortaya çıktığında artık klinik tablo geriye dönemez. Tedavinin kesilmesine rağmen tablonun ilerleme gösterdiği Penner ve Somers, Okun, Gouran, Bernstein ve Von Sallmann tarafından gösterilmiştir [36,37].

Retinal toksisiteye predispozisyon yaratan birçok faktör bildirilmektedir. Bunlar günlük doz , tedavi süresi, serum ilaç düzeyi , hastanın yaşı ve kullanılan spesifik ilaçtır. Günlük doz bunlardan en önemlisidir. Asemptomatik toksisite tespit edilemediğinden hastalar genellikle semptomlar çıkana kadar tedaviye devam ederler ve böylece yüksek kümülatif dozlara erişilmiş olurlar [3]. Toksisite acaba günlük doza mı yoksa kümülatif doza mı

bağlı olarak gelişmektedir? Bazı yazarlar kümülatif doza bağlı olarak geliştiğini bildirmelerine rağmen, aksini iddia edenlerde vardır(38,39). Frisk-Holmberg ve arkadaşları toksisiteyi antimalaryallerin plazma düzeyine bağlamışlardır. Toksikite onlara göre düşük günlük dozlarda da ortaya çıkmaktadır(40). Koskiade, Laaksonen ve Juva(1974) klorokin fosfat için 280µg/l'lik, hidroksiklorokin için 470 µg/l 'lik maksimum plazma yoğunlukları önermişlerdir(32). Önceleri doz yan etkiler veya hastalık tablosunda düzelme ortaya çıkana kadar yükseltilmekte idi. Elman ve arkadaşları (1978) retinopati ve kümülatif doz arasında ilişki tespit etmemelerine rağmen(32), Nylander 900 gr lık klorokin total doz alındığında retinopati riskinin % 50 arttığını bildirmiştir(2).

Bernstein günlük 250 mg 'ın altında klorokin alan hastaların hiçbirinde retina hasarı saptamamış, günlük doz 250 mg 'ın üstünde alanlarda % 0.4-0.8 oranında, 500mg'in üstünde alanlarda % 3-6 ,750 mg'in üstünde alanlarda %15 oranında retinopati saptamıştır. Diğer birçok yazarlar da(Laaksonen, Kaskiahde, Juva 1974, Dubois 1978, Marks ve Power 1979) antimalaryallerin günlük dozunun düşük tutulması ile retinaya zarar gelmeyeceğini bildirmişlerdir(32).

Lanhan 375 hastada yaptığı çalışmada hidroksiklorokinin optimal dozunun 6mg/kg/gün olduğunu bildirmiş ve dozun üstünde kullanılmasının(7mg/kg/gün sınır) hemen görme kaybı ortaya çıkaracağını belirtmiştir. Mackenzie(1981) düşük günlük dozda ancak total 1000 gr dozda antimalaryal almış 84 hastasında retinopati saptamamış, düşük total doz fakat günlük yüksek doz alanlarda ise retinopati tesbit etmiştir. Lanhan ayrıca üç tab-

letin 48 saatlik bir süre içerisinde verilmesini, idame dozunun 200 mg olmasını önermiştir(32). Zvaifler hidroklorokinin günlük doz sınırınının 400 mg ve düzelme olduktan sonra 200 mg olarak bildirmiştir(29). Bernstein günde 400mg hidroklorokin alanlarda preretinopati riskinin %2,7, gerçek retinopati riskinin ise 0 olarak bildirmiştir(38).

Vakalarımızın aldığı total dozun miktarına göre ayrılan gruplarda(30-100 gr-I a, 101-250 gr-Ib, 251-500 gr-I c) kümülatif etki ortaya çıkıp çıkmadığını preretinopati döneminde ortaya koyabilmek için ilave muayene yöntemleri uyguladık. Olgularımıza Goldmann perimetresi ile kinetik ve statik görme alanı, Ishihara renk skotometresi ve Farnsworth Munsell 28 Hue testi ile renk görme muayeneleri uygulayarak retina hasarını erken dönemde tesbite çalıştık.

