



T.C.

**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HİDROKSİKLOROKİNİN
SÜRE VE DOZA BAĞLI OLARAK
RETİNA
ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ertuğrul DEMİR

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HİDROKSİKLOROKİNİN
SÜRE VE DOZA BAĞLI OLARAK
RETİNA
ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ertuğrul DEMİR

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Oğuzhan SAYGILI

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZİN ADI
“HİDROKSİKLOROKİNİN SÜRE VE DOZA BAĞLI OLARAK RETİNA ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI”

DR.ERTUĞRUL DEMİR

09.09.2019

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof.Dr. Yusuf Zeki ÇELEN

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof.Dr.Kıvanç GÜNGÖR
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Prof.Dr.Oğuzhan SAYGILI
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof.Dr.Necdet A.BEKİR
2. Prof.Dr.Oğuzhan SAYGILI
3. Dr.Öğr.Üyesi Sait Coşkun ÖZCAN (Mustafa Kemal Üniv.Tıp.Fak.Göz Hast.ABD.)

ÖNSÖZ

Gaziantep Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bizden esirgemeyen, hoşgörüsü ve yardımlarıyla her konuda bizlere yol gösteren, eğitimimde büyük katkısı olan değerli hocam, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı, Sayın Prof. Dr. Kıvanç GÜNGÖR'e,

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında ve bu çalışmanın gerçekleşmesinde büyük emeği geçen tez danışmanım Prof.Dr. Oğuzhan SAYGILI'ya,

Eğitimime olan katkıları ve her konuda desteğini esirgemeyen başta Prof. Dr. A. Necdet Bekir olmak üzere, Doç. Dr. Şeyhmus ARI, Doç. Dr. Alper METE, Dr. Öğr. Üyesi Sabit KİMYON, Dr. Öğr. Üyesi Necip KARA'ya, Gaziantep Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği ekibine, bu süre içinde desteğini esirgemeyen tüm mesai arkadaşlarıma ve aileme tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Ertuğrul DEMİR

Gaziantep, Eylül 2019

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
KISALTMALAR.....	vii
TABLO VE GRAFİK LİSTESİ.....	viii
RESİM VE ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
Tanım	3
Retina Anatomisi	4
İnternal limitan membran (İLM)	5
Sinir lifi tabakası	6
Ganglion hücre tabakası.....	6
İç pleksiform tabaka	7
İç nükleer tabaka.....	7
Dış pleksiform tabaka	7
Dış nükleer tabaka	8
Dış limitan membran	8
Fotoreseptör tabaka	8
Retina pigment epiteli.....	9
Nöroglia.....	10
RETİNANIN TOPOGRAFİK ANATOMİSİ.....	11
Maküla	11
Ekvator ve Çevresi	14
KOROİD ANATOMİSİ	15
Koroid	15
Anatomi.....	15
Histoloji	17
Fonksiyonları.....	19

OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ (OKT).....	19
OKT'nin Çalışma Prensipleri.....	20
KLOROKİN/HİDROKSİKLOROKİN MAKÜLOPATİSİ	23
Hidroksiklorokin.....	23
Patogenez	25
Makülopati İnsidansı	26
Risk Faktörleri	26
Semptomlar.....	28
Klinik bulgular ve evreler	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
Çalışma Dizaynı Ve Gruplar	31
OKT ile santral fovea kalınlığı (SFK) ölçümü	33
İstatistiksel Analiz.....	34
4. BULGULAR	35
Demografik Sonuçlar.....	35
Çalışma ve Kontrol Grubu Yaş Ortalaması ve Cinsiyet Dağılımı	36
Primer Hastalıklarına göre Hasta Dağılımı.....	37
Grupların İlaç Kullanım Dozu Ve Kullanım Süresi	39
RİSK GRUPLARINA GÖRE HASTA DAĞILIMLARI.....	41
Kilo	41
Yaş	43
Günlük İlaç Kullanım Dozu	45
Kümülatif Doz	46
Kullanım Süresi.....	47
Genel Oküler Muayene Sonuçları	48
Santral Foveal Kalınlık(SFK) Ölçüm Sonuçları.....	48
Çalışma Ve Kontrol Grubunun SFK Ölçüm Sonuçları.....	48
Alt Grupların SFK Ölçüm Sonuçları	49
Risk Gruplarına Göre SFK Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması	50
Çalışma Ve Kontrol Grupları Arasında RNFL Değerlerinin Karşılaştırılması.....	54

5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	65
7. KAYNAKLAR.....	67



ÖZET

Hidroksiklorokin Süre Ve Doza Bağlı Olarak Retina Üzerine Etkisinin Araştırılması

Dr. Ertuğrul DEMİR

Tıpta Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Oğuzhan SAYGILI

Eylül – 2019

Amaç: Hidroksiklorokin kullanan hastalarda hidroksiklorokin retina üzerine etkilerinin değerlendirilmesi

Yöntem: Bu çalışma ocak 2018 ve ağustos 2019 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları polikliniğine kontrol amaçlı gelen ve tarafımıza konsulte edilen hastalarından oluşan retrospektif, klinik, interdisipliner tek merkezli bir çalışmadır. Aynı tarihlerde hastaneye kontrol amaçlı başvuran, sistemik ve oküler hastalığı bulunmayan gönüllüler kontrol grubu olarak seçilmiştir. İlaç 1 yıldan az kullananlar; grup 1, 1 yıl ve 5 yıl arasında kullananlar; grup 2, 5 yıl ve üzerinde kullananlar grup 3 ve kontrol grubu; grup 4 olarak alt gruplara ayrıldı. Tüm hastalara tam oftalmolojik muayene ve spektral domain optik koherens tomografi (SD-OCT) ile santral fovea kalınlığı (SFK) ölçümü yapılmıştır.

Bulgular: Çalışma grubunda 30 hasta, kontrol grubunda 30 hasta olmak üzere 60 hastanın 60 gözü değerlendirildi. Hem çalışma ve kontrol grubunda hem de alt gruplarda gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda yaş, kilo, günlük ilaç kullanım dozu, kullanım süresi ve kümülatif ilaç kullanım dozuna bağlı olarak oluşturulan risk grupları arasında Santral Foveal Kalınlık(SFK) değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Sonuç: Hidroksiklorokin kullanan hastalarda hidroksiklorokin retinopatisini saptamak için santral foveal kalınlık ölçümü tek başına yeterli değildir.

Anahtar kelimeler: Hidroksiklorokin, Klorokin, Retinopati, Santral Foveal Kalınlık, Risk Faktörleri, Romatoid Artrit, Sistemik Lupus Eritematozus, Sjögren Sendromu

ABSTRACT

Investigation of the Effect of Hydroxychloroquine on Retina in Terms of Duration and Dose

Dr. Ertuğrul DEMİR, Resident Thesis, Department of Ophthalmology

Supervisor: Prof. Dr. Oğuzhan SAYGILI

September-2019

Purpose: Evaluation of the effects of hydroxychloroquine on retina of patients with hydroxychloroquine medication.

Methods: This is a retrospective, clinical, interdisciplinary, single-center study of patients consulted and admitted to the Ophthalmology Clinic of Gaziantep University Medical Faculty between January 2018 and August 2019 for control purposes. In the same period of time, volunteers who were referred to the hospital for control and who did not have any systemic diseases were selected as the control group. Those who use the drug less than 1 year later; group 1, Between 1 year and 5 year users; group 2, 5 year and more users; group 3 and control group; group 4 was subdivided into subgroups. All patients underwent detailed ophthalmologic examination and measurement of central foveal thickness (CFT) using spectral domain optic coherence tomography (SD-OCT).

Results: As a combination of study and control groups of the patients, 60 eyes which belong to 60 patients in total are analyzed in this thesis. Pairwise comparisons between groups in both study and control groups and subgroups; Central Foveal Thickness (CFT) values were not significantly different between the risk groups based on age, weight, daily drug use dose, duration of use and cumulative drug use dose. ($p > 0.05$).

Conclusion: Central foveal thickness alone is not sufficient to detect hydroxychloroquine retinopathy in patients with hydroxychloroquine medication.

