

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ANTİMALARYAL İLAÇ KULLANAN
HASTALARDA RETİNA SİNİR LİFİ
KALINLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ORHAN YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2008

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ANTİMALARYAL İLAÇ KULLANAN
HASTALARDA RETİNA SİNİR LİFİ
KALINLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ORHAN YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

**DANIŞMAN
PROF. DR. A.OSMAN SAATCİ**

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	II
GRAFİK LİSTESİ.....	III
KISALTMALAR.....	IV
ÖZET.....	1
İNGİLİZCE ÖZET.....	2
GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
GENEL BİLGİLER.....	4
GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	17
BULGULAR.....	18
TARTIŞMA.....	29
SONUÇ.....	36
KAYNAKLAR.....	37
ÇALIŞMA GRUBU.....	42

TABLÖLAR

Tablo 1: Retinopati gelişmesinde düşük ve yüksek risk kriterleri

Tablo 2: 10/10 dan düşük görme keskinliği ve göz sayısı

Tablo 3: Başlangıçta hastaların HRT ile RNFL kalınlıklarının kontrol grubu ile Karşılaştırılması

Tablo 4: Başlangıçta hastaların OCT ile ortalama RNFL kalınlıklarının kontrol grubu ile Karşılaştırılması

Tablo 5: Başlangıçta hastaların OCT ile inferior, superior, nazal ve temporal kadransal RNFL kalınlıklarının kontrol grubu ile karşılaştırılması

Tablo 6: Altıncı ve onikinci ayda hastaların HRT ile ortalama RNFL kalınlıklarının kontrol grubu ile karşılaştırılması

Tablo 7: Altıncı ve onikinci ayda hastaların OCT ile ortalama RNFL kalınlıklarının kontrol grubu ile karşılaştırılması

Tablo 8: Hastaların altıncı ve onikinci ayda OCT ile inferior, superior, nazal ve temporal kadranslarının RNFL kalınlıklarının kontrol grubu ile karşılaştırılması

Tablo 9: Hidroksiklorokin kullanan hastalarda başlangıç, altıncı ve onikinci ayda HRT ile RNFL kalınlığı ölçümü

Tablo 10: Klorokin kullanan hastalarda başlangıç, altıncı ve onikinci ayda HRT ile RNFL kalınlığı ölçümü

Tablo 11: Hidroksiklorokin kullanan hastaların başlangıç, altıncı ve onikinci ayda OCT ile ortalama RNFL kalınlıkları

Tablo 12: Klorokin kullanan hastaların başlangıç, altıncı ve onikinci ayda OCT ile ortalama RNFL kalınlıkları

ŞEKİLLER

Şekil 1: Klorokin ve Hidroksiklorokinin moleküler yapısı

Şekil 2: OCT ile optik disk kenarının çevrelenmesi ve RNFL ortalama kalınlık raporu çıktısı

Şekil 3: Konfokal laser tomografi topografik harita ve yansıtıcı görüntü görünümü

Şekil 4: Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı

Şekil 5: Hastaların sistemik hastalıkları ve yüzdeleri

Şekil 6: Kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

Şekil 7: Hidroksiklorokin ve klorokin kullanan hastaların HRT ile başlangıç, altıncı ve onikinci ayda ortalama RNFL kalınlıklarının karşılaştırılması

Şekil 8: Hidroksiklorokin ve klorokin kullanan hastaların başlangıç, altıncı ve onikinci ayda OCT ile ortalama RNFL kalınlıklarının karşılaştırılması

KISALTMALAR

CQ: Klorokin

HCQ: Hidroksiklorokin

SAARDs: Slow Acting Antirheumatismal Drugs

SLE: Sistemik lupus eritematozus

DLE: Diskoid lupus eritematozus

RA: Romatoid artrit

SS: Sjögren sendromu

BDH: Bağ dokusu hastalığı

HRT: Heidelberg retinal topografi

OCT: Oküler koherans tomografi

FAF: Fundus otofloresan

TAG: Threshold Amsler grid

RNFL: Retina sinir lifi katı

RPE: Retina pigment epiteli

ERG: Elektoretinografi

EOG: Elektrookülografi

mERG: Multifokal elektoretinografi

hsUHR-OCT: High-Speed Ultra-High Rezolüsyonlu Oküler koherans tomografi

ÖZET

Antimalaryal İlaç Kullanan Hastalarda Retina Sinir Lifi Kalınlığının Değerlendirilmesi

Amaç: Klorokin ve hidroksiklorokin kullanan hastalarda retina sinir lifi kalınlığının Heidelberg retinal topografi (HRT) ve oküler koherans tomografi (OCT) ile değerlendirilmesi

Metod: Vaka kontrol çalışması şeklinde olan bu çalışmada 46 antimalaryal ilaç kullanan hasta ile 32 yaş uyumlu daha önce klorokin kullanım hikâyesi olmayan sağlıklı bireyin retina sinir lifi kalınlığı HRT ve OCT ile değerlendirildi. Peripapiller sinir lifi kalınlığı her iki grup arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Hasta grubu 40 (%87) bayan, 6 (%13) erkek içermektedir. Hastaların 18 (%39,1)'inde sistemik lupus eritematozus (SLE), 5 (%10,8)'inde diskoid lupus eritematozus (DLE), sekiz (%17,3)'inde romatoid artrit (RA), dokuz (%19,5)'unda Sjögren sendromu ve altısında (%13)'sında bağ dokusu hastalığı mevcuttu. Kontrol grubu 25 (%78,1) bayan, 7 (%21,9) erkekten oluşmaktaydı.

Hastaların HRT ile RNFL kalınlıkları başlangıçta, altıncı ve 12. ayda sağ göz için 0.26 ± 0.06 mm, 0.27 ± 0.05 mm ve 0.27 ± 0.05 mm, sol göz için 0.27 ± 0.07 mm, 0.28 ± 0.06 mm ve 0.26 ± 0.06 mm idi. Kontrol grubunun HRT ile RNFL kalınlıkları sağ ve sol göz için 0.27 ± 0.09 mm ve $0.25\pm 0,05$ mm idi.

Hastaların OCT ile ortalama RNFL kalınlıkları başlangıçta, altıncı ve 12. ayda sağ göz için 105.3 ± 12.3 μ m, 104.5 ± 11.0 μ m ve 100.6 ± 11.5 μ m; sol göz için 104.8 ± 12.2 μ m, 103.9 ± 13.1 μ m ve $100.0323\pm 8,99809$ μ m idi. Kontrol grubunun OCT ile ortalama RNFL kalınlığı sağ ve sol göz için 99.5 ± 11.5 μ m ve 97.1 ± 11.3 μ m idi.

Hasta ve kontrol grubunda ölçülen RNFL kalınlıkları arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Sonuç: Sistemik hastalıklara bağlı antimalaryal ilaç kullanan hastalarda hem HRT hem de OCT ile RNFL kalınlığında incelmeye tespit edilmedi.

Anahtar kelimeler: Antimalaryal ilaçlar, Heidelberg retinal tomografi, oküler koherans tomografi, retina sinir lifi kalınlığı, retinal toksisite

SUMMARY

Retinal Nerve Fibre Layer Thickness Measurements In Patients Using Antimalarial Drugs

Purpose: To evaluate the retina nerve fibre layer (RNFL) thickness with Heidelberg retinal topography (HRT) and optic coherence tomography (OCT) in patients who were use antimalarial drugs

Methods: This case-control study included 46 patients using antimalarial drugs and 32 age-matched healthy subjects with no previous history of antimalarial drugs intake. All subjects underwent RNFL assessment using OCT and HRT. Peripapillary RNFL measurements were compared between two groups.

Results: The patient's group was consisted of 40 (87%) female and 6 (13%) male. Eighteen (39,1%) patients had systemic lupus erythematosus (SLE), five (10,8%) discoid lupus erythematosus (DLE), eight (17,3%) rheumatoid arthritis (RA), 9(19,5%) Sjögren's syndrom and six (13%) connective tissue disorders. The control group was comprised of 25 (78,1%) female and seven (21,9%) male.

RNFL thickness measurement in the patient's group with HRT at the onset, sixth and 12 th month for the right eye was 0.26 ± 0.06 mm, 0.27 ± 0.05 mm, 0.27 ± 0.05 mm and for the left eye it was 0.27 ± 0.07 mm, 0.28 ± 0.06 mm, 0.26 ± 0.06 respectively. RNFL thickness with HRT in the control group for the right eye and the left eye was 0.27 ± 0.09 mm and 0.25 ± 0.05 mm respectively.

Average RNFL thickness measurement in the patient's group with OCT at the onset, sixth and 12 th month for the right eye was $105,3913\pm 12,33870$ μ m, $104,5476\pm 11,08$ μ m, 100.6 ± 11.5 μ m and for the left eye was 104.8 ± 12.2 μ m, 103.9 ± 13.17 μ m, 100.0 ± 8.9 μ m respectively. Avarage RNFL thickness with OCT in the control group for the right eye and the left eye was 99.5 ± 11.5 μ m and 97.12 ± 11.3 μ m respectively.

The RNFL thickness measurement in the patient's and control group were not statistically different.

Conclusion: The RNFL thickness measured by both OCT and HRT did not got thinner in patients that were on antimalarial drugs.

Key words: Antimalarial drugs, ocular coherence tomography, Heidelberg retinal tomography, retina nerve fibre layer thickness, toxic retinopathy

GİRİŞ VE AMAC

Antimalaryal ilaçlar, diğer immünmodülatör ilaçlara göre daha az yan etkiye sahip olduğundan özellikle son 40-50 yıldır romatoid artrit (RA), diskoid lupus eritematozus (DLE), sistemik lupus eritematozus (SLE) ve diğer otoimmün hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar (1). Hidroksiklorokin ve klorokin, penisilamin, altın, levamizol ve sistemik steroidlerden daha az toksik etkiye sahip olduklarından ve daha iyi tolere edildiği için romatoloji ve dermatoloji kliniklerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (13). Antimalaryal ilaçlar zayıf antiinflamatuvar ve immünmodülatuar ajanlardır (8). Bu ajanlar yavaş salımlı antiromatizmal ilaçlar grubuna dahil edilirler (Slow Acting Antirheumatismal Drugs: SAARDs).

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. Sonuçta, genellikle oval bir depigmentasyon bandının bir pigmentasyon halkası ile çevrelenmesi ile oluşan "öküz gözü makülopati" görünümü meydana gelir. 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 geridönüşümsüz bulgusu olan öküz gözü makülopati ortaya çıkmadan erken toksik dönemde hastalar fark edilerek ilaç alımı sonlandırılmalıdır.

Vaka kontrol çalışması şeklinde olan bu çalışmada daha önce klorokin ve hidroksiklorokin kullanmayan hastalar ile bu ilaçları kullanan hastalarda retina sinir lifi kalınlığı HRT ve OCT ile ölçülerek karşılaştırıldı. Ayrıca hidroksiklorokin ve klorokin kullanan hastalar arasında retina sinir lifi kalınlığı arasında fark olup olmadığı da değerlendirildi. Retinaya toksik olan bu ilaçların, retina sinir lifi kalınlığını etkileyip etkilemediği ve erken retinal hasarın belirlenmesindeki etkinliği değerlendirildi.