Preklinik devrede retina hasarını tayin için önerilen objektif muayene yöntemlerinden olan EOG ,patoloji yalnızca makulaya lokalize ise normal cevap vermektedir. Ancak yaygın retina hasarında EOG değerinde azalma görülmektedir. EOG de azalma genellikle retina pigment epitelinin hasarının derecesiyle bağlantılıdır. Graniewski-Wijnands, Van Lith ve Vijfvinkel-Bruinenga (1980) yaptıkları seri EOG muayeneleri sonunda EOG değerinde %30 lık düşme görülen vakalarda ilacın kesilmesini önermektedirler(32).

ERG'de ise yaygın retina hasarlarında ve ileri devrelerde patolojik cevaplar alınmaktadır. Marks ve Power (1979), Bernstein (1976), ERG, fotostress test ve FAA'nın antimalaryal ilaç

kullanan hastalarda kullanımlarını haklı çıkaracak kadar hassas olmadıklarını bildirmişlerdir. Sonuç olarak makulada şüpheli lezyonların bulunduğu gözlerde normal veya anormal ERG cevaplarının elde edilmesi standart ERG'nin erken lezyonların ortaya çıkarılmasında yeterli bir tanı yöntemi olmadığını göstermektedir. Aynı şekilde EOG cevaplarının kişiden kişiye değişmesi, çeşitli faktörlerden etkilenmesi, donatımının pahalı olması ve yaygın olarak bulunmaması erken tanı yöntemi olarak kullanımını engellemiştir [2, 31, 32, 37]. Bu nedenle biz olgularımıza EOG ve ERG tetkikleri yapmadık.

Renk görme muayeneleri ençok maküler bölge tutulduğunda patolojik cevap vermektedir. Bu da merkezi renk görme bozulduğundan ziyade mavi-sarı aksta diskromatopsi şeklindedir. Okun ve arkadaşları hastalarında erken dönemde renk görme defektleri tanımlayamadıklarını bildirmişlerdir. Aynı şekilde Henkind ve arkadaşları klorokinin oluşturduğu retina hasarında renk görme testlerinin hiçbir zaman erken dönem göstergesi olamayacağını bildirmişlerdir [31, 32]. Bizim olgularımızda renk görme defekti saptanılmamıştır.

Görme alanı muayene metodlarından olan kinetik ve statik perimetrik muayeneler retinopatinin erken döneminde görülen peri-para santral ve temporal skotomların tespitine yardımcı olmaktadır. Fovealar konlar makülopatinin başlangıç devresinde daima normal kaldığından merkezi görme normaldir ve merkezi skotom görülmez. Peri-para santral skotomların aranmasında (preklinik devrenin tayininde) statik perimetrik muayenesi en geçerli metodlar-

dandır. Preklinik devrede skotomlar çoğunlukla asemptomatik olmasına rağmen nadiren hastalar okurken kelimelerde harf atlamadan şikayetçi olabilirler(36).

Bizim olgularımızdan total 100 gr kadar doz alanlarda statik perimetri ile 1 olguda premakülopati tespit edilirken 101-251 gr total doz alanlarda kinetik perimetri ile 1 olguda, statik perimetri ile 2 olguda ,251-500 gr total doz alanlarda kinetik perimetri ile 3,statik perimetri ile 6 olguda premakülopati saptanmıştır.İlaç başlamadan önce normal statik perimetri değerleri gösteren patoloji tesbit edilen vakalarda ,kümülatif doza bağlı olarak premakülopatinin gelişebileceğini ve bunu ortaya koymada statik görme alanın 28-Hue renk görme testine ve kinetik perimetriye üstünlük sağladığını söyleyebiliriz.Statik perimetrik perimetrik muayenede patoloji tesbit edilen 9 olgu ilacın kesilmesi veya kullanım dozunun azatılması için uyarılmıştır.

Ayrıca retina toksisitesinde yaş faktörü incelenmiş ve yaşlılarda pigmenter değişimlerin daha kolaylıkla gelişebileceği bildirilmiştir(3).Premakülopati tesbit edilen olgularımızın ortalama yaşlarınının 44 olması bu bulguyu desteklemektedir.

Mackenzie ve Scherbel(1980) yaptıkları çalışmada hastaların takibi açısından daha iyi bir güvenlik sınırına ulaşmak için sık oftalmojik muayene gerektiren yüksek risk grubuna giren hastaları bildirmişlerdir(3).Yüksek risk grubuna girenler: 1) 6mg/kg/gün hidrosiklorokin,4mg/kg/gün klorokin den fazla doz alanlar

2)65 yaşının üzerindeki hastalar

3)Rutin muayenelerinde anormallikleri olan hastalar

4)Oküler semptomu olan hastalar

5)Total antimalaryal ilaç alımı 300 gramı geçen hastalar.