Key Words: Hydroxychloroquine, Chloroquine, Retinopathy, Central Foveal Thickness, Risk Factors, Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus, Sjogren's Syndrome

KISALTMALAR

SLE: Sistemik Lupus Eritematozis

RA: Romatoid Artrit

RPE: Retina Pigment Epiteli

OKT: Optik Koherens Tomografi

İLM: İnternal Limitan Membran

SFK: Santral Foveal Kalınlık

SD-OKT: Spektral Domain-Optik Koherens Tomografi

GK: Görme Keskinliği

SPSS: Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı(*Statistical Program for Social Sciences*)

DEİGK: Düzeltilmiş En İyi Görme Keskinliği

AAO: Amerikan Oftalmoloji Akademisi

GİB: Göz İçi Basıncı

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

Tablo 1 Oluşturdukları retinal hasarın tipine göre toksik ilaçlar	3
Tablo 2 Hidroksiklorokin tedavi endikasyonları[63]	24
Tablo 3 Makülopati gelişmesinde düşük ve yüksek risk kriterleri	27
Tablo 4 Çalışma Ve Kontrol Grubunun Yaş Ortalaması ve Cinsiyet Dağılımı	36
Tablo 5 Çalışma Grubunun Yaş Ortalaması	36
Tablo 6 Hastalık Gruplarına Göre Hidroksiklorokin Kullanım Süresi Ve Dozları	38
Tablo 7 İlaç Kullanım Dozu Ve Kullanım Süresi	40
Tablo 8 Hastaların Ortalama Kilo Değerleri	42
Tablo 9 Çalışma ve Kontrol Grubunun DEİGK ve GİB Değerleri	48
Tablo 10 Çalışma ve Kontrol Grubu SFK Değerleri	49
Tablo 11 Alt Grupların SFK Ölçüm Sonuçları	50
Tablo 12 Kilo Risk Grubuna Göre SFK Değerleri	51
Tablo 13 Yaş Risk Grubuna Göre SFK Değerleri	51
Tablo 14 Gerçek Kiloya Göre Günlük İlaç Kullanım Dozuna Göre SFK Değerleri	52
Tablo 15 İdeal Kiloya Göre Günlük İlaç Kullanım Dozuna Göre SFK Değerleri	52
Tablo 16 Kümülatif Doza Göre SFK Değerleri	53
Tablo 17 İlaç Kullanma Sürelerine Göre SFK Değerleri	53
Tablo 18 Çalışma ve Kontrol Grupları arasında elde edilen Süperior RNFL değerlerinin karşılaştırılması	54
Tablo 19 Çalışma ve Kontrol Grupları arasında elde edilen Nazal RNFL değerlerinin karşılaştırılması	55
Tablo 20 Çalışma ve Kontrol Grupları arasında elde edilen Temporal RNFL değerlerinin karşılaştırılması	55
Tablo 21 Çalışma ve Kontrol Grupları arasında elde edilen Temporal RNFL değerlerinin karşılaştırılması	55
 Grafik 1 Grupların dağılımı	35
Grafik 2 Primer Hastalıklarına göre Hasta Dağılımı	37
Grafik 3 Kullanım Süresi Ve Kümülatif Doz İlişkisi	40
Grafik 4 Beden Kitle İndeksine Göre Hastaların Dağılımı	42
Grafik 5 Alt Gruplara Göre Beden Kitle İndeksi Dağılımı	43
Grafik 6 Yaş Risk Grubu	44
Grafik 7 Alt Gruplara Göre Yaş Risk Grubu Dağılımı	44
Grafik 8 Gerçek Kiloya Göre Günlük Doz Risk Grupları	45
Grafik 9 İdeal Kiloya Göre Günlük Doz Risk Grupları	46
Grafik 10 Kümülatif Doza Göre Risk Grupları	46
Grafik 11 Alt Gruplara Göre Kümülatif Doz Risk Grupları	47
Grafik 12 Kullanım Süresi Risk Grubu	47
Grafik 13 Çalışma ve Kontrol Grubu SFK Değerleri	49
Grafik 14 Alt Grupların SFK Ölçüm Sonuçları	50
Grafik 15 Hidroksiklorokin Kullanma Süresi ve SFK İlişkisi	54

RESİM VE ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 Retinanın Histolojik Yapısı.....	5
Şekil 2 Retina Sinir Liflerinin Optik Sinire Girişleri	6
Şekil 3 Retina pigment epiteli.....	10
Şekil 4 Foveanın yapısı.....	12
Şekil 5 Foveolanın Histolojik Kesiti.....	13
Şekil 6 Sol gözün arka kutup topografik anatomisi. (A) 1. Foveola 2. Fovea 3. Parafovea 4. Perifovea (B) Fovea'nın transvers kesitinin fundus fotoğrafı ile uyumlu retina alanının histolojik görünümü.....	14
Şekil 7 OKT yöntemi ile çekilmiş makula görüntüsü.....	20
Şekil 8 OKT çalışma prensibi.....	22
Şekil 9 Hidroksiklorokinin moleküler yapısı	23
Şekil 10 A- Makülopati öncesi B- Yerleşmiş Makülopati.....	29
Şekil 11 Hedef tahtası makülopati evresi. A- Fundus fotoğrafı B- Fundus Flöresein anjiyografisi	29
Şekil 12 C- Hedef Tahtası Makülopati D- Ağır makülopati.....	30
Şekil 13 E- Terminal Makülopati	30
Şekil 14 Heidelberg OKT Cihazı.....	33
Şekil 15 Çalışmaya Dahil Edilen Hastalardan Birine Ait SFK Ölçümü.....	34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Klorokin ve hidroksiklorokin malarya tedavisinde kullanılan antimalaryal ilaç grubunda yer alan ilaçlar iken antiinflamatuvar ve immunmodölatör etkileri keşfedilmiştir. Bu keşfin ardından diğer immünmodölatör ilaçlara göre daha az yan etkiye sahip olduğundan ve daha iyi tolere edildiği için özellikle 1950’lerden itibaren Romatoid artrit (RA), Sistemik lupus eritematozis (SLE), Sjögren sendromu ve diğer otoimmün hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar[1]. Bu ajanlar yavaş salınımlı antiromatizmal ilaçlar grubuna dahil edilirler (Slow Acting Antirheumatical Drugs: SAARDs).

Malarya tedavisinde klorokin ve hidroksiklorokin ile daha kısa süre tedavi süreleri mevcut iken RA, SLE ve sjögren tedavisinde daha uzun süre ve yüksek dozda tedavi gerekmektedir. Bu nedenle klorokin ve hidroksiklorokin ilaçlarının bu otoimmün hastalıklarının tedavisinde kullanılmaya başlanmasından sonra oküler toksisitesi olduğu anlaşılmıştır. Klorokin toksisitesi ilk olarak 1959 yılında bildirilirken[2], hidroksiklorokin toksisitesi 1967 yılında bildirilmiştir[3]. Klorokinin yan etki profili hidroksiklorokine göre daha geniş olduğundan zamanla klorokin yerini hidroksiklorokine bırakmış olup günümüzde bu hastalıkların tedavisinde hidroksiklorokin kullanılmaktadır[4]. Bu iki ilacın makula üzerinde oluşturduğu toksik retinopati aynı yapıdadır.

Hidroksiklorokin melanotropik bir ajan olup melanin pigmentinin bulunduğu dokularda birikmektedir[5]. Göz içerisinde İris ve siliyer cisim üzerinde birikmekle birlikte oküler toksisiteden asıl sorumlu olan neden ilacın Retina Pigment Epiteli(RPE) içerisinde birikmesidir. Yapılan çalışmalarda hidroksiklorokinin gangliyon hücre tabakasında ve perifoveal alanda fotoreseptör hücre harabiyeti yaptığı gösterilmiştir[6]

fakat sonrasında yapılan çalışmalarda RPE lizozomal fonksiyonun bozulması ile birlikte RPE içerisinde lipofuskin birikmesiyle toksisitenin başladığı gösterilmiştir[7-9].

Toksisite gelişen bazı hastalar asemptomatik olabilir veya semptom bulunan hastalarda oftalmolojik muayenede herhangi bir patoloji saptanmayabilir[10]. Bu nedenle hidroksiklorokin kullanan hastalarda düzenli takip yapılması özellikle önemlidir. Retina üzerinde gelişen ilk değişiklikler maküler alanda granüler pigmentasyon ve fovea reflesinin kaybıdır. Bu evrenin ardından genellikle oval bir depigmentasyon bandının bir pigmentasyon halkası ile çevrelenmesi ile oluşan “öküz gözü makülopati” görünümü gelişir. Erken evre değişiklikler ilacın kesilmesi ile kaybolabilirken, daha ileri evredeki değişiklikler ilaç kesilse bile geri dönüşümsüz olabilir ve ilerlemeye devam edebilir[11]. Retina üzerine toksik etkisi olan antimalaryal ilaçların retinadaki olumsuz fonksiyonel etkilerinin saptanması önemlidir. Bu nedenle bu hastalarda ilaç kullanımının geri dönüşümsüz bulgusu olan öküz gözü makülopati ortaya çıkmadan erken toksik dönemde hastalar tespit edilerek ilaç alımı sonlandırılmalıdır. Erken dönemde ilaç kesildiği takdirde oküler toksisite geri dönüşümlü olmaktadır[12]. Bu nedenle ilaç kullanımı sırasında hastaların düzenli olarak göz hekimlerince değerlendirilmesi ve takip için gerekli tetkiklerin yapılması gerekmektedir.[13-16]

Hidroksiklorokin ilaç kullanımına bağlı erken retina toksisitenin tespit edilmesinde birçok yöntem tanımlanmıştır. Son yıllarda bu hastaların takibinde rutin oftalmolojik muayenenin yanında fundus otoflöresans, optik koherens tomografi (OKT), mikroperimetri ve elektrofizyolojik testler de sıkça kullanılmaya başlanmıştır[17].