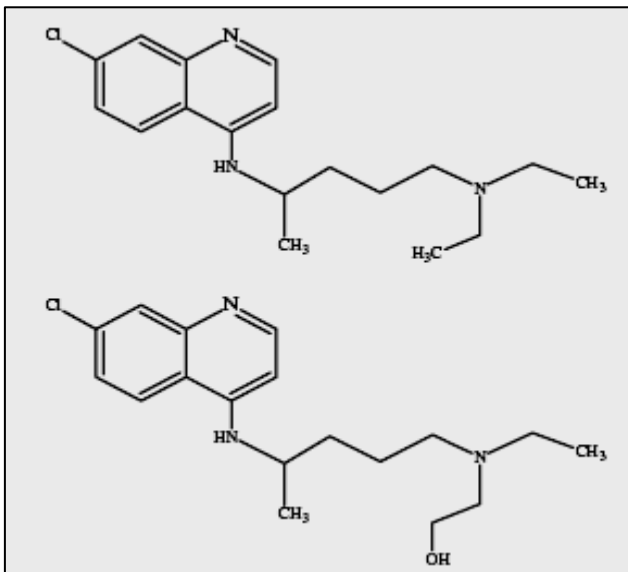
GENEL BİLGİLER

A-)ANTİMALARYAL İLAÇLAR VE OKÜLER TOKSİSİTELERİ

1950 yılından beri antimalaryal ajan olan klorokin ve hidroksiklorokin, SLE, RA, Sjögren sendromu ve diğer bağ dokusu hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (1). Günümüzde hidroksiklorokin klorokinden daha az toksik olduğundan daha yaygın olarak kullanılmaktadır (1). 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 günümüzde takip protokolünün bilinmesi oldukça önemlidir.

Klorokin ve hidroksiklorokin 4-aminokinolin türevi antimalaryal ilaçlardır(1). Hidroksiklorokin klorokinin yan zincirinin ucuna eklenmiş tek bir hidroksil grubu ile farklılık gösterir. Klorokin ve hidroksiklorokinin moleküler yapısı şekil 1'de görülmektedir. Hidroksi grubu hidroksiklorokinin kan-retina bariyerini geçmesini sınırlandırır ve bu hidroksiklorokinin oküler toksisitesinin az olmasını açıklayabilir (1).

Şekil 1: Klorokin ve Hidroksiklorokinin moleküler yapısı



Üst, 7-kloro-4-(4- dietilamino-1-metilbutilamin)-kinolin veya klorokin, molekül ağırlığı 315 dalton. Alt, 7-kloro-4[(4-N-β-hidroksietilamin)-1-metilbütülamın]-kinolin veya hidroksiklorokin, moleküler ağırlığı 335 dalton.

A-)Antimalaryal ilaçların oküler yan etkileri

İlk kez 1957 yılında Cambiaggi tarafından SLE tedavisi için klorokin kullanan bir hastada tanımlanmıştır (2). Antimalaryal ilaçların oküler yan etkileri keratopati, siliyer cisim tutulumu, lens opasiteleri ve retinopati şeklinde sınıflandırılır (3). En ciddi yan etkisi retinopati olduğu için yapılan çalışmalar ve takipler daha çok bunun üzerinde yoğunlaşmıştır. Diğer yan etkiler daha yaygın olmasına rağmen zararsızdır.

Retinopatinin tanımı

Antimalaryal ilaçlara bağlı retinal toksisite premakülopati ve gerçek makülopati olarak sınıflandırılır.

Premakülopati, görme keskinliğinde azalma olmaksızın makülada birkaç pigmenter beneklenme içerir. Görme alanında başlangıçta parafoveal 10^0 de 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 öküz gözü makülopati ile birlikte olabilir. Öküz gözü makülopati, makülada hiperpigmentasyon, bunun etrafında konsantrik depigmentasyon ve en dışta hiperpigmente alan ile karakterizedir. Ağır retina hasarında arteriollerde yaygın atenüasyon ve segmental daralma ile birlikte optik disk solukluğu görülür (Terminal dönem). Retinada granüler değişimler ve periferde belirgin koroidal patern görülebilir. Eşik üstü uyarılarda skotomlar belirgindir ve görme keskinliği azalmıştır. Değişimler sıklıkla kalıcıdır ve ilaç tedavisi sonlandırıldığında dahi ilerleyebilir (10). Klorokin ve hidroksiklorokine bağlı retinopatinin erken tanımlamaları, morfolojik değişimler temel alınarak yapılmıştır. Yakın zamanda bu tanıma fonksiyonel değişimler de eklenmiştir. Easterbrook (4) antimalaryal makülopatiyi iki ayrı görme alanı testinde bilateral kalıcı görme alanı anomalisinin gösterilmesi şeklinde tarif etmiştir. Berstein'in (9) antimalaryal makülopati tanımı ise dokuz aydan uzun süre tedavi alan hastalarda eşik üstü beyaz uyarın ile kalıcı santral, parasantral görme alanı kaybının gösterilmesi şeklindedir.

Retinopati insidansı

Genel olarak klorokin kullanımının hidroksiklorokin kullanılmasına göre artmış retinopati riski ile birlikte olduğu kabul edilir. Klorokin retinopati insidansı %7,4 olarak bildirilmiştir (5). Buna karşılık hidroksiklorokin retinopatisinin gerçek insidansı tartışmalıdır. Retinopatinin tanımı ve tesbiti için kullanılan yöntemle bağlı olarak hidroksiklorokin retinopatisi insidansı %1 ile %40 arasında bildirilmiştir (6). Mackenzie (7) geniş popülasyon temelli çalışmasında 6,5mg/kg daha az hidroksiklorokin alanlarda retinopati riski olmadığını rapor etmiştir. Mantyjärvi (8) 63 hastanın sadece bir tanesinde (%1,6) hidroksiklorokin retinopatisi tarif etmiştir. Berstein (9) 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. Günümüzde genel popülasyonda rapor edilen hidroksiklorokin retinopati insidansının çok düşük (~%1) olduğu kabul edilmektedir.

Risk faktörleri

Antimalaryal ilaç retinopatisi 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) (11).

Günlük doz ve kümülatif doz

Antimalaryal ilaçlara bağlı retinopati gelişiminde günlük dozun çok önemli bir faktör olduğuna inanılmaktadır (8). Optimal dozun hesaplanmasında yağsız (ideal) vücut ağırlığının hesaplanması oldukça önemlidir. Çünkü çok az miktarda ilaç yağ, beyin ve kemik dokusunda birikmektedir (8). Bu yüzden eğer hastada gerçek ağırlığına göre doz ayarlaması yapılırsa obezite bir risk faktörü teşkil eder (11).

Genel olarak 6,5 mg/kg/gün(400mg/gün) hidroksiklorokin kullanılmasında retinopati gelişim riskinin düşük olduğunu görülür (12). Amerikan Göz Akademisi 6,5 mg/kg/gün den az dozda ilaç kullanımını önermektedir (11). Kümülatif dozun ise toksisite gelişiminde risk faktörü olup olmadığı tartışmalıdır.

Klorokine bağlı toksisite, önerilen doz 3,5mg/kg/gün (200mg/gün) daha yüksek olduğunda gelişir. Total dozun 100-300 g arasında olması genellikle oküler toksisite gelişimi ile beraberdir (11).

Tedavinin süresi ve böbrek/karaciğer fonksiyonları

Tedavi süresi ve böbrek/karaciğer fonksiyonları, toksisite gelişimi ile ilişkili faktörlerdendir ve günlük dozdan daha az önemli risk faktörleridir (13). Karaciğer ve renal yetmezliği olan hastalarda artmış ilaç retansiyonu nedeni ile retinopati gelişme riski artabilir.

Yaş/Eş zamanlı retinal hastalık

Yaşlı hastalar azalmış ilaç klerensi ve artmış birikimden dolayı klorokin ve hidroksiklorokin toksisitesine daha duyarlıdır (14). Johnson ve Vine (15) 47 hastalık serilerinde (ortalama yaş 28-84) 60 yaşın altında hiçbir hastada hidroksiklorokin 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 (11).

Tablo 1: Retinopati gelişmesinde düşük ve yüksek risk kriterleri

Kriter	Düşük risk	Yüksek risk
Doz	<6,5mg/kg HCQ <3mg/kg CQ	>6,5mg/kg HCQ >3mg/kg CQ
Kullanım süresi (yıl)	<5	>5
Vücut yapısı	Non obez	Obez
Renal/karaciğer hastalığı	yok	var
Birlikte olan retina hastalığı	yok	var
Yaş (yıl)	<60	>60

Klinik bulgular ve prognoz

Ciddi retinopatisi olan hastalar anormal görme alanı kaybı ve belirgin fundus bulguları olmasına rağmen asemptomatik olabilir. Fakat çoğu hasta okumada güçlük,

kamaşma, görmede bulanıklık, ışık çakmaları ve metamorfopsiden yakını ve bu hastalarda göz dibinde öküz gözü makülopati mevcuttur. Bütün hastalarda görme alanı defekti, retinopatinin ilk belirtisidir (11).Görme alanı defekti retinal hasarın derecesi ile koreledir. Görme alanı defekti parasantral skotom olarak başlayarak birleşir ve perisantral halka şeklini alır. Daha sonra santral skotoma şekline ilerleyerek görme keskinliğinde anlamlı derecede azalmaya yol açar. İleri derecede retinopati mevcudiyetinde periferik görme alanı defekti görülür. Renkli görme, erken antimalaryal retinopatide etkilenmezken ileri maküler hasar mevcut olduğunda bozulur (16).

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

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 tesbit edilmesidir. Bunun için birçok yöntem önerilmektedir. Bunlar; a) oftalmolojik değerlendirme b) görme alanı testi c) renkli görme değerlendirilmesi ve d) fundus floresan anjiyografi ve fundus fotoğrafları e) elektrofizyolojik testler.

a)Oftalmolojik değerlendirme

Tashihli görme keskinliği ölçümü yapılmalıdır (11). Retinanın periferini ve vasküler yapıyı da içeren dikatli bir fundus muayenesi erken makülopatinin tespit edilmesi için önemlidir (11). Özellikle erken fundus değişimleri nonspesifik olduğunda kalıcı hasar oluşmadan tesbit edilemeyebilir (5 -20).

b)Görme alanı testi

Görme alanı testi antimalaryal ilaçların retina toksisitesinin saptanmasında günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Buna rağmen, erken olgularda toksisitenin tesbit edilmesi zor olabilir.

Fundoskopik değişimlerden önce paramaküler foksiyon kaybı görüldüğü için görme alanı testi antimalaryal ilaçların toksik etkilerinin ortaya çıkarılmasında oldukça önemlidir. Amsler grid ve Humphrey 10-2 görme alanı testi en sık kullanılan iki yöntemdir. Amsler grid testinin avantajı tekrarlanabilir, hızlı, kolay, ucuz ve koopere hastaların kendi

kendilerine uygulayabilmesidir (5). Hastaya evde uygulaması için Amsler grid verilerek takip sürecine katılımını sağlamak tedavinin önemli bir parçasıdır. Hastaların bu testi aylık olarak kullanmaları önerilmelidir. Eğer bu test ile herhangi bir değişim tesbit ettiklerinde önerilen kontrolden daha önce gelmeleri konusunda uyarılırlar. Bazı araştırmacılar Humphrey 10- 2 görme alanı testini pahalı ve zaman alıcı olarak bulmaktadırlar ancak pozitif Amsler grid testinin doğrulanmasında kullanılması gerektiğini savunmaktadır (19).

c)Renkli görme testi

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

d)Floresein anjiografi ve fundus fotoğrafları

Floresein anjiografi, semptomlar gelişmeden önce fundus değişimlerini göstermez ve öküz gözü makülopatinin tesbit edilmesi için gerekli değildir (11). 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 (21). Bunun için erken retinopatinin tesbitinde floresein anjiografi az rol oynamaktadır. Ancak görme alanı testinde zorlanan hastalarda ve diğer makülopati yapan nedenlerin dışlanmasında (örneğin yaşa bağlı maküla dejeneransı) yararlı olabilir (5). Ancak renkli fundus resimleri sonraki karşılaştırılma için yararlıdır (11).

e)Elektrofizyolojik testler

Elektroretinogram (ERG) ve elektrookülogram (EOG) takiplere sınırlı rol almaktadır. Ancak antimalaryal retinopatinin değerlendirilmesinde yine de kullanılırlar.

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 kullanımı sınırlamaktadır (21).

ERG değerleri maküler hasar tek başına mevcut olduğunda normal olabilir. Ancak diffüz retinal tutulum gerçekleştiğinde azalır (21). Retinal hasarın saptanmasında ERG'nin gerçekten değerli olabileceğini kanıtlayan veri yoktur. Yeni bir teknik olan multifokal ERG antimalaryal ilaç toksisitesinin tesbitinde daha uygun bir değerlendirme yöntemi olabilir (11).