Bu gruba dahil olan olguların daha sık kontrolünün (3-6 ay) gerektiğini belirtmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada da total dozun artması ve yaş faktörü ile görülen premakülopati arasındaki pozitif oranın olması bu çalışmayı destekler mahiyettedir.

Tüberküloz tedavisinde yaygın antitüberkülotik ilaç olarak kullanılan ethambutol tüberküloz basilinin enzim metabolizmasını engelleyerek etki göstermektedir. En önemli yan etkisi kullanım süresi ve uygulanan doza bağlı olarak ortaya çıkan görme bozukluğudur. Bu görme bozukluğunun da nedeni genellikle reversibl olan optik nevrittir. Leibold(1966) ethambutolün oküler toksisitesini tarif etmiş ve iki tipe ayırmıştır. Optik sinirin santral liflerinin tutulması ile oluşan birinci tip görme keskinliğinde azalma, renk görmede bozulma ve santral skotom ile karakterizedir. Görme keskinliğinde azalma tek veya iki taraflı olabilir. Renk görme defekti kırmızı-yeşil diskromatopsi şeklinde ortaya çıkar. Renk defektinden sonra çekosantral görme alanı defekti gelişir. Daha nadir görülen ikinci tipte ise periferik sinir lifleri tutulmuştur. Vizyon normaldir, periferik görme alanı defektleri ortaya çıkar(4). Bizim bir olgumuzda iki taraflı görme keskinliğinde azalmayı takiben, kırmızı-yeşil aksta diskromatopsi ve çekosantral skotom gelişti.

Bu nedenle ethambutol tedavisine başlamadan önce hastaların görme keskinliği, görme alanı ve renk görme testlerinin yapılması ve tedavi süresince bu muayenelerin tekrarlanması, optik sinirde toksik tablonun geliştiğini gösteren ilk defektlerde ilacın derhal kesilmesi şarttır. Renk görme defektleri, görme bulanıklığı ve hatta küçük skotomların ortaya çıktığı dönemde ilacın kesilmesi ile toksik tablo gerileyecektir(33).

Görme sinirinde hasar ethambutol tedavisine başladıktan sonra değişik süreler sonunda ortaya çıkabilir: 3 hafta sonra [Pahlitzsch ve Tiburtius, 1969], 7-9 hafta sonra [Place ve ark, 1966], 2-9 ay sonra [Bonzas ve ark, 1970], 3 1/2-9 ay sonra [Weder, 1972], 2 1/2-15 ay sonra [Pau ve ark, 1985] (34). Vakalarımızda gelişen optik optik nevrit tablosu, tedavinin başlangıcından 8 ay sonra ortaya çıkmıştır. Bu nedenle hastalarımızda ethambutol hemen kesilerek diğer antitüberkülotik ilaçlara devam edilmiştir.

Pau ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında bir kısım hastalarında görme kaybının ilacın kesilmesini takiben 2-3 ayda düzeldiğini bildirmelerine rağmen, çoğu vakada görme keskinliğinin tekrardan 1.0 a erişmesi için görme bozukluğunu takiben 8-16 aylık bir sürenin geçmesi gerektiğini bildirmişlerdir(3). Ayrıca Pau, oftalmoskopik bulgusu normal olanlarda görme keskinliğinin 1 yılı aşan süre sonucuda olsa mutlaka normale döneceğini, buna karşılık papilla temporalinde solukluk veya optik atrofi mevcut olan vakalarda ise görmenin ya tam olarak geri dönmeyeceğini ya da hiç artmayacağını belirtmiştir. Prognoz açısından önemli olan diğer bir durum ise tedavi sırasında oluşan görme bozukluğu-

nun derecesidir.1/10 veya daha da altına düşmüş bir görme bozukluğu ya çok az bir düzelme gösterir veya hiç göstermez.0.4- 0.3 dedecesinde hafif görme bozukluğu olan kişilerde ise görme çoğunlukla tama erişmektedir[3].

Görme keskinlikleri 1.5mps-2/10 arasında değişen bizim olgularımızda ilacın kesilmesini takiben 8-14 ay içerisinde görme keskinliği artarak 3 olgunun 2 sinde tama erişmiştir.Geriye kalan 1 olguda optik atrofi gelişmiş ve vizyon değişmemiştir.