Biz bu çalışmamızda kliniğimize rutin göz muayenesi için başvuran ve tarafımıza konsulte edilen hidroksiklorokin kullanan, otoimmün hastalığı dışında sistemik ek hastalığı olmayan hastaları çalışmaya dahil ettik. Hidroksiklorokin kullanan hastalarda OKT görüntüleme yöntemi ile hidroksiklorokin doza ve süreye bağlı olarak makula üzerine etkilerini değerlendirerek toksisitenin erken evre bulgularını tespit etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Tanım

Belirli ilaçlar retina üzerine toksik etki göstererek toksik retinopati oluşturabilmektedir. Toksik retinopatiler, günümüzde ilaç kullanım sıklığının artmasıyla birlikte sıklıkla görünür duruma gelmiştir. Birtakım bilinmeyen maküler pigmenter bozuklukları ve kristal depolanması görüldüğü zaman toksik retinopati olarak değerlendirilir. Toksik retinopatinin erken dönemde tespit edilebilmesi, hastayı zehirli ajanlara maruz kalmaktan kurtarır. Toksik ilaçlar, oluşturdukları retinal hasarın tipine göre Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1 Oluşturdukları retinal hasarın tipine göre toksik ilaçlar

Retina ve retina pigment epiteli hasarı yapanlar	Vasküler hasar yapanlar
Klorokin Hidroksiklorokin Kinin sülfat Fenotiyazinler Klofazimin Deferoksamin Kortikosteroidler Sisplatin ve karmustin	Kinin sülfat Sisplatin ve karmustin Talk Oral kontraseptifler Aminoglikozidler İnterferon Ergot alkaloidler Fenilpropolamin
Kistoid maküla ödemi yapanlar	Üveit yapanlar
Epinefrin Nikotinik asit Latanoprost	Rifabutin Sidofovir

Retina katlantıları (foldlar) oluşturanlar	Kristalin retinopatiye yol açanlar
Sülfanomidler Asetozolamid Etoksizolamid Hidroksiklorotiazid Metronidazol Triamteren	Tamoksifen Kantaksantin Metoksifluran Talk Nitrofrantoin
Diğer çeşitli bozukluklara yol açanlar	
Digoksin Metanol	

Retina Anatomisi

Retina optik vezikülün dış ve iç tabakalarından farklılaşan, nöral ektoderm kaynaklı bir yapıdır. Dış çevreden gelen görüntüler retina üzerine düşmekte ve ardından sinirsel uyarılara dönüştürülerek optik sinir vasıtasıyla beyne iletilmektedir. Optik sinirden ora serrataya kadar uzanım gösteren iç transvers uzunluğu 22mm olan ve birçok hücre tabakasından oluşan şeffaf bir dokudur. Retina iç yüzeyi vitreus korteksi ve dış yüzeyi RPE'ne ait olan Bruch membranı ile temastadır[18]. Retina ile RPE optik disk ve ora serratada sıkı yapışıklık gösterir, diğer bölgelerde bu yapışıklık zayıftır. Duyusal retina ora serratadan sonra siliyer cismin pigmentsiz hücre tabakası, RPE ise siliyer cismin pigmentli hücre tabakası olarak devam eder. Retina periferde ince olup arka pole doğru kalınlaşır. Optik disk kenarında ortalama 0.56 mm, ora serratada 0,1 mm kalınlığındadır. Retinanın en ince olduğu yer santral foveadır.

Retina histolojik olarak içten (vitreustan) dışa (koroid tarafına) doğru on farklı katmandan oluşmaktadır.

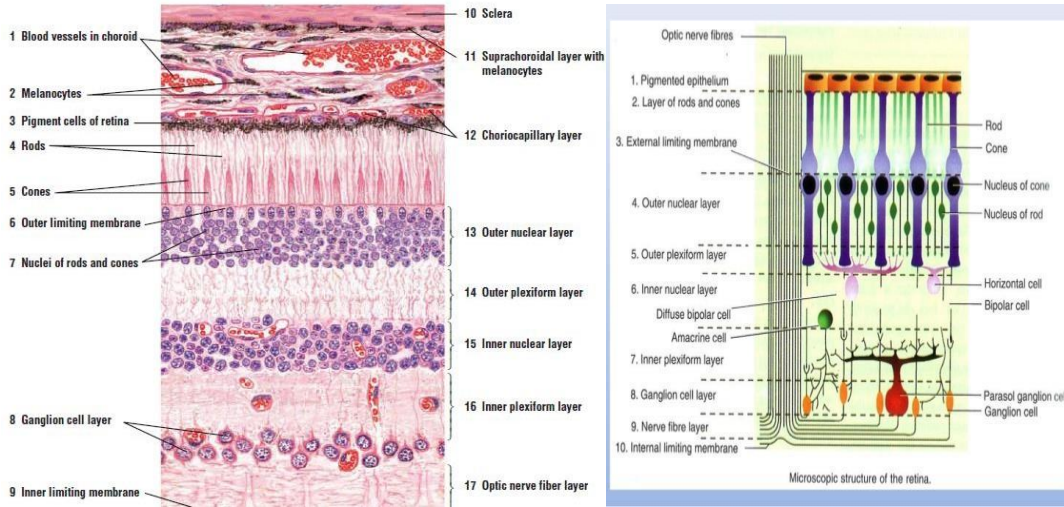
- 1-İnternal limitan membran (İLM)
- 2-Sinir lifi tabakası
- 3-Ganglion hücre tabakası
- 4-İç pleksiform tabaka

5-İç nükleer tabaka (bipolar, amakrin ve horizontal hücre nükleusları)

6-Dış pleksiform tabaka

7-Dış nükleer tabaka (fotoreseptörlerin çekirdekleri) 8-Dış limitan membran

9-Fotoreseptörler (rod ve kon iç ve dış segmentleri) 10-Retina pigment epiteli



Şekil 1 Retinanın Histolojik Yapısı

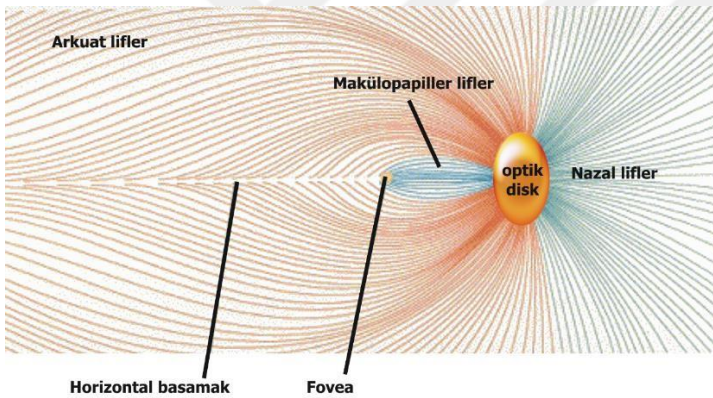
İnternal limitan membran (İLM)

Duyusal retinanın vitreus korteksi ile komşu olan kısmıdır. Bu katman retina'dan koroid'e sıvı alışverişini sağlar[19]. İnternal limitan membran gerçek bir bazal membran olup, içten dışa lamina rara interna, lamina densa ve lamina rara eksterna olmak üzere 3 katmandan oluşmuştur[20]. İçeriğinde tip I ve IV kollagen, laminin ve fibronektin bulunan İLM, vitreal yüzeydeki tanjansiyel uzanan vitreal korteksin tip II kollagen demetleriyle komşudur. Retinal yüzey ise retinanın ana glial hücresi olan Müller hücrelerinin ayaksı çıkıntılarından oluşmaktadır. Optik disk kenarında astorglial hücrelerin bazal laminası olarak 50 nm kalınlıkla devam eder ve Elschnig membranı olarak adlandırılır. ILM' nin kalınlığı ora serrata yakınlarında vitreus bazında 50 nm, ekvatorunda 300nm, arka kutupta 900 nm ve foveada yaklaşık 15 nm kadardır. İLM ile müller hücrelerinin sitoplazması arasında foveada, vitre bazında ve ekvatorunda sıkı bağlantı bölgeleri vardır[21]. Bu sıkı bağlantılara bağlı oluşan tanjansiyel kuvvetler maküler yüzey hastalıklarının gelişiminde rol oynayabilmektedir. İLM yaşla birlikte

kalınlaşmaktadır. Buna vitreus traksiyonunun uyarıcı etkide bulunduğu düşünülmektedir.

Sinir lifi tabakası

Ganglion hücre aksonlarının müller ve astroglial hücrelerce birbirlerinden ayrılmış şekilde demetler halinde organize olmasıyla oluşan bir tabakadır. Kalınlığı optik disk kenarında 20-30 μm olan sinir lifi tabakası periferik gittikçe incelmektedir. Ganglion hücre tabakasının aksonları optik sinirin lamina kribrozından geçene kadar miyelinsizdirler. Bu yüzden intraretinal kısmın akson çapları optik sinir içindekilere göre daha küçüktür. Fovea santralisten çıkan lifler doğrudan mediale uzanarak optik sinire katılır; temporaldeki lifler ise bu liflerin alt ve üst kısmından geçerek radyal tarzda optik sinire katılır. Santral retinal arter ve ven ana dalları bu tabakada yer alır. Makuladan çıkıp optik diske uzanan liflerin toplamına ise “papillomaküler band” adı verilir.