Antimalaryal toksisitenin takibi

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

Toksisitenin tedavisi

Antimalaryal ilaç toksisitesi tedavisinde ilacın kesilmesinden daha etkili bir tedavi yöntemi yoktur (11). İlacın kesilmesi kararı altta yatan hastalığı takip eden romatolog veya dermatolog ile birlikte verilmelidir. Çünkü ilacın kesilmesi altta yatan hastalığın alevlenmesine yol açabilir. Antimalaryal ilaçların vücuttan yavaş temizlenmesinden dolayı ilacın tam etkinliğinin sonlanması 3-6 ay devam edebilir (11). Belirgin öküz 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 stabilizeşene kadar yıllık muayene edilmelidir (11).

B-)RETİNA SİNİR LİFİ KALINLIĞININ İNCELENMESİ

Klinik olarak optik sinir başının ve retina sinir lifi kalınlığının değerlendirilmesi subjektiftir. Gözlemler arasında büyük değişiklik göstermekte hatta bazen aynı gözlemci tarafından farklı zaman aralığında bile değişkenlik göstermektedir (29). Doğru ve objektif metodlar ile optik diskin değerlendirilmesi ve RNFL kalınlığının tesbiti glokom tanısının

konulmasında ve ilerlemesinin izlenmesinde kullanışlıdır. Günümüzde bilgisayar temelli oküler görüntü teknolojilerinin geliştirilmesi ile birlikte optik sinir ve retina sinir lifi kalınlığının kantitatif olarak topografik ölçümlerinin elde edilmesi sağlanmıştır.

Optik Koherens Tomografi (OCT)

OCT Zeiss Humphrey System tarafından üretilen yeni bir diagnostik araçtır. Süper luminescent diod lazer tarafından düşük koherans infrared ışık (850 nm) fiber optik sistem aracılığıyla retinaya yansıtılır. Retinadan geri saçılmalar bir fiber optik interferometre kullanılarak yakalanır ve çözülür. Referans aynanın modülasyonu ile longitudinal bölgelerin gösterilmesi sağlanır. Retinanın çapraz kesit OCT görüntüleri 100 adet A scan ile elde edilen geri saçılmadan oluşturulur. Yüz A scan birleşik görüntü retinanın değişik doku kalınlıklarından yansıyan ışık saçılmalarının derecesi yalancı renkli skala olarak monitöre yansır (30,31,32). Çapraz korelasyon tarama kayıtları ile görüntü oluşturulması sırasında oluşan hareket artefaktları düzeltilir. Yüksek çözünürlükte retina ve koroiddeki değişiklikler hakkında in vivo olarak bilgi sağlar. Non invazif bir teknik olup hastalar tarafından iyi tolere edilir. Pupil dilatasyonu yapılması muayenenin kolay yapılmasına yardımcı olur fakat her zaman gerekli değildir.

Minimum pupil mesafesi 5 mm olan hastalarda tatminkâr OCT görüntüsü elde edilir. Görüntüler hem sirküler hem de liner tarama ışınları kullanılarak elde edilebilir. Tarama kazanım süresi yaklaşık olarak bir dakikadır. Sirküler olarak RNFL nin taranması genel olarak peripapiller atrofiden sakınmak için 3,4 mm çaplı alanda yapılır. Bir bilgisayar algoritmi RNFL ye denk gelen sinyalleri ayırt ederek hudutlarını çizer ve ortalama RNFL kalınlığını 90⁰ ve 30⁰ lik kadranlar olarak ölçer. Normal RNFL kalınlığı optik sinir başının kalın RNFL kısımlarının superior ve inferior kadranlara denk gelmesi nedeni ile paterni tipik olarak “çift hörgüç” görünümündedir (31,33).

Confokal Scanning Laser Oftalmoskopi/Tomografi (HRT)

Arka segmentin üç boyutlu görüntülerinin alınması ve analiz edilmesi için geliştirilmiş konfokal lazer tarayıcı sistemidir. Kantitatif olarak retina ve optik sinir topografik analizi ve topografik değişimin takibi için kullanılmaktadır. HRT ile retinanın değerlendirilmesinde 670 nm diod lazer kullanılır. Lazer tarayıcı sisteminde 670 nm dalga boyundaki diod lazer ışını incelenen cismin üzerindeki bir noktaya odaklanır. Bu noktadan geriye yansıyan ışın esas lazer ışınından ayrılarak dedektöre yönlendirilir. İki boyutlu

görüntü elde edebilmek için laser ışını periyodik olarak tarayıcı aynalar yardımı ile iki boyutta optik eksene dik olacak şekilde yönlendirilir. Böylece görüntülenmek istenen cisim iki boyutlu olarak nokta nokta taranmış olur (30-33).

Konfokal optik sistemde; dedektörün önüne küçük bir diyafram yerleştirilir. Diyafram pinhol etkisi oluşturur. Cismin odak düzleminden yansıyan ışın pinhol üzerine odaklanır. Fakat üç boyutlu cismin tabakalarından yansıyan, odak düzleminin altında veya üstünde olan ışınlar pinhol üzerine odaklanamaz. Odak düzleminde bulunan ufak bir kısım pinholden geçerek tesbit edilir. Böylelikle odak düzlemine olan mesafe arttıkça odak düzlemi dışında kalan ışın miktarı artar. Sonuç olarak konfokal laser tarayıcı sistem derinliği de içeren üç boyutlu yüksek çözünürlükte görüntüler elde edilmesini sağlar (33).

Ticari olarak bir çok konfokal tarayıcı sistem mevcut olmasına rağmen Heidelberg retinal tomografi (HRT) en yaygın kullanılanıdır. Her bir HRT görüntüsü 256 x 256 (HRT I) veya 384x384 (HRT II) piksel içerir. Alet optik disk anterior yüzeyinden diskin retrolaminer kısmına uzanan ardışık aksiyel uzunlukları(z aksı) konfokal iki boyutlu olarak toplar. Total tarama derinliği bir ile dört mm arasındadır. Taramalar HRT I de 32 düzeyde, HRT II ise 16 ile 64 düzeyde görüntü toplamaya programlanmıştır. HRT yazılımı konfokal görüntü serilerini düzenleyerek üç boyutlu yüzey topografisi olarak yansıtır. Görüntü alanı $15^0 \times 15^0$ ve uzaysal çözünürlük her bir piksel için 10 μm dir (36).

HRT optik disk ve komşu sinir lifi tabakasının üç boyutlu topografik görüntüsünü sağlar. Software disk alanı, cup alanı, cup derinliği, cup hacmi, rim alanı, rim hacmi, linear cup-disk oranı ve cup-disk alanı oranı içeren sterometrik değerleri otomatik olarak hesaplar. Bu hesaplamalar papillomaküler demetin yüzeyinden 50 μm geride referans plan ve uygulayıcı tarafından optik disk kenarlarının belirlenmesi ile yapılır. Disk kontur yüzeyini referans plan ile belirlenmesiyle referans planı ile altındaki disk yüzeyi arasındaki bütün yapılar optik cup (kırmızı) ve referans planı üzerindeki ve kontur hattı içindeki tüm yapılar da nöroretinal rim (mavi) olarak düşünülür. Referans planından bağımsız ölçümler ortalama ve maksimum cup derinliğidir. Software aynı zamanda sterometrik ölçümleri kullanarak “cup shape measure” hesaplayarak optik disk topografisini ya normal ya da glokomatöz olarak sınıflar. Zamanla elde edilen sterometrik ölçümlerdeki anlamlı değişimler hastalığın progresyonunun takibinde kullanılır. HRT ölçümlerinden sadece RNFL kalınlığı indirekt olarak ölçülür. HRT software optik disk sınırlarını çevreleyen kontur hatının üzerindeki retinal yüksekliği ölçerek referans planının yüksekliğinden çıkarıp

RNFL kalınlığını ler. Software aynı zamanda ortalama RNFL kalınlığı ve RNFL cross-sectional area da hesaplar (30,33).

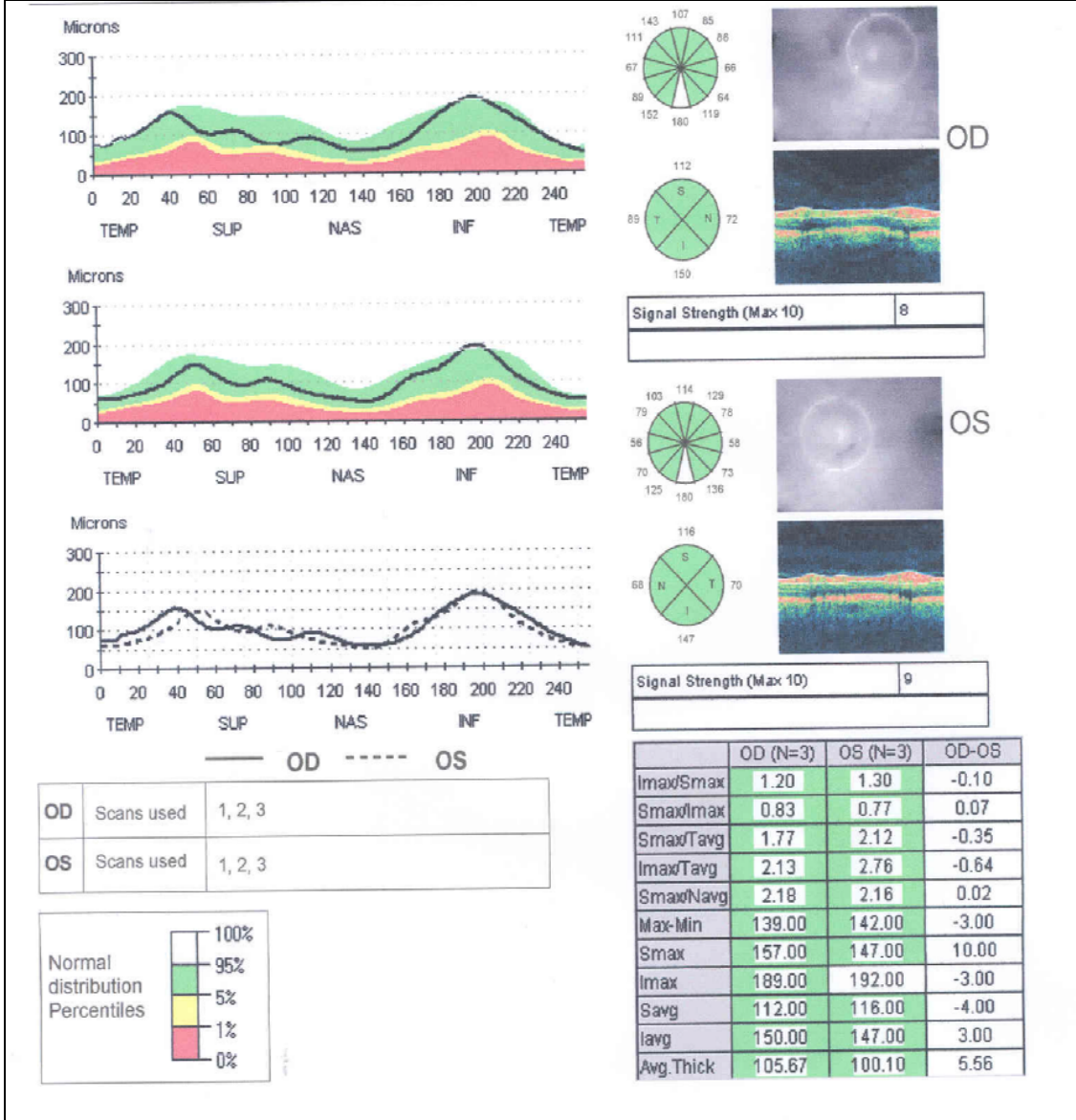
HRT avantajları hızlı, non-kontakt ve tekrarlanabilir bir test olması, pupilla dilatasyonu gerektirmemesi ve kontakt lens kullananlarda da uygulanabilmesidir. Dezavantajları ise elle çizilen bir halkaya ve referans planına dayanarak hesap yapmasıdır. Bazen optik diskin sınırlarını belirlemek kolay olmayabilir. Bu iki faktörün değişimi birçok sterometrik parametrenin değişimine yol açar (30).

GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Romatoloji Kliniği'nden, RA, SLE, DLE, Sjögren sendromu ve diğer bağ dokusu hastalığı nedeni ile klorokin veya hidroklorokin kullanmakta olan ve göz muayenesi için kliniğimize konsülte edilen hastalar çalışmaya alındı. Hastalardan yazılı belge alınarak çalışmaya katılmaları için izin alındı. Çalışmaya Ekim 2006 ile Mart 2008 arasında toplam 46 hastanın 92 gözü alındı. Bütün hastalara otorefraktometre ile çıktı alındıktan sonra Snellen eşeli ile tashihli ve tashihsiz görme keskinliği ölçümü yapıldı. Ishihara renk testi kitabında yer alan şekil ve sayılardan oluşan tabloların aydınlık 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 beşer dakika aralıklar ile damlatılarak midriyazis ve siklopleji sağlandıktan sonra 90 D non kontakt lens ile indirekt oftalmoskop ile yapıldı. Görme alanı muayenesi fundus muayenesinden sonraki günlerde yapıldı. Humphrey bilgisayarlı perimetride (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA) spot III beyaz stimülüs ile 10 dereceyi tarayan 10- 2 statik eşik testi yapıldı. Görme alanında güvenilirlik indislerinde uyarı görülen hastalarda görme alanı tekrarlandı.

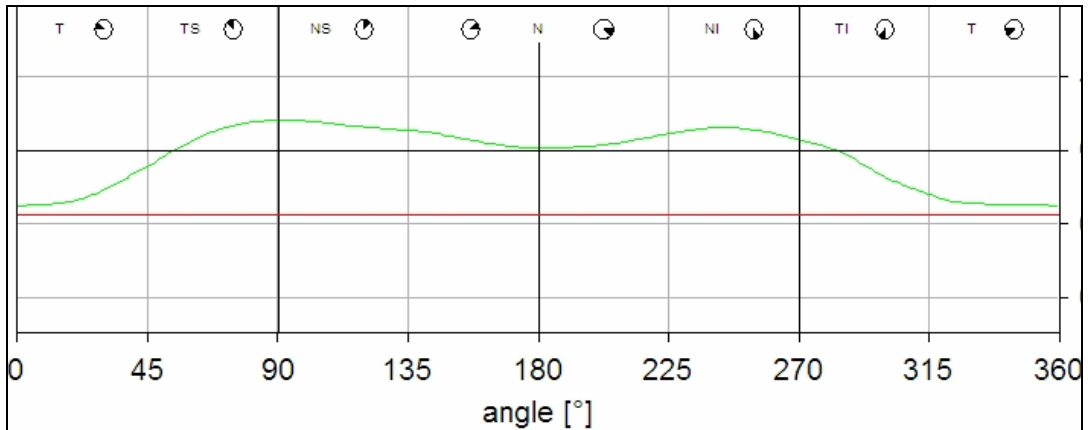
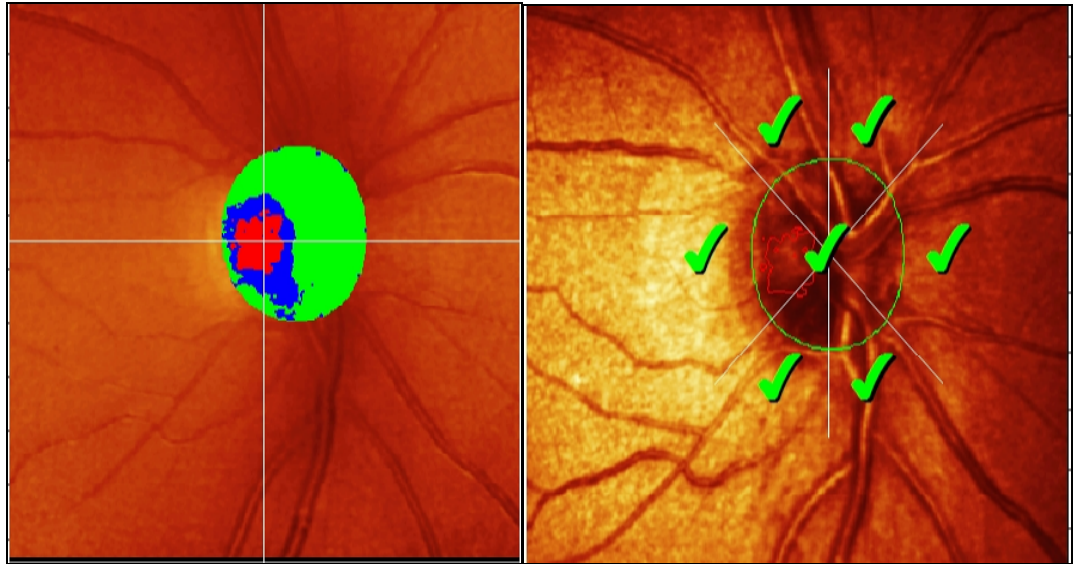
Fundus muayenesi yapıldıktan sonra retina sinir lifi kalınlık ölçümleri hem Heidelberg retinal tomografi hem de optikal koherans tomografi kullanılarak yapıldı. HRT ve OCT ile ölçümler aynı koşullarda, aynı cihaz sistemi ile ve aynı kişi tarafından yapıldı. OCT III version 4 (Carl Zeiss Meditec, Humphrey Division, Dublin CA. USA) ile RNFL kalınlık ölçümleri dilate fundusta ölçüldü. RNFL kalınlık ölçümü için fast RNFL thickness tarama protokolü kullanıldı. Sirküler tarama optik disk başı merkez alınarak 3.4 mm tarama çapı kullanılarak yapıldı. Fast RNFL thickness protokolü ile elde edilen "RNFL thickness average report" (RNFL ortalama kalınlık raporu) çıktısı alınarak RNFL kalınlığı ortalama, temporal, superior, nazal ve inferior kadranlar ölçüldü (şekil 1).

Şekil 1: OCT ile optik disk kenarının çevrenenmesi ve RNFL ortalama kalınlık raporu çıktısı



Hastaların HRT (HRT II; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ölçümleri pupil dilatasyonu yapılmadan önce yapıldı. İyi ölçüm yapılamayan hastalarda pupil dilatasyonu sağlanarak ölçüm tekrarlandı. Refraksiyon ve keratometrik değerlerden kaynaklanabilecek hataların önlenmesi için düzeltme yapıldıktan sonra HRT ile ölçüm yapıldı. Ortalama topografik görüntü alındıktan sonra uygulayıcı tarafından optik disk sınırları manuel olarak belirlendi (şekil 2). Referans planı otomatik olarak optik disk kenarının 350° ve 356° temporal segmentinin $50 \mu\text{m}$ sınır hattının altından olacak şekildi belirlendi. Analizler için ortalama RNFL kalınlığının global ölçümleri hesaplandı.

Şekil 2: Konfokal laser tomografi topografik harita ve yansıtıcı görüntü



Mavi ve yeşil renkli bölgeler referans planın yukarısını ve nöroretinal rimi yansıtmaktadır. Kırmızı renkli bölgeler referans planın altını ve optik cup'ı yansıtmaktadır. Alt kısımdaki grafik counter line (optik disk kenarı) boyunca yüzey yükseklik varyasyonunu göstermektedir.

Hastalar altı aylık periyodlar ile kontrole çağrılarak yukarıda söz edilen işlemler tekrarlandı.

Kontrol grubu Dokuz Eylül Üniversitesi Göz Polikliğine rutin göz muayenesi için başvurmuş antimalaryal ilaç kullanım hikâyesi olmayan sağlıklı yaş ve cinsiyet uyumlu hastalardan oluşturuldu. Kontrol grubu hastalarında onayı alındıktan sonra tashihli ve tashihsiz görme keskinlikleri, İshihara kartları ile renkli görmeleri, biomikroskop ile ön segment incelemeleri, Goldman aplanasyon tonometre ile göz içi basınçları ve dilate fundus muayeneleri yapıldı. Humphrey 10 -2 statik perimetri ile görme alanı muayenesi yapıldı. Yine hasta grubunda olduğu şekilde retina sinir lifi kalınlığı hem HRT ile hem de OCT ile ölçüldü.

Bütün hastaların çalışmaya alınma kriterleri olarak; sferik refraksiyonun ± 5 dioptri, silindirik koreksiyonlarının ± 3 dioptri içinde olması, intraoküler basıncın 21 mmHg düşük olmasıydı. Daha önceden intraoküler basınç artışı hikâyesi olması veya klinik olarak glokomatöz optik nöropati bulguları (nöroretinal rimde incelme, çentiklenme, optik diskte ekskavasyon veya hemoraji olması) olan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca düzenli takiplere gelmeyen hastalarda çalışmaya alınmadı.

Antimalaryal ilaç kullanan hastalar ile kontrol grubu arasında RNFL kalınlıkları arasındaki fark değerlendirildi. Altı aylık periyodlar ile ilaç kullanan hastalarda RNFL kalınlığında değişiklik olup olmadığı ve aynı zamanda klorokin ile hidrosiklorokin kullanan hastalar arasında RNFL kalınlıkları arasında fark olup olmadığı istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

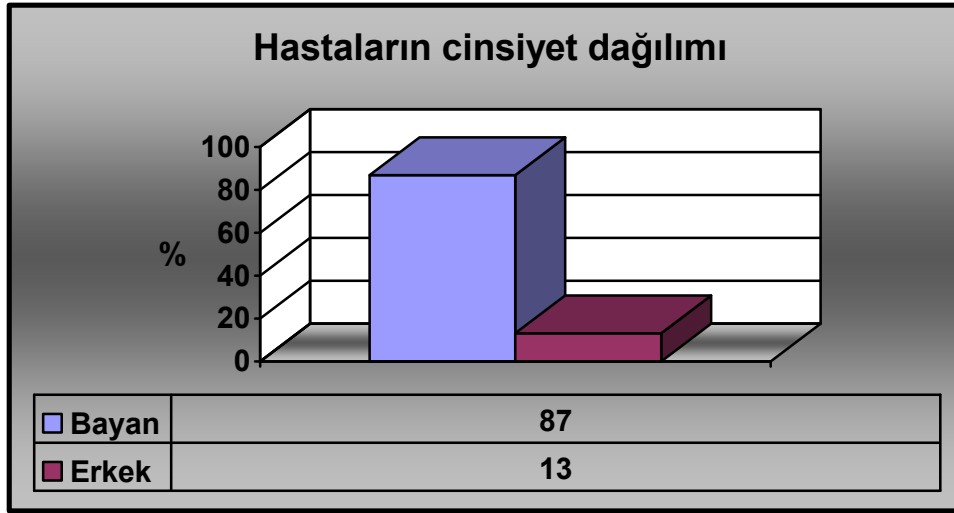
İstatistiksel analiz

Çalışma verileri SPSS (Statistical Packages of Social Sciences) software v.11,0 (SPSS, Chicago, II, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sıklık dağılımı, ortalama standart sapma, standart hata hesaplandı. İstatistiksel analiz olarak bağımlı ve bağımsız gruplar arasında t-testi kullanıldı ve $p < 0.05$ olduğunda ortalamalar arası anlamlı olarak kabul edildi.