Trusciewicz[1975],optik sinirde ethambutole bağlı hasarın ilk belirtisinin renk görme bozukluğu olduğunu bildirmiştir. Chatterjee ve arkadaşları kırmızı-yeşil aksta defekten bahsederken [4],Közer ve arkadaşları mavi-sarı aksta orta,kırmızı-yeşil aksta hafif derecede bir defekt tesbit etmişlerdir[33].

Bizim vakalarımızın 1 tanesinde total renk görme defekti 2 sinde kırmızı-yeşil aksta diskromatopsi,1'inde ise mikset tip-te diskromatopsi saptadık.4 olgunun ikisinde renk görme normale dönerken,geriye kalan vakalardan 1 tanesinde mavi-sarı aksta, diğer vakada kırmızı-yeşil aksta diskromatopsinin devam ettiği görüldü.

Gücükoğlu ve arkadaşları optik nevrit tablosunun tedavinin başlangıcından itibaren 2-4 ayda ortaya çıktığını ve dozla yakından ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.35mg/kg/gün alan hastalarda toksik tablo % 18,6 oranında görülürken,15mg/kg/gün alanlarda 1.6 ya düştüğünü bildirmişlerdir[35].Thaler ve arkadaşları[1924] 20mg/kg/günlük dozun optik sinir hasarına yol açacağı-

nı bildirirken, Pyle ve arkadaşları, Pau, Grob ve arkadaşları, Derka 20mg/kg/gün'den az dozun göze hasar vermeyeceğini bildirmişlerdir(34). Barron ve arkadaşları 2 ay 25mg/kg/gün, sonra 15mg/kg/gün ethambutol dozunun % 1 oranında reversibl sinir hasarına yol açabileceğini bildirmişlerdir(34). 25mg/kg/gün doz Wedere göre %0,5, Pau'ya göre 11,6, Dralands ve Garine göre %1.8, Darka göre %5 oranında optik sinir hasarına, 30mg/kg/gün'lük doz ise Garin ve Dralands'a göre %2-6, Derka'ya göre %10 luk bir görme sıniri hasarına yol açmaktadır(34). Bozas ve arkadaşları 15mg/kg/gün doz ilaç kullananlarda %7.8 oranında devamlı kötüleşen görme alanı hasarından(34), Roberts %1.6 lık bir görme defektinden bahsetmiştir(4). Demiroğlunun çalışmasında günlük doz ve süre ile toksik tablo arasında hiçbir ilgi bulunmamıştır(41).

Bizim çalışmamızda olguların hepsi 15-17 mg/kg/gün dozda ilaç kullanıyorlardı. Toplam 25 olgunun 4'ünde (%16 oranında) toksik tabloya rastlandı. Bu 4 olgunun hepsi 6 aydan daha uzun süre ilaç kullanmışlardı. Buda bize toksik tablonun ortaya çıkmasında dozun yanında süreninde önemini göstermektedir.

S O N U Ğ

Çalışmamızda hidroklorokin ve etambutolün kullanım miktarıyla meydana gelebilen retina pigment epiteli ve optik sinir hasarı arasındaki ilişki ve erken dönemde hangi muayene metodunun retina pigment epiteli ve optik sinir hasarını ortaya çıkarmada daha güvenilir olduğu tartışıldı.

Sonuç olarak:

1) Hidroklorokin'in toplam dozu ile retinopati arasında doğru bir orantının mevcut olduğu tesbit edildi.

2) Hidroklorokinin prelinik dönemde renk görme defekti yapmadığı

3) Alınan ilaç dozu arttıkça görme alanında özellikle statik görme alanında anlamlı derecede bir bozukluğun meydana geldiği gözlemlendi. Total 100 gr hidroklorokin alanlarda statik perimetrede % 4.54, 101-250 gr alanlarda %8.33 oranında makula cevabında azalma gözlenirken bu oran 251-500 gr total doz alan olgularda % 42.8'e yükseldi.

4) Etambutol kullanan olgularda ilaç kullanma süresi uzadıkça yani kümülatif doz arttıkça optik sinir hasarının daha yüksek olduğu gözlemlendi. Aynı günlük dozla (1000 mg/gün) 1-6 ay arasında etambutol kullanan olgularda optik nevrit görülme oranı 0 iken, 6-12 ay süreyle aynı dozla ilaç kullananlarda % 30'a yük-

seldiği görüldü.