Şekil 2 Retina Sinir Liflerinin Optik Sinire Girişleri

Ganglion hücre tabakası

Ganglion hücrelerinin hücre gövdelerinden oluşan bir tabakadır. Maküler bölgede bir reseptör hücreye bir ganglion hücresi düşmekte iken tüm retinada 130 reseptöre 1 ganglion hücresi düşmektedir. Tüm retinal yüzeyde bu tabakada yaklaşık 1.5 milyon hücre olduğu tahmin edilmektedir. Gangliyon hücreleri; dendritleri bipolar ve amakrin hücrelerle sinaps yapan multipolar hücrelerdir. Area centralis dışında tek sıralı olan gangliyon hücre tabakası area sentraliste çok katlı bir hal almakta ve parafoveal

alanda iyice kalınlaşıp yaklaşık on sıralı olmaktadır. Bu tabaka foveolada bulunmaz.

İç pleksiform tabaka

Gangliyon hücrelerinin dendritleri ile amakrin ve bipolar hücrelerinin aksonlarının sinapslarından oluşur. Bu tabaka foveolada bulunmaz. İç pleksiform tabaka beş farklı stratum (Lat.: örtü, yatak.) 'dan oluşmaktadır. Bu stratum'lar dıştan içe doğru S1,S2,S3,S4 ve S5 olarak sınıflandırılırlar. Işık varlığında elektriksel aktivite üreten 'On' hücrelerinden veri alan gangliyon hücrelerinin sinaptik bağlantıları iç stratumlarda (S3, S4 ve S5) yani sublamina b'de bulunurken, 'Off' hücrelerin bağlantıları S1 ve S2'de yani sublamina a'dadır[22]

İç nükleer tabaka

Bu katmanda çeşitli hücrelerin çekirdekleri ve hücre gövdeleri bulunmaktadır. Dıştan içe sırasıyla horizontal hücreler, bipolar hücreler, interpleksiform hücreler, Müller hücreleri ve en içte amakrin hücreler bulunmaktadır. Bipolar hücreler fotoreseptör hücreleri olan rod ve koni hücrelerinden gelen uyarıları ganglion hücrelerine iletir. Horizontal (yatay) hücreler fotoreseptör-bipolar sinaptik bağlantılarında ışık stimulusunun iletiminde rol oynar. Amakrin hücreler dendritleriyle çok sayıda hücre ile bağlantı kurup aldıkları impulsları gangliyon hücrelerine aktarırlar. İnterpleksiform hücreler amakrin hücrelerle beraber yerleşimlidirler. Amakrin hücreler ve bipolar hücrelerin sinaptik bağlantılarına uzanan çıkıntıları olan sentrifugal şekilli hücrelerdir[23]. Müller hücreleri dış limitan membran ve İLM arasında ki tüm boşlukları doldurarak retinanın destek ve beslenmesinde rol oynarlar.

Dış pleksiform tabaka

Burada rod ve konların terminal uçları horizontal ve bipolar hücrelerin dendritleriyle sinapslar yaparlar. Rod ve konların terminal uçları yapı itibariyle birbirlerinden farklı olduğundan, rod sonlanmalarına oval yapıları nedeniyle 'sferül' , kon sonlanmalarına ise geniş ve ayaksız uzanımlar şeklinde olduklarından 'pedikül' denir.

Rodların ve konların aksonları foveadan ayrılırken daha uzun ve oblik olurlar. Bu yüzden maküla bölgesinde daha kalındır ve daha fazla lif içerir. Maküladaki dış pleksiform tabakaya ‘Henle tabakası’ adı verilir. Henle tabakası eksuda ve maküla ödemi , kanama, maküla deliği, foveoskizis gibi patolojilerde retina içi kistleşme ya da ayrışma oluşumu için en uygun tabakadır.

Dış nükleer tabaka

Bu tabakada rod ve kon hücrelerinin gövde ve nukleusları bulunmaktadır ve retina genelinde 5 katlı olup, en dıştaki tek kat konların nukleuslarından, içteki 4 kat ise rod nukleuslarından oluşur. Ancak parafoveal bölgede konların nukleusların bu katmana katılımının artmasıyla dış nükleer tabaka yaklaşık 10 katlı bir katmana dönüşür.

Dış limitan membran

Birbirine komşu fotoreseptörlerin iç ve dış segmentlerinin arasından geçer. Fotoreseptörlerin iç segmentleriyle müller hücrelerinin dış uzantılarının aralarındaki bağdan oluşmuştur. Gerçek bir zar değildir. Fotoreseptör tabakayı dış nükleer tabakadan ayırır[24].

Fotoreseptör tabaka

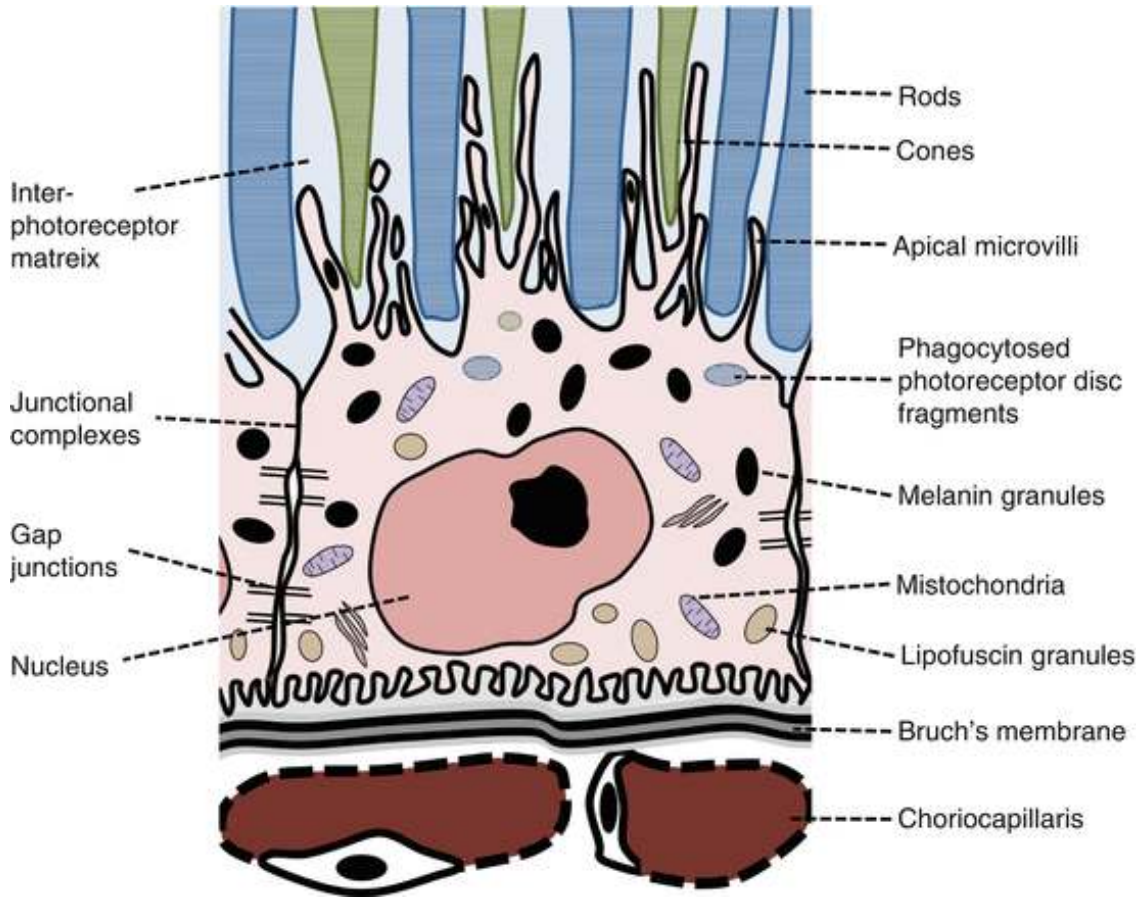
Fotoreseptör tabaka içerisinde rod ve kon olmak üzere iki tip fotoreseptör bulunmaktadır. Fotoreseptörlerin dış ve iç segmentlerinin bulunduğu tabakadır. Rod ve konlar ışığı nöronal sinyallere dönüştürürler[24]. Tüm retinada yaklaşık 7 milyon koni ve 130 milyon rod (basil) bulunmaktadır[25]. Dış segment fotosensitivitenin iç segment metabolik faaliyetlerin merkezidir.

Rodlar ince ve uzun hücrelerdir. Tek bir fotona bile cevap veren, yüksek hassasiyete sahip nokturnal reseptörlerdir. Rod hücreleri alacakaranlıkta renkleri, grinin tonları olarak görmemizi sağlar. Renklere karşı duyarlı değildirler. Gün ışığında görmeye katkı sağlamazlar.