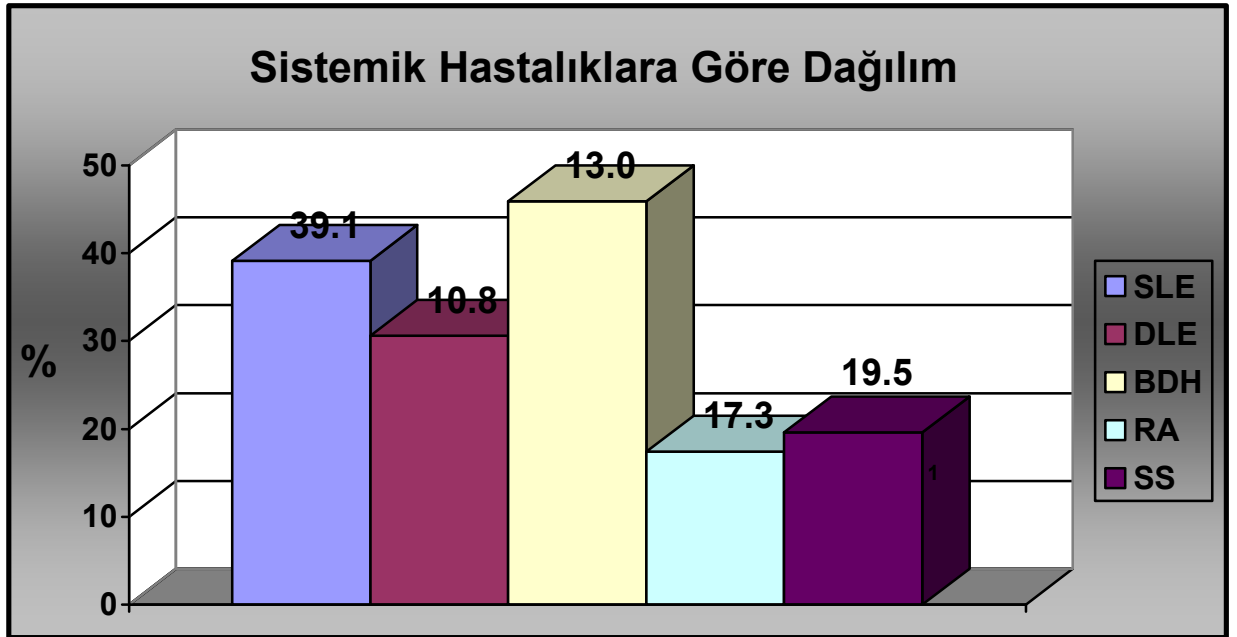
BULGULAR

Hasta grubu 40 (%87)'i bayan, 6 (%13)'sı erkek olmak üzere 46 kişiden oluşmaktaydı. Hastaların ortalama yaşı 46.8 ± 14.9 yıl (10-91) idi. Hastaların 18 (%39.1)'inde SLE, 5 (%10.8)'inde DLE, 8 (%17.3)'inde RA, 9 (%19.5)'unda Sjögren sendromu, 6 (%13.0)'sında bağ dokusu hastalığı mevcuttu.

Şekil 3: Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı

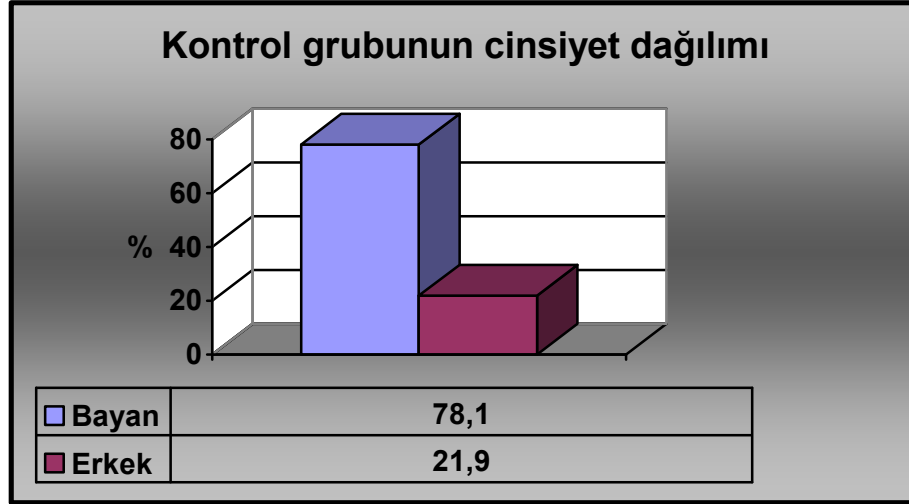


Şekil 4: Hastaların sistemik hastalıkları ve yüzdeleri



Kontrol grubu 25 (%78,1)'i bayan, 7 (%21,9)'si erkek olmak üzere 32 kişiden oluşmaktaydı. Kontrol grubu ortalama yaşı $51,4 \pm 9.3$ yıl (27- 68) idi.

Şekil 5: Kontrol grubunun cinsiyet dağılımı



Hastaların 30 (%65.2)'u hidroklorokin (Quensyl, Plaquenil), geriye kalan 16 (%34,8)'sı klorokin fosfat (Rosechin) kullanmaktaydı. Hidroklorokin kullanan hastaların 12'si günde 200mg, 18'i günde 400 mg; klorokin kullananların 14'ü günde 250 mg geriye kalan 2'si ise günde 500 mg ilaç kullanmaktaydı. RA hastaların yedisi, SLE ve Sjögren sendromlu hastaların biri antimalaryal tedavilere ek olarak immünsüpresif tedavisi de kullanmaktaydı. Romatoid artritli hastaların beşi 7.5 mg/hafta metotreksat, biri 15 mg/hafta ve diğeri 2.5 mg/hfta metotreksat ve 150 mg/gün azatiyopürin kullanmaktaydı. Sistemik lupus eritematozuslu hasta 7.5 mg/hafta, Sjögren sendromlu hasta 15 mg/ hafta metotreksat kullanmaktaydı.

Hidroklorokin kullanan hastaların başlangıçta, 6. ve 12. ayda ortalama kümülatif ilaç dozu sırası ile 357 ± 454.2 g (6-1440), 374.1 ± 418.2 g (42-1512) ve 386 ± 306.7 g (80-1080) idi. Klorokin kullanan hastaların ortalama kümülatif ilaç kullanım dozu ise başlangıçta, 6. ve 12. ayda sırası ile 316 ± 471 g (7.5-1800), 391 ± 511 g (42-1890) ve 581 ± 608 g (80-1980) idi.

Hastaların görme keskinlikleri 31 hastada her iki gözde Snellen eşeli ile tamdı. Geriye kalan hastaların 15'inde sağ gözde, 13'ünde sol gözde görme keskinliği 1.0

altındaydı. Görme keskinliğindeki azalma sebepleri genellikle ilaç dışı nedenlere bağlı olup katarakt ile ilişkiliydi. Bir hastada sağ gözde görme keskinliği 0.1 olup ambliyopiye bağlıydı.

Tablo 2: 10/10'dan düşük görme keskinliği ve göz sayısı

Görme keskinliği	Sağ göz(n=15)	Sol göz(n=13)
0.9	5	3
0.8	5	4
0.7	2	3
0.6	1	2
0.3	1	1
0.1	1	-

Antimalaryal ilaç kullanan hastalarda yapılan renkli görme muayenesinde erkek bir hastada konjenital diskromatopsi saptandı.

Bütün hastalara Humphrey 10- 2 görme alanı testi uygulandı. Hiç bir hastada görme alanında santral, parasantral skotom tespit edilmedi.

Hastaların HRT ile ortalama RNFL kalınlıkları başlangıçta, altıncı ve 12. ayda her iki gözde değerlendirildi. OCT ile başlangıçta, altıncı ve 12.ayda RNFL kalınlıkları ortalama, inferior, superior, nazal ve temporal kadrantlar olarak değerlendirildi. Elde edilen veriler kontrol grubunu sonuçları ile karşılaştırıldı.

Tablo 3 ve 4'te başlangıçta ortalama RNFL kalınlıklarının her bir grupta HRT ve OCT ile ölçümleri görülmektedir. Hastalar ve kontrol grubu arasında RNFL kalınlıkları arasında anlamlı fark olmadığı saptandı (bağımsız gruplarda t testi $p>0.05$).

Tablo 3: Başlangıçta hastaların HRT ile RNFL kalınlıklarının kontrol grubu ile karşılaştırılması

		Hasta sayısı(n)	Ortalama±SD mm
Sağ göz	Hasta	46	0.26±0.06 mm
	Kontrol	32	0.27±0.09 mm
Sol göz	Hasta	46	0.27±0.07 mm
	Kontrol	32	0.25±0.05 mm

Tablo 4: Başlangıçta hastaların OCT ile ortalama RNFL kalınlıklarının kontrol grubu ile karşılaştırılması

		Hasta sayısı(n)	Ortalama± SD µm
Sağ göz	Hasta	46	105.3±12.3 µm
	Kontrol	32	99.5±11.5 µm
Sol göz	Hasta	46	104.8±12.2 µm
	Kontrol	32	97.1±11.3 µm

Tablo 5'te hastaların başlangıçta OCT ile inferior, superior, nazal ve temporal kadranlarının RNFL kalınlıklarının kontrol grubu ile karşılaştırılması görülmektedir.

Hastaların başlangıçta OCT ile ölçülen RNFL kalınlığının inferior, superior, nazal ve temporal kadranlara göre kalınlıkları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 5: Hastaların başlangıçta OCT ile inferior, superior, nazal ve temporal kadrantlarının RNFL kalınlıklarının kontrol grubu ile karşılaştırılması

		Hasta sayısı(n)	Ortalama±SD µm
Sağ inferior	Hasta	46	129.8±21.4 µm
	Kontrol	32	122.1±22.9 µm
Sağ superior	Hasta	46	124.3±20.5 µm
	Kontrol	32	120.0±15.5 µm
Sağ nazal	Hasta	46	88.0±17.9 µm
	Kontrol	32	80.2±19.8 µm
Sağ temporal	Hasta	46	73.3±16.6µm
	Kontrol	32	70.2±14.6 µm
Sol inferior	Hasta	46	129.1±20.5 µm
	Kontrol	32	123.2±17.5µm
Sol superior	Hasta	46	124.6±18.0 µm
	Kontrol	32	119.0±17.4 µm
Sol nazal	Hasta	46	76.4±16.4µm
	Kontrol	32	73.9±19.3 µm
Sol temporal	Hasta	46	71.8±14.5 µm
	Kontrol	32	70.2±15.2 µm

Tablo altı ve yedi de hastaların altıncı ve onikinci ayda HRT ve OCT ile ortalama RNFL kalınlıklarının kontrol grubu ile karşılaştırılması görülmektedir. Altıncı ve onikinci ayda

ilaç kullanan hastaların HRT ve OCT ile ortalama RNFL kalınlıklarının kontrol grubu ile karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 6: Altıncı ve onikinci ayda hastaların HRT ile ortalama RNFL kalınlıklarının kontrol grubu ile karşılaştırılması

		Altıncı ay		Onikinci ay	
		Hasta sayısı(n)	Ortalama±SD mm	Hasta sayısı(n)	Ortalama±SD mm
Sağ göz	Hasta	42	0.27±0.05 mm	31	0.27±0.05mm
	Kontrol	32	0.27±0.09mm	32	0.27±0.09mm
Sol göz	Hasta	42	0.28±0.06mm	31	0.26 ±0.06mm
	Kontrol	32	0.25±0.05mm	32	0.25±0.05mm

Tablo 7: Altıncı ve onikinci ayda hastaların OCT ile ortalama RNFL kalınlıklarının kontrol grubu ile karşılaştırılması

		Altıncı ay		Onikinci ay	
		Hasta sayısı(n)	Ortalama±SD mm	Hasta sayısı(n)	Ortalama±SD mm
Sağ göz	Hasta	42	104.5±11.0 µm	31	100.6±0.05 µm
	Kontrol	32	99.5±11.5 µm	32	99.5±11.5 µm
Sol göz	Hasta	42	103.9±13.1 µm	31	100.0 ± 8.9 µm
	Kontrol	32	97.12±11.3 µm	32	97.12±11.3 µm

Tablo 8’de hastaların altıncı ve 12. ayda OCT ile inferior, superior, nazal ve temporal kadrantlarının RNFL kalınlıklarının kontrol grubu ile karşılaştırılması görülmektedir. Hastaların altıncı ve 12. ayda OCT ile ölçülen RNFL kalınlığının inferior, superior, nazal ve temporal kadrantlarının kalınlıkları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.(p>0.05)