5)Optik nevríte bağlı görme kaybının geri dönüşünün alın-
an ilacın günlük dozuna veya toplam dozuna bağlı olmadığı papil-
lada temporal solukluk veya optik atrofi gelişmediği taktirde
görmenin 8-14 ay içerisinde görme azlığının derecesine bağlı ol-
maksızın tama (10/10) ulaşacağı tesbit edildi.



Ö Z E T

Çalışmamızda çeşitli nedenlerle hidrokşiklorokin ve et-hambutol kullanan toplam 85 olgu incelenmiştir. Olgulara açıklanan rutin göz muayenelerine ilave olarak kinetik ve statik görme alanı muayeneleri yapılmış ve 28Hue testi ile renk görme defektleri araştırılmıştır. Olgular hidrokşiklorokin ve ethambutol kullananlar olarak ikiye ayrılmış ve daha sonra aldıkları ilaç dozlarına göre her iki gruptaki olgular alt gruplara ayrılarak incelenmiş ve değerlendirilmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar literatürdeki sonuçlarla tartışılmıştır.

Çalışmamız sonunda hidrokşiklorokin kullanan olgularda ilaç dozu arttıkça makülopatinin gelişeceği ve statik perimetri-nin premakülopatinin erken teşhisinde bize yardımcı olacağını , ethambutol kullanan olgularda da alınan ilacın doz ve süresi arttıkça optik nevrit tablosunun gelişeceğini ve tablonun izlenmesinde renk görme testi ile görme alanı muayenelerinin aynı değerde olduğu tesbit edilmiştir.

KAYNAKLAR

- 1-Bell, C.L. :Hydroxychloroquine sulfate in rheumatoid arthritis:
Long term response rate and predictive parameters. Am.J. of Med.
July 18, 1983, p.46-51
- 2-Bernstein, H.N. :Ophthalmologic considerations and testing in pa-
tients receiving long-term antimalarial therapy. Am.J. of Med.
July, 1983, p.25-34
- 3-Rynes, R. I. :Ophthalmologic safety of long term hydroxychloroqui-
ne sulfate treatment. Am.J. of Med. July, 1983, p. 35-39
- 4-Chatterjee, V. K. K., Buchanan D. R., Friedmann, A. I., Green, M. :Ocular
toxicity following ethambutol in standard dosage. Br. Dis. Chest
80, 1986, p. 288-291
- 5-Hollwich, F. :Augenheilkunde. George Thieme Verlag. Stuttgart, 1979,
s, 5, 9, 304-305
- 6-Newell, F. W. :Ophthalmology: Principles and Concepts. The C. V. Mosby
Company. St. Louise. Toronto. London. 1982, ch. 1
- 7-Kozart, D. M. :Anatomic correlates of the retina. Clinical Ophthal-
mology. Duane, T. D(ed). Vol. 3. Harper and Row Publishers Philadelp-
hia. 1984 ch. I
- 8-Sigelman, J. :Retinal Diseases. Little Brown and Company. Boston. To-
ronto. 1984, p. 53-57
- 9-Fırat, T. :Göz ve Hastalıkları I. Emel Matbaacılık Sanayi. 1980, s.
36-39
- 10-Bengisu, Ü. :Göz Hastalıkları. Beta Basım Yayım Dağıtım A.Ş. 1985,
s. 131-140
- 11-Shields, M. B. :Textbook of Glaucoma. Williams and Wilkins, 1987 ,
ch. 4
- 12-Fırat, T. :Göz ve Hastalıkları II. Emel Matbaacılık Sanayi, 1987,
s. 469-473