Koni hücreleride ince ve uzundurlar. Yapıları hemen hemen rodrlara benzer fakat dış kısımları koni şeklindedir. Tüm retinada toplam 4.6 milyon kona karşın 92 milyon rod olduğu düşünülmektedir[26]. Konlar 3 farklı alt gruba ayrılırlar; 564 nm (kırmızı) ışığa duyarlı pigment içeren L konlar, 533 nm (yeşil) dalga boyuna duyarlı M konlar ve 437 9 nm (mavi) dalga boyuna duyarlı S konlar. Rodlara göre ışığa 100 kat daha az hassasiyetleri bulunmaktadır. Bu yüzden yüksek ışık yoğunluğuna kolay adapte olup parlak ışıktaki görmeden (fotopik görme) sorumludurlar. Koni hücreleri foveada yoğunlaşmıştır. Gündüz ışığında ve renkli görmeyi sağlayan diurnal reseptörlerdir[27]. Foveolada sadece koniler vardır. Konilerin sayısında merkezden periferiye doğru hızlı bir azalma gözlenir. Dış pleksiform katta basiller sferül, konillerde pedikül denen özel sinaptik bir genişleme ile sonlanır.

Retina pigment epiteli

RPE Bruch zarı ile retina arasında bulunan,nöroektodermal kökenli, tek katlı, altıgen şekilli küboidal hücre tabakasıdır. RPE optik disk sınırından ora serrataya kadar uzanır ve siliyer cismin pigment epiteli ile devamlılık gösterir. Her bir RPE hücresinin apikal kısmındaki çıkıntılar fotoreseptör hücrelerinin dış kısımlarını sarar ve atılan dış segment parçalarını fagositoz yoluyla temizler. Retina genelinde ortalama olarak 45 fotoreseptöre 1 RPE hücresi düşmektedir[28]. Melanoprotein ve lipofuscin yapısındaki pigment granüllerini oluşturmaktadır[28]. Makülada hücreler çevre alanlardaki hücrelere göre daha uzun ve yoğundurlar. Komşu hücrelerin dış yüzeyleri yakın temastadır ve apikal kısma yakın olan sıkı bağlantı yapıları zonula okludens ve zonula adherensler ile birbirlerine bağlanmışlardır. Bu sıkı bağlantı bölgeleri dış retina kan-oküler bariyeri oluşturur. Travma, enflamasyon ve diğer uyaranlara maruz kalan RPE cevap olarak hızlı çoğalabilir, yer değiştirebilir, atrofiye ve metaplazik değişime uğrayabilir. RPE'nin görevleri arasında ışığı absorbe etmek, interfotoreseptör matriks içeriğini muhafaza etmek, rod ve kon hücrelerinin dış kısımlarının artıklarını fagosit etmek, retinal ve çoklu doymamış yağ asidi metabolizmasına katılmak, dış kan-göz bariyerini oluşturmak, oksijen difüzyonu, vitamin A metabolizması ve içeri ile dışarı materyallerin aktif transportu sayılabilir[28, 29].



Şekil 3 Retina pigment epiteli

Nöroglia

Müller hücreleri eksternal limitan membrandan internal limitan membrana doğru dikey olarak uzanan glial hücrelerdir. En büyük retinal hücredir ve diğer hücreler arasındaki sinapslar haricindeki tüm boşlukları doldururlar. Tüm diğer retinal hücreler Müller hücrelerinin oluşturduğu bu dolgu içinde adeta tüneller içindedir. Nükleusları iç nükleer katta yerleşmiştir. Bu hücrelerin iç ve dış retinaya ilerleyen uzantıları bal peteği görünümünde bir retinal çatı oluşturur ve en içte retinanın bazal membranı olan iç limitan membranda sonlanır. Edwards RB ve ark. tarafından da retinoik asit sentezi ile fotopigment sentezine katkıda bulundukları gösterilmiştir[30]. Retinanın iskelet desteğini sağlarlar.

Diğer nöral olmayan veya nöroglial retina hücreleri makroglialar (astrositler, oligodendroglialar ve schwann hücreleridir) ve mikrogliyalardır. Bu hücreler fiziksel destek sağlar, retina hücrelerinin yaralanmasına cevap verir, ekstraselüler boşlukta kimyasal ve iyonik karışımını düzenler, kan retina bariyerine katılır, optik sinirin myelinizasyonunu oluşturur, oluşum sırasında nöronal migrasyona rehberlik eder ve nöronlarla metabolitlerin değiş tokuşunu sağlarlar.

Astrositler tipik olarak yıldız şekillidir, sinir hücresi ve kan damarı çevresinde kümelenir. Retinal ve nöral zedelenmeye sekonder olarak yara iyileşmesini sağlamak için hipertrofiye ve ardından hiperplaziye uğrarlar, retinal skar formasyonu olan gliozisi oluştururlar. Hipoksiye çok duyarlı olan astrositler embriyogenesis sırasında damarsal yapıların önünde ilerleyerek hipoksiye cevaben salgıladıkları vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ile primitif optik diskten içeriye damarsal yapıların ilerlemesini sağlarlar[31]. Serbest radikallere karşı oksidatif stresle baş edebildiklerinden Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda yaşla beraber makular bölgede sayıca azalmaları etiyolojik bir sebep olarak düşünülmüştür.

Oligodendrositlerin fonksiyonları anlaşılamamıştır. Diğer yerlerdeki fonksiyonlarına benzemeyerek retinada normalde myelin üretmezler.

2.3 RETİNANIN TOPOGRAFIK ANATOMİSİ

Retina 3 bölümden oluşmaktadır. Maküla, ekvator ve ora serrata olmak üzere üç bölümde topografik olarak incelenebilir.

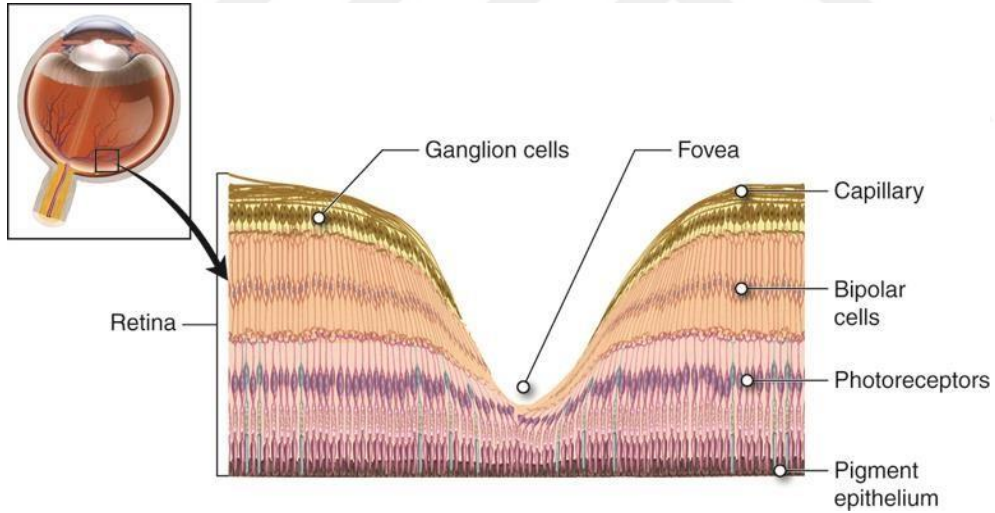
2.3.1 Maküla

İki veya daha fazla ganglion hücre tabakasından oluşan ve temporal damar yayları arasında dikey olarak yerleşmiş, 5.5-6 mm çapında ksantofil içeren retina bölgesidir[27]. Anatomistler tarafından retinanın ksantofil içeren kısımları makula lutea olarak tanımlanmıştır. Fovea, foveola, umbo, parafovea ve perifoveadan

oluşmaktadır[32].

2.3.1.1 Fovea

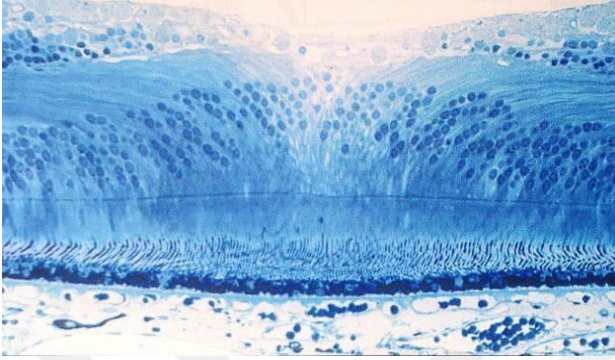
Yaklaşık 1.5 mm çapta, büyüklüğü optik sinir başı büyüklüğüne yakın, konkav, santral retinal çukurluktur. Optik sinir başının merkezinden yaklaşık 4 mm temporalde ve 0.8 mm aşağıda bulunur. Foveada 2. ve 3.nöronların yana itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir konkavite bulunmaktadır[33]. Foveada yaklaşık retina kalınlığı 0.25 mm'dir ki bu komşu arka kutup retinal kalınlığının yarısına tekabül etmektedir. İç nükleer tabaka iki sıra şeklinde azalır. Foveanın santral 0.57 mm çaplı bölgesi sadece konilerden oluşmaktadır[27]. Foveada sinir lifi tabakası, ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform tabaka yoktur[32]. Fovea kenarı biyomikroskopik olarak İLM'nin oluşturduğu halka şeklinde refle olarak gözlenir (Şekil 4).



Şekil 4 Foveanın yapısı

Foveola

350 mikron çaplı ve kalınlığı ortalama 150 mikron olan yalnız konilerin bulunduğu fovea çukurluğudur. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyindedir ve 250-600 mikron çapındaki avasküler zonu oluşturmaktadır[32].