Tablo 8: Hastaların altıncı ve onikinci ayda OCT ile inferior, superior, nazal ve temporal kadrantlarının RNFL kalınlıklarının kontrol grubu ile karşılaştırılması

		Altıncı ay		Onikinci ay	
		Hasta sayısı(n)	Ortalama±SD μm	Hasta sayısı(n)	Ortalama±SD μm
Sağ inferior	Hasta	42	127.7±21.3 μm	31	122.4±17.5 μm
	Kontrol	32	122.1±22.9 μm	32	122.1±22.9 μm
Sağ superior	Hasta	42	121.9±17.5 μm	31	119.4±18.1 μm
	Kontrol	32	120.0±15.5 μm	32	120.0±15.5 μm
Sağ nazal	Hasta	42	84.7±14.3 μm	31	81.1±20.5 μm
	Kontrol	32	80.2±19.8 μm	32	80.2±19.8 μm
Sağ temporal	Hasta	42	74.3±15.3 μm	31	69.3±12.4 μm
	Kontrol	32	70.2±14.6 μm	32	70.2±14.6 μm
Sol inferior	Hasta	42	126.8±22.2 μm	31	121.1±20.1 μm
	Kontrol	32	123.2±17.5 μm	32	123.2±17.5 μm
Sol superior	Hasta	42	122.0±20.8 μm	31	121.0±15.8 μm
	Kontrol	32	119.0±17.4 μm	32	119.0±17.4 μm
Sol nazal	Hasta	42	72.0±17.7 μm	31	79.1±15.8 μm
	Kontrol	32	73.9±19.3 μm	32	73.9±19.3 μm
Sol temporal	Hasta	42	71.5±14.9 μm	31	68.6±12.8 μm
	Kontrol	32	70.2±15.2 μm	32	70.2±15.2 μm

Daha sonra RNFL kalınlıklarının klorokin kullanımı ve hidroklorokin kullanımından etkilenip etkilenmediği incelenmek için gruplar ikiye ayrıldı. Hastaların 30'u hidroklorokin, 16'sı klorokin kullanmaktaydı. Her iki grup arasında hem HRT ile hem de OCT ile yapılan RNFL kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (bağımlı gruplarda t testi $p < 0.05$).

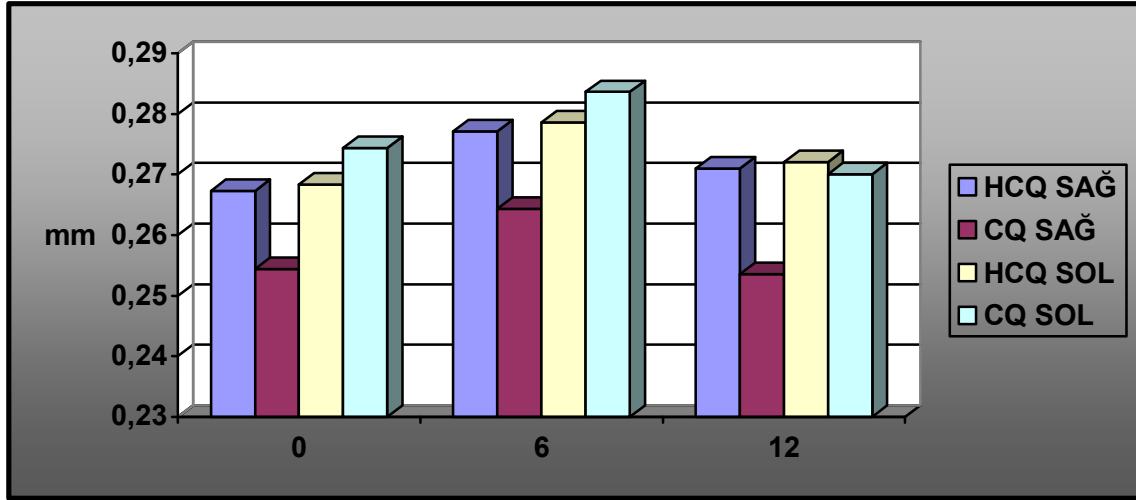
Tablo 9: Hidroklorokin kullanan hastalarda başlangıçta, altıncı ve 12. ayda HRT ile RNFL kalınlığı ölçümü

	Başlangıçta Sağ göz	Başlangıçta Sol göz	6.ay sağ göz	6.ay sol göz	12.ay sağ göz	12.ay sol göz
Hasta sayısı(n)	30	30	28	28	20	20
Ortlama(mm)	0.26 mm	0.26 mm	0.27 mm	0.27 mm	0.27 mm	0.27 mm
Sd	0.06	0.06	0.05	0.05	0.05	0.05
Minimum(mm)	0.13 mm	0.09 mm	0.18 mm	0.12 mm	0.17 mm	0.16 mm
Maksimum(mm)	0.41 mm	0.36 mm	0.41 mm	0.36 mm	0.42 mm	0.43 mm

Tablo10: Klorokin kullanan hastalarda başlangıç, altıncı ve 12.ay HRT ile RNFL kalınlığı ölçümü

	Başlangıçta Sağ göz	Başlangıçta Sol göz	6.ay sağgöz	6.ay sol göz	12.ay sağgöz	12.ay sol göz
Hasta sayısı(n)	16	16	14	14	11	11
Ortlama(mm)	0.25 mm	0.27 mm	0.26 mm	0.28 mm	0.25 mm	0.27 mm
Sd	0.06	0.08	0.06	0.08	0.07	0.05
Minimum(mm)	0.12 mm	0.08 mm	0.18 mm	0.09 mm	0.09 mm	0.20
Maksimum(mm)	0.37 mm	0.41 mm	0.39 mm	0.41 mm	0.39 mm	0.36 mm

Şekil 6: Hidroksiklorokin ve klorokin kullanan hastaların HRT ile başlangıçta, altıncı ve 12.ayda ortalama RNFL kalınlıklarının karşılaştırılması



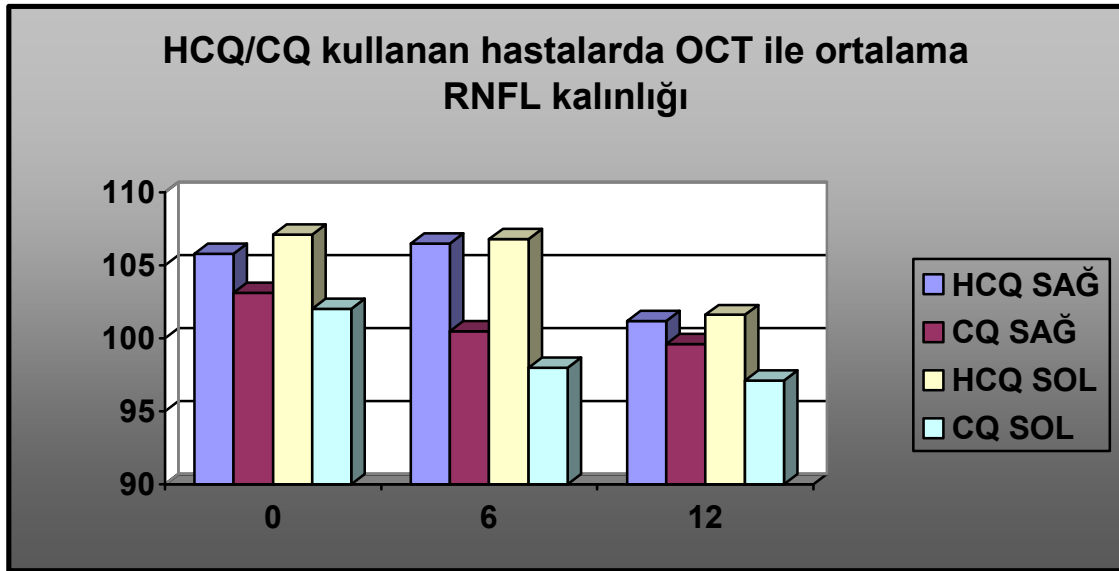
Tablo 11: Hidroksiklorokin kullanan hastaların başlangıç, altıncı ve 12.ayda OCT ile ortalama RNFL kalınlıkları

	Başlangıçta sağ göz	Başlangıçta sol göz	6.ay sağ göz	6.ay sol göz	12.ay sağ göz	12.ay sol göz
Hasta sayısı (n)	30	30	28	28	20	20
Ortalama (μm)	105.8 μm	107.1 μm	106.5 μm	106.8 μm	101.2 μm	101.6 μm
Sd	11.2	12.9	11.2	13.9	11.8	10.0
Minimum (μm)	84.0 μm	80.0 μm	80.00 μm	84.0 μm	78.0 μm	83.0 μm
Maksimum (μm)	131.0 μm	45.0 μm	131.0 μm	145.0 μm	131.0 μm	125.0 μm

Tablo 12: Klorokin kullanan hastaların başlangıçta, altıncı ve 12.ayda OCT ile ortalama RNFL kalınlıkları

	Başlangıçta sağ göz	Başlangıçta sol göz	6.ay sağ göz	6.ay sol göz	12.ay sağ göz	12.ay sol göz
Hasta sayısı(n)	16	16	14	14	11	11
Ortlama(μm)	103.1 μm	102.0 μm	100.5 μm	98.0 μm	99.6 μm	97.0 μm
Sd	14.1	10.7	9.8	9.2	11.6	6.0
Minimum(μm)	80.0 μm	83.0 μm	78.0 μm	76.0 μm	85.0 μm	90.0 μm
Maksimum(μm)	148.0 μm	121.0 μm	120.0 μm	112.0 μm	120.00 μm	106.0 μm

Şekil 7: Hidroksiklorokin ve klorokin kullanan hastalarda başlangıçta, altıncı ve 12.ayda OCT ile ortalama RNFL kalınlıklarının karşılaştırılması



TARTIŞMA

Antimalaryal ilaç olan hidroksiklorokin ve klorokin 1950'li yıllardan başlayarak RA, DLE, SLE ve diğer otoimmün hastalıkların tedavisinde immünomodülatör etkilerinden yararlanılmak için kullanılmaktadır (7,8). Hidroksiklorokin ve klorokin kullanımına bağlı makülopati çok az hastada ortaya çıksa da olayın geri dönüşümsüz olması önem arz etmektedir. Bu nedenle retinopati ilaç kullanımının geri dönüşümsüz bulgusu olan öküz gözü makülopati ortaya çıkmadan erken toksik dönemde fark edilmeli ve ilaç alımı durdurulmalıdır.

Polikliniğimizde takip edilen hastalar daha çok hidroksiklorokin kullanmaktaydı (30 hasta). Klorokin daha çok RA, hidroksiklorokin ise SLE ve DLE tedavisi için kullanılmıştır. İlaç kullanımındaki diğer sebepler; bağ dokusu hastalığı ve Sjögren sendromunu içermektedir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada antimalaryal ilaçlar için endikasyon oluşturan hastalıklar; DLE %95, Subakut kutanöz lupus eritematozus %74, SLE %47, retikülat eritematöz musin sendromu %32, polimorfik ışık erüpsiyonu %31, Sjögren sendromu %28, porfira kutanea tarda %26, Jessner'in lenfositik infiltrasyonu %6 ve dermatomyozit %1'tir (34).

Günümüzde antimalaryal ilaç kullanımına bağlı retinal toksik hasar funduskopik değişim ve semptomatik görme kaybı gelişmeden saptayabilecek altın standart klinik bir test mevcut değildir. Bu yüzden araştırmacıların ilgisi retinal hasar geridönüşümsüz olmadan erken evrede saptanması üzerine yoğunlaşmıştır. Antimalaryal ilaç kullanımına bağlı erken retina toksisitenin tespit edilmesinde bir çok yöntem tanımlanmıştır.