- 13-Michealson, I. C. :Textbook of the Fundus of the Eye. Churchill Livingstone. Edinburg, London, Melbourne and New York, 1980. : s:64-66.
- 14-Ünal, M., Günalp, İ. :Retina hastalıklarında tanı yöntemleri I Maküla işlevinin araştırılması. T.Oft. Gaz.17, 327-332, 520-529, 1987.
- 15-Kanski, J. J. :Clinical Ophthalmology. Butterworths, London, Boston, Durban, Singapore, Sydney, Toronto, Wellington, 1987. 13: 13.2-13.3.
- 16-Doğan, Ü. K. :Glokomda elektrofizyoloji. 1. Ulusal Oftalmoloji Kursu, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Basımevi. Ankara, 1982. s:35-37.
- 17-Glaser, S. S. :Neuro-ophthalmologic examination:General considerations and special techniques. Clinical Ophthalmology. Ed. Duane, T. D. Vol. 2., Harper and Row Publishers. Philadelphia, 1984 2:6.
- 18-Turağlı, E. :Friedman Analizeri ile merkezi görme alanı muayenesi. IX. Türk Oft. Kongresi Bülteni. 1973-Ankara, s.77.
- 19-Turağlı, E. :Görme alanları. A.Ü. Tıp Fak. Göz Kliniği Yıllığı, 1978-Ankara, s.39-50
- 20-Kolker, A. E., Hetherington, J. :Becker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas. Mosby Comp., 1983
- 21-Turağlı, E. :Statik görme alanı muayeneleri. IX. Türk Oft. Kong. Bülteni. Ankara, 1973, s.86-99
- 22-Ertürk, H. :Görme alanı muayene metodları. Türk Oft. Gaz.17, 1987 s.739-760
- 23-Közer, L., Şencan, S., Tuncer, Z., Bankeroğlu, F. :Renk görme bozukları Türk Oft. Gaz.14:169-181, 1984

- 24-Terzioğlu, M. :Fizyoloji kitabı. Cilt I. Cellüt Matbaacılık Kollektif Şirketi, İstanbul, 1974
- 25-Bilgiç, S:Renkli görme. Ders Notu. Hacettepe
- 26-Schmidt, R. F. :Physiologie des Menschen. Springer Verlag. Berlin Heidelberg. New York. 1980, s. 283-288
- 27-Roth, A. :Les dyschromatopsies acquises ditesaussi 'secon daires'. La clinique Oph. 1:1977, 21-34
- 28-Francois, J. :Retinopathies toxiques. J. Fr. Oph. 1979, 2-11, 639-645
- 29-Zvaifler, N. G. :Antimalarials. Arthritis and Allied Conditions Carty , D. J [ed]. Lea and Febiger . Philadelphia. 1985, ch. 30
- 30-Mackenzie, A. H. :Pharmacologic actions of 4-aminoquinoline compounds Am. J. of Med. July 18, 1983, p. 5-9
- 31-Henkind, P. , Carr, R. E. , Siegel, I. M. :Early chloroquine retinopathy: Clinical and functional findings. Arch. of. Oph. 71, 1964, p. 137-165
- 32-Lanham, J. G. , Hughes, G. R. V. :Antimalarial therapy in SLE. Clinics in Rheumatic Diseases. 8-1982, p. 279-299
- 33-Közer, L. , Tuncer, Z. :Ethambutolün renk görme ve optik sinir üzerine toksik etkisi. Türk Oft. Gaz. 13:194-198, 1983
- 34-Pau, H. :Myambutol (Ethambutol) bedingte Retinoneuritis. Klin. Mbl. Augenheilk. 187:25-29, 1985
- 35-Gücükoğlu, A. , Közer, L. :Ethambutol ve optik sinire toksik etkisi. Türk Oft. Gaz. 8:66-72, 1978
- 36-Hart, W. M. , Burde, R. M. , Johnston, G. P. , Drews, R. C. :Static perimetry in chloroquine retinopathy. Arch. of Oph. 102:377-380, 1984
- 37-Percival, S. P. B. , Behrman, J. :Ophthalmological safety of chloroquine. Br. J. of Oph. 53, 101-109, 1969

- 38-Okun, G., Gouras, P., Bernstein, H., Sallmann, L.: Chloroquine retinopathy. Arch. Ophth. 69:59-71, 1963
- 39-Arden, G. B., Kolb, H.: Antimalarial therapy and early retinal changes in patients with romatoid arthritis. Br. Med. J. 1:270- 273 , 1966
- 40-Frisk-Holmberg, M., Bergüst, Y., Dorneij-Nyberg, B., Hellstrom, L., Janeson, F.: Chloroquine serum concentration and side effects. Clex. Pharmacol. Ther. 25:345-350, 1979
- 41-Demiroğlu, U.: Nöro-ofthalmolojik Hastalıklarda Görme Alanı Lokalizasyonları. Uzmanlık Tezi. İstanbul, 1982