Şekil 5 Foveolanın Histolojik Kesiti

Umbo

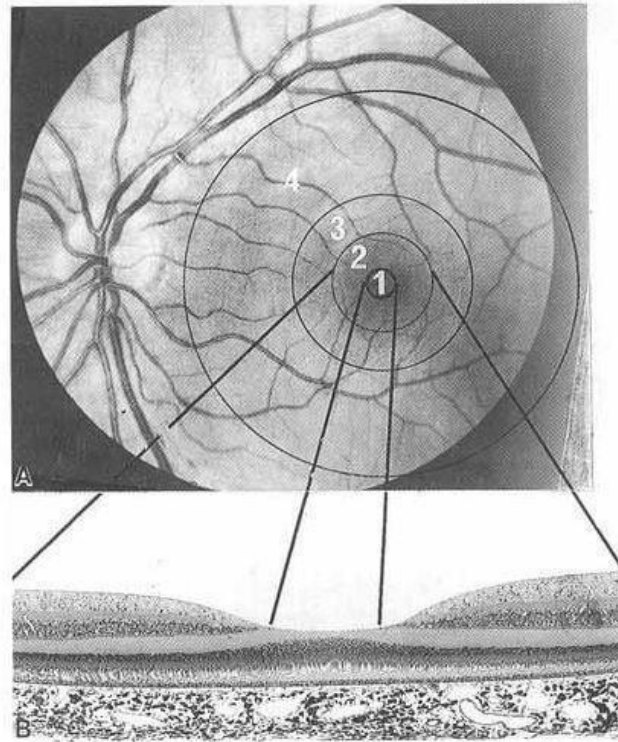
Foveola merkezine umbo denmektedir ve retinanın en ince yeridir. En keskin görmeyi bu bölge sağlamaktadır. Umbonun çapı 150-200 μm dir ve milimetrekarede 385.000 koni bulunmaktadır.

Parafovea

Foveayı çevreleyen 0.5 mm'lik annüler bir zon olan parafovea tüm retinada en kalabalık nöron topluluklarını içeren bölümdür. Gangliyon (7 katlı) ve iç nükleer (12 katlı) tabakanın en kalın olduğu yer bu zondur. Foveadan gelmekte olan Henle tabakası kalınlaşarak dış pleksiform tabakaya geçiş yapar. Yine parafovea zonu ile birlikte rod hücreleri belirmeye başlar ve parafoveanın optik diske komşu olan sınırında maksimum yoğunluğa ulaşırlar (170.000/mm²). Kon yoğunluğu ise azalmaya başlamıştır.

Perifovea

Parafoveanın da dışında geniş annüler bir zon olan perifovea, tüm özellikleriyle periferik retina ile klinik makula arasında geçiş bölgesi özellikleri göstermektedir. Perifoveanın iç sınırında gangliyon hücre tabakası 4 katlı iken, dış sınırında tüm periferik retinada olduğu üzere tek katlı hale dönüşür ve histolojik olarak perifoveanın dış sınırını oluşturur. Rod ve kon hücrelerinin sayısı ve dağılımı perifovea içerisinde periferik retinal özelliklere geçiş gösterir. Perifoveayla beraber klinik makula diye de adlandırılan area centralis toplam 5.5 mm çapında olup görme alanının 18.3°'lik bir kısmını kaplar.



Şekil 6 Sol gözün arka kutup topografik anatomisi. (A) 1. Foveola 2. Fovea 3. Parafovea 4. Perifovea (B) Fovea'nın transvers kesitinin fundus fotoğrafı ile uyumlu retina alanının histolojik görünümü.

Ekvator ve Çevresi

Ora serrata ve arka kutup arasında kalan retina bölümüdür. Burada karanlık adaptasyonunu sağlayan rodler ağırlıktadır. Koniler santral retinadakine göre daha kalındır. Ganglion hücreleride daha geniş ve tek sıra olarak bulunmaktadır.

2.3.2.1 Ora Serrata

Ora serrata ismi bu zonun dişli görünümü nedeniyle verilmiştir. Limbustan uzaklığı temporalde 7 mm nazalde ise 5 mm dir[34]. Retinanın ucu olup gören retina ile görme işlevi olmayan pars plananın birleşimidir[34]. Periferik retina ora serrataya yaklaştıkça inceliyor sonlanır ve pars plana non pigmentli epiteli ile devam eder. Ora serrata temporalde 2.1 mm, nazalde 0.7-0.8 mm genişliğindedir[27]. Ekvator ora serratanın 6-8 mm arkasındadır. Ora serrata ön ve arka vasküler sistemler arasında kaldığı için periferik retinal dejenerasyon bu bölgede sık görülür. Bu bölgede fotoreseptörler kusurlu ve kesitlerde sıklıkla kistik görünümündedir.

KOROİD ANATOMİSİ

Koroid

Koroid, kan damarları, melanositler, fibroblastlar, immünokompetan hücreler, ekstrasellüler sıvı ve elastik bağ dokudan meydana gelmiştir. Vücuttaki en yüksek vaskülarize dokulardan olan koroidin esas fonksiyonu dış retina tabakasını beslemektir. Bundan dolayı koroid-retina arasındaki oksijen akışındaki aksaklık yaşa bağlı makula dejenerasyonu ile sonuçlanır. Diğer yandan koroid tabakasının ısı dağılımı yaparak termoregülasyon, retinal pozisyon ayarlaması ile emetropizasyon, kan akışının vazomotor kontrolü ile intraoküler basınç düzenlenmesi ve büyüme faktörleri salınımı gibi başka görevleri bulunmuştur[35].

Anatomi

Koroid dokusu ince bir bağ dokusu ve melanositlerden meydana gelir. Histolojik olarak süngerimsi bir görünümde ve açıktan koyuya değişen kahverenkliktir[36]. Daha dış tabakadaki pigmente melanositlerin sayısı koroiddeki pigmentasyonun derecesini belirler. Açık renkli bireylerde koroiddeki pigmentasyon daha azdır. İç yüzü pürüzsüz ve kahverengi, dış yüzü ise pürüzlüdür. Dış yüzü suprakoroidal lamina (damarsız, elastik

liflerden oluşan ince bir zar) aracılığıyla sklerayla, iç yüzü ise retina pigment epiteliyle bağlantılıdır[37].

Koroid kalınlığı arka kutupta makülanın lokalizasyonu ile ilişkili olarak değişkenlik göstermektedir[38]. Koroid kalınlığı retina kalınlığının tersine fovea altında en kalın olup temporale doğru gidildikçe inceler, nazalde ise en incedir[39, 40].

Koroid yüksek vaskülariteye sahip olup vücutta kütle başına kan akımının en yüksek olduğu dokulardan birisidir[41]. Oküler kan akımının %85'ini alır ve koroid dolaşımı sadece koroid beslenmesini sağlamakla kalmayıp retinanın 2/3'lük dış kısmının beslenmesinide sağlamaktadır[35]

Koroidin vasküler anatomisine makroskopik açıdan bakacak olursak kanlanmasını internal karotid arterin durayı delerek kavernöz sinüse girdikten sonraki ilk büyük dalı olan oftalmik arterden alır. Daha sonra oftalmik arter büyük dalları olan santral retinal arter, arka siliyer arterler ve kas dallarına ayrılır. Arka siliyer arterler medial ve lateral olarak iki tanedir. Daha sonra arka siliyer arter iki uzun ve birçok kısa arka siliyer arter (yaklaşık 16-20) olarak dallara ayrılır. Kısa arka siliyer arterler peripapiller bölge ve submaküler bölgeden koroidin orta ve arka kısmını beslerken, uzun arka siliyer arterin rekürren dalları koroidin ön kısımlarını besler. Ön siliyer arterler rektus kaslarına eşlik ederek seyrederek ve siliyer cisme girerler. Öncelikle irisin majör vasküler halkasına katılan ön siliyer arterler, ardından geriye doğru 8 – 12 kadar dal vererek önde koryokapillarisin kanlanmasına katkı sağlarlar [42].

Kısa siliyer arterler optik sinir etrafından dairesel şekilde skleraya penetre olurlar. Arterler sklera içerisinde optik sinir etrafında anastamoz göstererek Zinn halkasını oluştururlar. Zinn halkasındaki arter dalları optik sinirin pial dolaşımını, lamina kribroza ve sinir lifi tabakasını besler. Diğer dalları ise arka üveyayı besler. Arka koroid içerisinde damarlar koryokapiller olarak dal verirler. Ön ve arka damarların birleştiği havza alanı ekvator çevresidir[43].

Koroidin orta boydaki damarları dallanarak kapiller yatak oluştururlar. Daha

sonra venüller birleşerek venleri, venlerde birleşerek vorteks venöz sistemini oluştururlar[44]. Vorteks venleri 4 ile 7 arasında (genellikle 6) arasında değişir. Her bir glob kadranından 1 ya da 2 vorteks veni ekvator çevresinden çıkar, valf içermezler. Üst ve alt orbital venlere drene olurlar. Oftalmik venlerden üstteki kavernöz sinüse, alt oftalmik ven pterigoid pleksusa drene olur. Sempatik uyarı vazokonstrüksiyona yol açar ve koroidal kan akımını azaltır. Parasempatik uyarı nitroz oksit cevaplı vazodilatasyona yol açarak, koroidal kan akımını artırır[44]. Sempatik kontrolün kaybı retinal ödeme yol açar[45].