Humphrey 10- 2 statik perimetri klorokin ve hidroksiklorokin retinopatisinin erken tanısında en hassas yöntemdir. Parasentral skotom hastalığın ilk bulgusu olabilir (35). Bazı yazarlar kırmızı stimulus ile testin yapılmasını önerse de, Easterbrook beyaz stimülüsün klorokin retinopatisini belirlemede daha özgün olduğunu kaydetmiştir. Normal popülasyonun %6'sında kırmızı ışığa karşı skotomlar görülebileceği bilinmektedir (36). Bizim çalışmamızda Humphrey 10- 2 full treshold beyaz stimulus tercih edilmek ile birlikte kırmızı-beyaz görme alanı da yapıldı. Hastalarımızın hiç birinde her iki uyaran ile santral veya parasentral skotom tespit edilmedi. Easterbrook, statik perimetrenin 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 (36). Biz çalışmamızda literatür sonuçlarının ışığında bazal görme alanı testi yaptıktan sonra risk taşımayan hastalarda yılda bir görme alanı testi yaptık. Ancak skotom varlığında veya görme alanı parametreleri güvensiz olan hastalarda bir yıldan daha kısa süre içerisinde görme alanı testi tekrarlanmalıdır. Statik görme alanı çekimlerinde uyum sağlayamayan hastaların görme alanı değerlendirilmesi Amsler grid testi ile de yapılabilmektedir. Unilateral skotomlar özellikle risk faktörü bulunmayan durumlarda ilaç toksisitesi lehine değerlendirilmemelidir. Fakat bilateral skotomların varlığı toksik retinopati lehine yorumlanmalıdır. Geçici veya unilateral görme alanı defektleri, maküler pigmenter beneklenmeler ilaç kesilmesi için endikasyon oluşturmazlar. 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 (37).

Diğer bir test ise çapraz polarize filtrelerin kullanılması ile eşiküstü Amsler grid testinin luminansının azaltılması ile elde edilen eşik Amsler grid testidir (TAG: Threshold Amsler grid). Bu test ile standart grid testine göre rölatif skotomların ve retina aktivitesinin azaldığı alanların tespit edilmesi daha kolaydır (38). Günümüzde standart Amsler grid daha yaygın olarak kullanılmasına rağmen bu test ile rölatif skotomlar saptanamayabilir. Almony ve arkadaşları (38) hidrosiklorokin kullanan 56 hasta ile 12 kontrol hastasını siyah zeminde beyaz çizgilerin olduğu Amsler grid, siyah zeminde kırmızı çizgilerin olduğu kırmızı Amsler grid ve eşik Amsler grid testi ile değerlendirmiştir. Hidrosiklorokin kullanmayan kontrol grubu hastalarının hiç birinde skotom tespit edilmemiştir. Hidrosiklorokin kullanan 56 hastada, Amsler grid testi ile iki (%3.64), kırmızı Amsler grid testi ile altı (% 10.7), eşik Amsler grid ile 37 (%66.1) hastada skotom tesbit edilmiştir. Bu çalışmada, eşik Amsler grid testinin standart Amsler grid testi ile karşılaştırıldığında, hidrosiklorokin kullanımına sekonder gelişen görme alanındaki santral skotomları daha fazla saptayarak erken retinopatinin ayırt edilmesinde farklı bir seçenek oluşturduğu belirtilmiştir.

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 (39). Kellner ve arkadaşları (40) bir yıldan uzun süre klorokin ve hidrosiklorokin kullanan hastalarda erken retinal değişimleri tesbit etmek için mERG ve FAF görüntüyü karşılaştırmıştır. Uzun dönem antimalaryal ilaç kullanan ve görme alanında değişim olan veya olmayan 25 hastada FAF görüntüleme ve 23 hastada mERG 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, mERG ile daha fazla retina anomalisinin saptandığı gösterilmiştir. Yazar FAF ve mERG ile retina anomalileri görüldüğünde antimalaryal ilaç kullanımının durdurulmasını önermektedir.

Yakın geçmişte yapılan çalışmalar antimalaryal ilaç kullanan hastalarda, mERG'nin toksik retina hasarı gelişmeden, retina fonksiyon değişimlerinin erken belirlenmesinde çok duyarlı bir yöntem olduğunu göstermiştir (41, 42, 43). Klorokin ve hidrosiklorokin toksisitesine özgü en karakteristik mERG bulguları, parafoveal P1 amplitüdünde azalma ve N1 ve P1 oluşma zamanında gecikmedir (42,44,45). Multifokal ERG kullanılması ile uzun süre hidrosiklorokin tedavisi alan ve fundus değişimi ve görme keskinliği normal olan hastalarda retina fonksiyon anomalileri gösterilmiştir (42,46,47,48). So ve arkadaşları (48) beş yıldan uzun süre hidrosiklorokin kullanan altı hastanın üçünde (%50) mERG ile perisantral depresyon saptamıştır. Moschos ve arkadaşları (46) beş yıldan az hidrosiklorokin kullanan 20 hastanın sekizinde (%40) mERG anomalisi göstermiştir. Multifokal ERG'de ileri derecede amplitüd azalması olan hastalarda hidrosiklorokin kesilmesi ile bazı hastalarda mERG bulgularının normale geri döndüğü tesbit edilmiştir. Bu durum hidrosiklorokin nedeniyle oluşan retina fonksiyon bozukluğunun geri dönüşümlü olduğunu desteklemektedir. Diğer bir çalışmada Maturi ve arkadaşları (42) uzun süre hidrosiklorokin tedavisi alan 19 hastanın 11 (%58)'inde mERG anomalisi saptamıştır. Bir hasta dışında bütün hastalarda normal Amsler grid ve renkli görme mevcuttur. Yazar mERG amplitüd anomalisi olarak; parasantral kayıp, foveal kayıp, periferik kayıp ve yaygın kayıp olmak üzere dört patern tanımlamıştır. Lai ve arkadaşları (43) hidrosiklorokin kullanan hastalarda uzun dönem mERG değişimlerini değerlendirmiştir. Ortalama 17 ay takipten sonra hidrosiklorokin almaya devam eden

hastalarda P1 oluşma zamanında anlamlı gecikme olduğu göstermiştir. Bu çalışma da aynı zamanda total hidroksiklorokin dozu ile N1 ve P1 amplitüd yanıtları arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu durum total hidroksiklorokin dozunun mERG anomalilerinin oluşmasında önemli bir rol oynadığını desteklemektedir. Bçalışmaların sonucunda uzun süre klorokin/hidroksiklorokin kullanan hastalarda retina fonksiyon bozukluğunun yaygın olduğu görülmektedir. Klorokin/hidroksiklorokin retinopatisinin değerlendirilmesinde, ardışık mERG kullanımı diğer testlerden daha önce retina fonksiyon değişimlerini saptayarak toksik retinopatinin subklinik evrede tesbit edilmesini sağlamaktadır.

Bonanomi ve arkadaşları (49) 34 klorokin kullanan hasta ile klorokin kullanım hikâyesi olmayan 34 sağlıklı bireyin RNFL kalınlıkları GDx Nerve Fiber Layer Analyser ile değerlendirerek karşılaştırmıştır. İstatiksel analiz için sadece bir göz randomize olarak seçilerek peripapiller RNFL ölçümleri iki grup arasında karşılaştırılmıştır. Ortalama RNFL kalınlığı klorokin kullanan hastalarda sırasıyla global, superior, inferior, temporal ve nazal bölgelerde $60.6 \pm 11.2 \mu\text{m}$, $65.6 \pm 13.2 \mu\text{m}$, $74.8 \pm 14.8 \mu\text{m}$, $36,2 \pm 9.6 \mu\text{m}$ ve $43,8 \pm 7,9 \mu\text{m}$ olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunda ise aynı bölgelere karşılık gelen RNFL kalınlıkları sırası ile $72.1 \pm 12.7 \mu\text{m}$, $79.9 \pm 14.8 \mu\text{m}$, $88.3 \pm 14.0 \mu\text{m}$, $44.2 \pm 12.8 \mu\text{m}$ ve $49.7 \pm 11.9 \mu\text{m}$ olarak ölçülmüştür. Klorokin kullanan hastalarda bütün bölgelerde RNFL kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Yüksek doz klorokin kullanan ancak klinik olarak makülopatisi olmayan hastalarda da belirgin olarak RNFL kalınlığında azalma tesbit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada günlük ve kümülatif klorokin dozunun RNFL üzerindeki etkisi de değerlendirilmiştir. Retina sinir lifi kalınlığındaki incelleme ile yüksek dozda günlük klorokin kullanımı arasında ilişki tespit edilirken, kümülatif doz ile retina sinir lifi kalınlığı arasında ilişki saptanmamıştır. Günlük klorokin dozunun retina sinir lifi kalınlığı üzerindeki etkinliğini değerlendirmek için hastalar literatürde güvenli doz olarak kabul edilen 4mg/kg/gün üzerinde ve altında ilaç kullanan olmak üzere iki gruba sınıflandırılmıştır. Otuzdört hastanın 16 ($\%47$)'sı 4mg/kg/gün altında veya eşit dozda, 18 ($\%53$)'i 4mg/kg/gün üzerinde klorokin kullanmaktaymış. Dört mg/kg/gün üzerinde klorokin kullanan hastalarda RNFL kalınlığı sırası ile global, superior, inferior, temporal ve nazal kadranslarda $54.7 \pm 6.8 \mu\text{m}$, $59.6 \pm 9.8 \mu\text{m}$, $67.1 \pm 9.1 \mu\text{m}$, $32.8 \pm 8.2 \mu\text{m}$ ve $40.3 \pm 5.4 \mu\text{m}$ ölçülürken, 4mg/kg/gün altında klorokin kullanan hastalarda ise aynı bölgelere karşılık gelen RNFL kalınlıkları sırası ile $67.2 \pm 11.7 \mu\text{m}$, $72.3 \pm 13.5 \mu\text{m}$, $83.4 \pm 15.5 \mu\text{m}$, $39.9 \pm 9.9 \mu\text{m}$ ve $47.8 \pm 8.6 \mu\text{m}$ olarak ölçülmüştür. Düşük doz klorokin kullanan hastalar ile

karşılaştırıldığında yüksek doz klorokin kullanan hastalarda anlamlı olarak RNFL kalınlığında incelmeye saptanmıştır.

Başka bir çalışmada kronik klorokin kullanan 22 hastada retina sinir lifi değişkenliği araştırılmıştır. Bu hastalar romatoid artrit tedavisi için en az 1 yıl süre ile klorokin kullanmışlardır. Kontrol grubu yaş ve cinsiyet uyumlu daha önce klorokin kullanmayan 20 bireyden oluşmaktadır. Her iki grupta GDx nerve fiber analyzer ile retina sinir lifi kalınlığı analizi yapılmıştır. Klorokin kullanan hastalarda RNFL kaybı 11 (%25) gözde tesbit edilmiştir (50).

Bu her iki çalışmada da sadece klorokin kullanan hastalarda RNFL kalınlığı GDx nerve fiber analyzer değerlendirilmiştir. Klorokin kullanım süresi 10 yıldan uzun olan hastaların normal kontrol grubuna göre RNFL kalınlığının düşük olduğu gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise antimalaryal ilaç kullanan hastalarda RNFL kalınlığı OCT ve HRT ile değerlendirildi. Hem hidrosiklorokin kullanan hemde klorokin kullanan hastalarda RNFL kalınlığında kontrol grubuna göre anlamlı değişim saptanmadı. Bizim çalışmamızda 16 hasta klorokin kullanmakta olup 10 yılın üzerinde klorokin kullanan hasta mevcut değildi. Klorokin kullanan hastalarda HRT ile başlangıçta, altıncı ve 12. ayda ortalama RNFL kalınlığı sağ göz için 0.25 ± 0.06 mm, 0.26 ± 0.06 mm ve 0.25 ± 0.07 mm, sol göz için 0.27 ± 0.08 mm, 0.28 ± 0.08 mm ve 0.27 ± 0.05 mm olarak ölçüldü. OCT ile yapılan ölçümlerde ise başlangıçta, altıncı ve 12. ayda ortalama RNFL kalınlığı sırası ile sağ göz için 103.1 ± 14.1 μ m, 100.5 ± 9.8 μ m ve 99.6 ± 11.6 μ m, sol göz için 102.0 ± 10.7 μ m, 98.0 ± 9.2 μ m ve 97.0 ± 6.0 μ m olarak ölçüldü. Bu sonuçlar kontrol grubu ve hidrosiklorokin kullanan hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bizim çalışmamızda antimalaryal ilaç kullanan hastalarda kontrol grubuna göre RNFL kalınlığında anlamlı fark saptanmaması nedeni olarak; tedavi süresi, toplam alınan ilaç dozu, günlük dozun daha önce yapılmış çalışmalarda bildirilen güvenlik sınırları içerisinde olması ve hastaların büyük çoğunluğunun (40/46 hasta, %86.9) 60 yaş altı genç hasta olmasına bağlı olabilir.

Belki bizim çalışmamızda ideal kontrol grubu olarak SLE veya RA olan ancak klorokin veya hidrosiklorokin kullanım hikâyesi olmayan hastalar kullanılabilirdi. Böylece bu hastalıkların RNFL kaybına antimalaryal ilaç kullanımından bağımsız olarak neden olup olmadığı ortaya çıkacaktı. Ancak günümüzde bu hastalıkların tedavisinde antimalaryal ilaç kullanımının yaygın olması, istenilen ideal kontrol grubunun

oluşturmasını olanaksız yapmaktadır ve kontrol grubu ile zaten bir fark bulunulmamış olması da böyle bir kontrol grubuna ihtiyaç olmadığını göstergesi olarak sayılabilir.

Fontaine ve arkadaşları (51) hidrosiklorokin retinopatisi mevcut iki hastada OCT bulgularını değerlendirmişlerdir. Hastaların biri RA diğeri ise poliartrit tedavisi için hidrosiklorokin kullanmaktaymış. Hidrosiklorokin toksisitesinin Öküz gözü evresinde OCT ile her iki hastada, retina sinir lifi kalınlığı, ganglion hücreleri, horizontal bipolar hücreler, fotoreseptörler ve RPE'yi içeren retinanın tüm katlarının kalınlığında azalma ile karakterize maküler atrofi gözlenmiştir. Ortalama santral foveal kalınlık her iki hasta için sırası ile sağ göz için 146 µm, 176 µm ve sol göz için 153 µm, 130 µm olarak saptanmıştır. Ancak bizim çalışmamızda hiç bir hastada öküz gözü makülopatisi saptanmadığı için bu hastalardaki RNFL kalınlığı ve maküler değişimler incelenememiştir.

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 karşılaştırıldığında, standart OCT'de 10 µm olan aksiyel çözünürlük bu sistemde 3.5 µm dir. Ayrıca standart OCT'ye göre görüntü kazanımı 75 kat daha hızlıdır (52,53). Rodriguez–Padilla ve arkadaşları (54) hsUHR-OCT, mERG ve görme alanı ile hidrosiklorokin kullanan 15 hasta ve altı kontrol hastasında yapısal değişimleri karşılaştırmıştır. Hafif toksik hasar olan hastalarda hsUHR-OCT ile perifoveal fotoreseptör iç segment/dış segment bileşiminde devamsızlık ve dış nükleer tabakada incelleme tesbit etmişlerdir. Daha ileri toksik hasarın olduğu hastalarda iç segment/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 mERG ile normal bulgular elde edilmiştir. Bu çalışmada hsUHR-OCT ile hidrosiklorokin kullanan ve aynı zamanda semptomatik olan ve görme alanında ve mERG ile anomali mevcut olan hastalarda perifoveal fotoreseptör iç segment/dış segment bileşiminde belirgin değişim saptanmıştır. Yüksek çözünürlüklü OCT ile hidrosiklorokin retinopatisinde karakteristik perifoveal iç segment/dış segment bileşiminde anomali objektif olarak gösterilebilir ve semptomatik hastalarda makülopatinin varlığı tespit edilebilir. Ancak antimalaryal ilaç kullanan hastalarda klinik bulgular ve semptomlar gelişmeden yüksek

çözünürlüklü OCT ile erken toksik hasarın tesbit edilmesi için daha geniş ve ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.

Klorokin ve hidroklorokin retinopatisinin patofizyolojisi henüz detaylı olarak tanımlanmamıştır. RPE hücrelerinde ve retinal nöronlarda lizozomal fonksiyonların harabiyeti klorokin retinopatisi nedeni olabilir (55). Retinopati ile ilişkili ilaç dozlarının yüksek oranda değişkenliği ve uzun dönem foveanın korunarak retinal anomalilerin oluşumunu etkileyen faktörler henüz bilinmemektedir. Deneysel hayvan çalışmalarında en erken değişiklikler retina ganglion hücrelerinde gösterilmiştir (56). 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 (56-57). Yüksek çözünürlüklü OCT ile fotoreseptörlerin iç ve dış segmentlerinde değişim, retinanın dış nükleer katlarında incelleme gösterilmiştir (54). Erken fotoreseptör tutulumu klorokin/hidroklorokin toksik retinopatisinin tesbit edilmesinde sensitif bir test olan mERG ile gösterilebilir (41,43). Fonksiyonel testlerin ve retinal görüntü sistemlerinin kombinasyonu retinal hastalıkların patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. Böylece antimalaryal kullanan hastaların takibi daha güvenli yapılarak geridönüşümsüz toksik hasar gelişmeden erken tanı konulması sağlanacaktır.

Bu çalışmada OCT ve HRT ile yapılan takipte ilaç kullanan hasta grubu ile kontrol grubu arasında bir fark ortaya konulmamıştır. Ancak bu sonuç, OCT veya HRT nin klorokin takibinde yetersiz olduğunu göstermemektedir. Zira antimalaryal ilaç kullanan hastaların takibinde ve toksik retinoptinin erken evrede saptanmasında, uzun süreli, çok sayıda hastayı içeren ve daha çok testi kapsayan çalışmalar hangi testin veya test kombinasyonunun, hangi sıklıkta yapılmasının daha yol gösterici olacağını ortaya koyabilecektir

SONUC

Antimalaryal ilaçlar otoimmün kollojen doku hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Antimalaryal ilaçların yan etkileri kısa ve uzun dönemde görülebileceği bilinmektedir. Retina sinir lifi kalınlığının olası etkilenmesini göstermek açısından klorokin ve hidrosiklorokin alan 46 hastada HRT ve OCT ile retina sinir lifi kalınlığını değerlendirdik. Antimalaryal ilaç kullanan hastalarda OCT ve HRT ile yapılan ölçümlerde retina sinir lifi kalınlığının kontrol grubu ile karşılaştırılmasında anlamlı fark saptamadık. Aynı zamanda klorokin kullanan hastalar ile hidrosiklorokin kullanan hastaların retina sinir lifi kalınlığı karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

Hasta grubunun antimalaryal tedaviye bağlı retina sinir lifi kalınlığının etkilenmemesinin nedeni olarak tedavi süresi, toplam ilaç dozu, günlük dozun daha önce yapılmış çalışmalarda bildirilen güvenlik sınırları dâhilinde olmasına ve hastaların büyük çoğunluğunun 60 yaşın altında olmasına bağlı olabilir. Antimalaryal ilaçların günlük ve total doz risk sınırlarını aşmadan ayarlanarak planlanması retina toksisitesi yönünden güvenli tedavi için şarttır.

Bu çalışmada OCT ve HRT ile yapılan takipte ilaç kullanan hasta grubu ile kontrol grubu arasında bir fark ortaya konulmamıştır. Ancak bu sonuç, OCT veya HRT nin klorokin takibinde yetersiz olduğunu göstermemektedir. Zira ancak uzun süreli, çok sayıda hastayı içeren ve daha çok testi kapsayan çalışmalar hangi testin ve/veya test kombinasyonunun hangi sıklıkta yapılmasının daha yol gösterici olacağını ortaya koyabilecektir.

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. Mantyjarvi 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* 2002; 37: 325- 328.
11. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, et al. 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. Bernstein HN. Ocular safety of hydroxychloroquine. *Ann Ophthalmol* 1991; 23: 292-296
14. Falcone PM, Paolini L, Lou PL. Hydroxychloroquine toxicity despite normal dose therapy. *Ann Ophthalmol* 1993; 25: 385-388.

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. Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Miller NR, Sommer A. Intraobserver and intraobserver agreement in measurement of optic disc characteristics. *Ophthalmology* 1988; 95: 350- 356.

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. Serra Karaçorlu, Optical koherans tomografi (OCT). *Ret-Vit* 1999; 8: 97-103.
32. Oral D, Atmaca LS. Optik Koherans Tomografi. *T Klin Oftalmoloji* 2001;10: 34-40.
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. Cox NH, Paterson WD. Ocular toxicity of antimalarials in dermatology: a survey of current practice. *Br J Ophthalmol* 1994; 131: 878-882.
35. İzgi B, Manav G, Urgancıoğlu M. Klorokin retinopatisi ve erken tanısında bilgisayarlı görme alanının yeri. *T.Oft. Gaz.* 1993;23: 122-125.
36. Easterbrook M. Current concepts in monitoring patients on antimalarials. *Aust NZ Ophthalmol.* 1998; 26: 101-103.
37. Easterbrook M. Long-term course of antimalarial maculopathy after cessation of treatment. *Can J Ophthalmol* 1992; 27(5): 237-239.
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. 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.
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. Kellner U, Kraus H, Foerster MH. Multifocal ERG in chloroquine retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238: 94-97.
42. Maturi RK, Yu M, Weleber RG. Multifocal electroretinographic evaluation of long-term 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. 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.
45. Tzekov RT, Serrato A, Marmor MF. ERG findings in patients using hydroxychloroquine. *Doc Ophthalmol* 2004 108: 87-97.
46. Moschos MN, Moschos MM, Apostolopoulos M, et al. Assessing hydroxychloroquine toxicity by the multifocal ERG. *Doc Ophthalmol* 2004;108: 47-53.
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. So SC, Hedges TR, Schuman JS, et al. Evaluation of hydroxychloroquine retinopathy with multifocal electroretinography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2003;34: 251-258.
49. Bonanomi MT, Dantas NC, Medeiros FA. Retinal nerve layer thickness measurement in patients using chloroquine. *Clin Exp Ophthalmol* 2006; 34:130-136.
50. 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.
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 ultrahigh-resolution 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-high-resolution optical coherence tomography findings in hydroxychloroquine retinopathy *Arch Ophthalmol* 2007;125:775 -780.

55. Mahon GJ, Anderson HR, Gardiner TA, et al. Chloroquine causes lysosomal dysfunction in neural retina and RPE: implications for retinopathy. *Curr Eye Res* 28: 277–284.
56. Rosenthal AR, Kolb H, Bergsma D, et al. Chloroquine retinopathy in the rhesus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 17: 1158–1175.
57. Bernstein HN, Ginsberg J. The pathology of chloroquine retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1964;71: 238–245.

CALIŐMA GRUBU

No	Ad-soyad	Protokol
1	Ő.Ç.	513310
2	H.D.	129526
3	A.S.	772762
4	N.P.	1149206
5	A.Ç.	1158067
6	H.P.	888528
7	V.K.	315018,0
8	R.S.	1227540
9	F.A.	240480
10	A.A.	664513
11	A.U.	356173
12	Ç.Ő.	1142407
13	H.G.	105161
14	E.Ő.	111089
15	S.P.	492136
16	S.İ.	336237
17	M.Ő.	179161
18	H.K.	101106
19	S.K.	1197485
20	Ő.G.	1069651
21	H.Y.	1133591
22	G.B.	326113
23	Ő.A.	743592
24	G.M.	898153
25	N.İ.	25105107
26	Z.B.	64542
27	C.Ő.	1197528
28	Z.D.	1200453
29	G.K.	202941
30	A.A.	648100
31	V.Ö.	1124984
32	S.M.	1059012
33	M.K.	1017187
34	Ő.G.	390590
35	F.K.	154586,0
36	F.A.	1164857
37	A.S.	45467
38	F.K.	245153
39	F.Z.	788968
40	H.B.	928539
41	N.S	598375
42	N.Ö	1058072
43	H.K.	1026958
44	Ő.A	1161504
45	S.M.	320196
46	A.S.	897958