Histoloji

Koroid histolojik olarak beş tabakada incelenir. Dıştan içe doğru sırasıyla:

1. Suprakoroid Tabakası
2. Haller Tabakası
3. Sattler Tabakası
4. Koryokapillaris
5. Bruch Membranı

Suprakoroidal Tabaka

Sklera ile koroid arasında geçiş bölgesini oluşturan bu tabaka, koroidin en dış tabakasıdır. Bu tabaka hem koroidal stromaya (melanositler) hem skleraya (kollajen bantlar ve fibroblastlar) ait yapılar içerir[44]. Suprakoroidin en dış katmanına lamina fusca denmektedir ve ince elastik ve kollajen liflerden oluşan sinsityal yapıdadır[24]. Yaklaşık 30 mikron kalınlıktadır. Koroidal damarlar ile sklera arasında ‘suprakoroidal aralık’ olarak adlandırılan alanda globun ön kısmına giden arka uzun siliyer arter ve sinir lifleri bulunmaktadır[44, 46].

Haller ve Sattler Tabakası

Koroidin stromasını oluşturan bu tabaka dış kısımda büyük kan damarlarının bulunduğu ‘‘Haller tabakası’’ ve iç kısımda orta ve küçük boy arterlerin bulunduğu ‘‘Sattler tabakası’’ ndan oluşur. Orta boyuttaki damarlar dallanmaya devam ederek kapiller yatağı oluşturur. Ekstravasküler doku makrofaj, lenfosit, melanosit, fibroblast, kollojen ve elastik liflerle mast hücreleri içeren gevşek bağ dokusudur[44].

Koriyokapillaris

Koryokapillaris ilk olarak 1702 yılında Hovius tarafından tanımlanmış, 1838’de Eschricht tarafından adlandırılmıştır. Koryokapillaris tabakasının özelleşmiş yapısı koroidin fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için büyük öneme sahiptir. Yoğun anastomoz içeren bu yapı sıradan kapillerlere göre 3-4 kat geniş lümen ve fenestrasyon içermektedir. Fenestrasyonların önü retina tarafına doğrudur. Fenestrasyon kısımlarında damar duvarının membranları incelererek tek katlı hal almakta ve madde geçişini kolaylaştırmaktadır. Aynı zamanda damar duvarında kasılabilme özelliği olan (Rouget hücreleri) perisitler bulunmaktadır. Bu sayede perisitler lokal kan akımını etkileyebilmektedir. Makulanın kanlanması bu bölgedeki kapiller damar yapısına bağlıdır ve koryokapillaris en yoğun olarak maküla altında bulunur.

Koriyokapillarisini oluşturan kapiller ağ, gözün arka kutup merkezinde esasen lobül oluşturmak için sıkı şekilde düzenlenmesinde lobül gibi davranır. Ekvator çevresinde lobüler özellik azalır, periferde ise lobüler yapı kaybolarak radyal bir hal alır. Koriyokapillarisin bu yapısının koroidal kan akımını kolaylaştırıcı etkisi olduğu düşünülmektedir[47].

Bruch Membranı (Bazal Lamina)

Koroidin en iç katmanını oluşturur. Optik sinir başından başlayarak ora serrataya kadar uzanır. Dıştan içe doğru 5 tabakadan oluşur.

1. Koryokapillarisin bazal membranı
2. Dış kollajen tabaka
3. Elastik tabaka

4. İç kollajen tabaka
5. Retina pigment epitelinin bazal membranı

RPE bazal membranından ince lifler iç kollajen bölgeye doğru uzanım göstererek koroid ile RPE arasında sıkı adezyonların oluşmasını sağlar. Ora serratada RPE bazal membranı siliyer cisim pigment epitelinin bazal membranı ile devamlılık gösterir[44].

Fonksiyonları

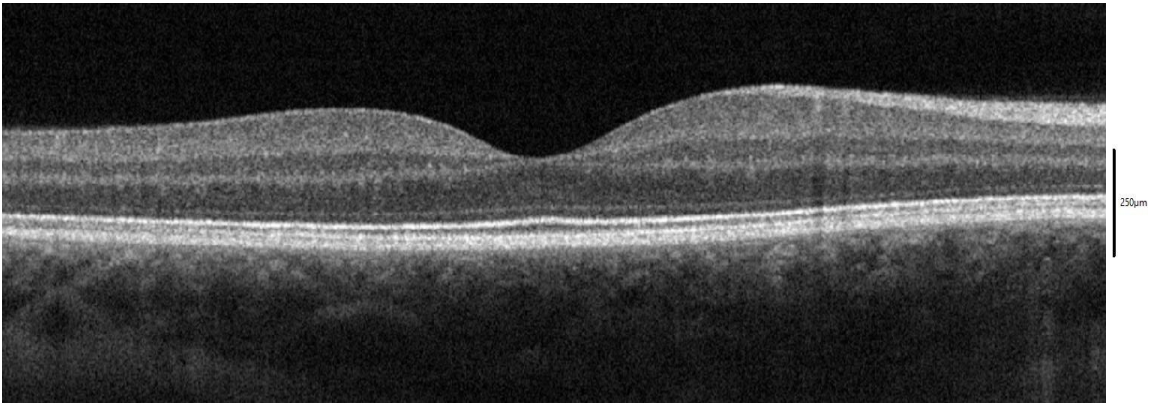
Vücutta damarlanması en yoğun dokulardan biri olan koroidin klasik olarak bilinen fonksiyonu retinanın dış tabakalarının besin ve oksijen ihtiyacının karşılanmasıdır. Retina pigment epiteli ve iç nükleer tabakanın dış yüzüne kadar olan retina tabakalarının beslenmesi koroid tarafından sağlanır. Ancak koroidin başka fonksiyonlarının da olduğu gün geçtikçe daha net ortaya çıkmaktadır. Bu fonksiyonların başlıcaları termoregülasyon, akomodatif bir mekanizma ile koroid kalınlığının değiştirilerek refraktif adaptasyona katkı, atık ürünlerin çıkarılması, büyüme faktörlerinin salgılanması ve ön optik sinirin beslenmesidir[48-50]. Ayrıca ışık absorpsiyonuna katkı sağlaması ve kan akışının vazomotor kontrolü ile intraoküler basıncın düzenlenmesine katkı sağlaması diğer olası fonksiyonlarıdır[36]. Koroid, uveoskleral yol üzerinden aköz humörün drenajında da rol oynar. Bu nedenle sağlıklı bir koroid sağlıklı bir maküla ve peripapiller alan için gerekmektedir.

OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ (OKT)

OKT, düşük enerjili lazer ışınları kullanılarak gözün retina tabakasının ve görme sinirinin kesit kesit mikron düzeyinde yüksek çözünürlükte görüntüler elde edilen tıbbi görüntüleme yöntemidir. 1991 yılında Huang ve arkadaşları tarafından yayınlanan çalışma ile birlikte OKT oftalmoloji alanında kullanıma girmiştir[51, 52]. OKT, oftalmolojide retinanın görüntülenmesi yanında başka dokuların incelenmesinde de kullanılmaktadır Brezinski ve ark. vasküler patolojilerde OKT ile görüntü elde etmişlerdir[53, 54]. Optik koherens tomografisi ultrasonografinin optik analogudur. Ses

yerine ışık kullanılır ve mikro yapılardan yansıyan veya geri saçılan ışık ölçülerek, anteroposterior görüntü verir. Temel olarak OKT dokunun farklı katlarından yansıyan ışıklardaki gecikmeyi saptar[55] OKT çok yüksek çözünürlükte ve (1-15 mikron (μm)) kesit görüntülerinin alınmasını sağlamaktadır. Mikroskop altında retinadan elde edilebilen histolojik kesitlere benzer görüntüler verdiği için OKT invaziv olmayan doku biyopsisi olarak da tanımlanır[53].

Okt 1991 yılından sonra kullanıma girdiği ilk 15 yıl zaman bağımlı OKT olarak kullanılmıştır. Bu yöntemin adı TD-OKT idi. Yıllar içinde rezolüsyonu giderek geliştirilen TD- OKT'lerin yerini son yıllarda optik interferometrelerin kullanılması ile 2006 yılında geliştirilen Spektral Domain OKT (SD-OKT) almıştır. SD-OKT'ler ile 1 saniyeden kısa sürede 3-7 mikron duyarlılıkla görüntüler alınmaktadır[55, 56].OKY yönteminin ilerleyen teknoloji ile gelişmesiyle optik sinir başı çevresi ve makülada RSLT haritası ve makülada intraretinal katların haritası, koroid tabakasının görüntüleri, optik sinir başı topografisi ve iç yapısı üç boyutlu olarak görüntülenebilir hale geldi. Ayrıca yazılımsal eklentilerin gelişmesiyle ve OKT üzerinde yapılan çalışmaların artmasıyla beraber görüntülerin daha hassas bir şekilde değerlendirilmesi ve hastalara daha sağlıklı ayırıcı tanı yapılması mümkün hale gelmiştir[57, 58].

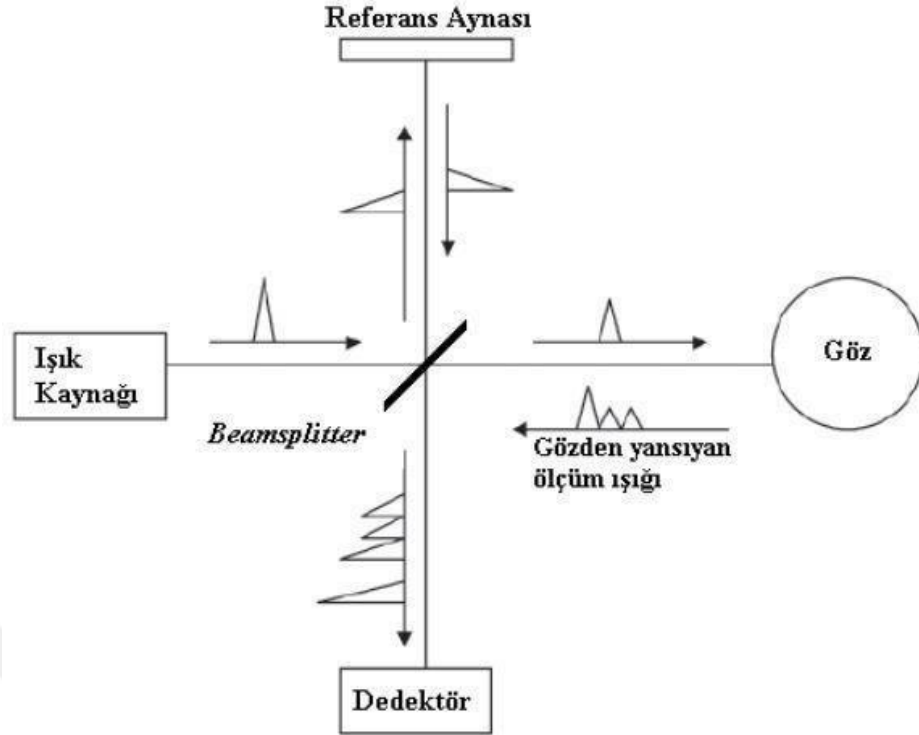


Şekil 7 OKT yöntemi ile çekilmiş makula görüntüsü

2.5.1 OKT'nin Çalışma Prensipleri

OKT, dokunun farklı katmanlarından yansıyan ışıklarda ki gecikmeyi

hesaplayarak retinanın ince kesitli görüntüsünü oluşturur. Dokunun derin katlarından yansıyan ışık, yüzeyden yansıyana göre daha uzun bir gecikme süresi gösterecektir. OKT örnek boyunca tarama yaparak birçok tarama elde edilir ve bunlar sinyal amplitüdlerini gösteren gri veya renkli skalalarla gösterilebilir. OKT, biyolojik yapıların yüksek rezolüsyonlu kesitini elde edebilmek için interferometri ve düşük koherensli ışık kullanır. Koherent ışık terimi lazer ışığı gibi tek dalga boyundaki ışıktır. Parsiyel koherent ışık ise kısa bir aralıkta farklı dalga boyundaki ışın demetini içermektedir. OKT’de Superluminesent diod lazer (SLD) cihazından sağlanan ~800 nm dalga boyundaki kızılötesi lazer ışığı göze yönlendirilir. Bu sırada ışık, ışın ayırıcı olarak adlandırılan yarısaydam bir aynadan geçerken ışın demeti ikiye ayrılarak yarısı dedektöre mesafesi bilinen ve değiştirilebilen bir referans aynasına, diğer yarısı ise göze gönderilmektedir. Göze giden ölçüm ışığı, gözde ilerlerken geçtiği doku katmanlarının yapısına bağlı olarak farklı şiddette ve gecikme zamanıyla dalgalara ayrılarak geriye döner. Referans aynasına giden ışık ise bilinen bir mesafeden bilinen bir gecikme zamanıyla tek bir dalga olarak dedektöre ulaşır. Dokulardan gelen ve doku katmanlarının sayısı kadar yansıma içeren ışık sinyali; referans aynasından gelen, yansıma mesafesi ve gecikme zamanı bilinen tek referans ışık sinyali ile interferometrede birleştirilir. Referans aynasının mesafesi değiştirilerek dokudan yansıyan ışığın yapısı değerlendirilir, bir yazılım programı aracılığıyla yansıma gecikmeleri mesafe birimlerine dönüştürülür. Dokuların reflektivitesi ise yansıyan ışığın şiddetini belirler. Böylece ultrasonun A dalgasına benzeyen bir görüntü elde edilir. Dairesel veya düz çizgi şeklinde dokuya gönderilen 128-512 arasında değişen sayıda ölçüm ışığı ile elde edilen A scan çizgiler yan yana getirilerek B scan ultrason görüntüsüne benzer bir kesit görüntüsü elde edilir[59].



Şekil 8 OKT çalışma prensibi

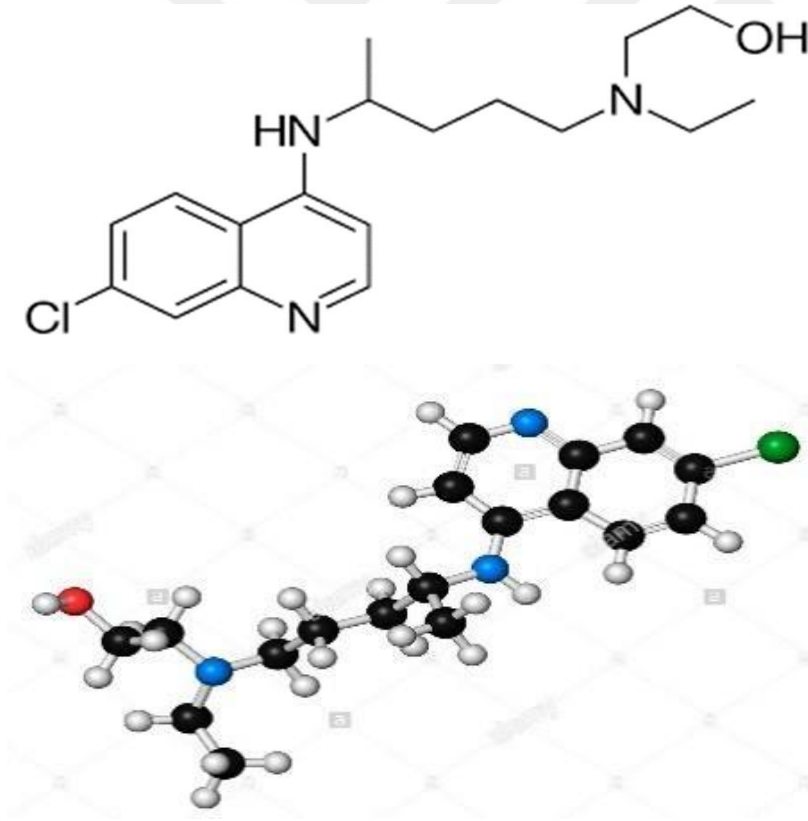
Optik koherens tomografisi cihazları ile hastaların değerlendirilmesi çoğunlukla pupil dilatasyonu gerekmeden non invaziv olarak kolay ve hızlı bir şekilde yapılabilmektedir. Tarama kalitesini optik sinir santralizasyonu ve yeterli sinyal şiddetinin alınması belirler. Ölçümlerin doğruluğu kişiye bağlı değildir, bu nedenle tekrarlanan ölçümlerde sapmalar çok azdır ve merkezler arası ölçüm değişkenliği düşük olup aynı tip cihazın kullanılması halinde farklı merkezlerde yapılan ölçümlerin karşılaştırılmaları mümkündür[60] .

Kliniğimizde kullanılmakta olan Heidelberg Spectralis-OKT (Heidelberg Engineering, Heidelberg) bir Spektral Domain OKT' dir. 865 μ aksiyel çözünürlükle saniyede 40.000 A tarama görüntü sağlar ve retinanın herhangi bir noktasından 100 ayrı taramanın ortalamasını alabilmektedir[60]. Ayrıca cihazda göz takip (eye tracking) sistemi mevcuttur. Cihazda bulunan bu göz takibi ve görüntüyü ortalama kapasitesi sinyal/gürültü oranını arttırmakta ve koroidin sınırlarının daha belirgin görüntülenmesi sağlamaktadır[61].

KLOROKİN/HİDROKSİKLOROKİN MAKÜLOPATİSİ

Hidroksiklorokin

Hidroksiklorokin çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan antimalaryal ilaç grubunda yer alan hidroksil grubuna sahip bir ilaçtır (Tablo 2). Hidroksiklorokin klorokinden farklılığı yan zincirinin ucuna eklenmiş tek bir hidroksil grubudur (Şekil 9). Hidroksil grubu sayesinde hidroksiklorokin kan-retina bariyerinden daha az miktarda geçerek oküler toksisiteninin daha az olmasını sağlar[62]. Klorokine göre yan etki profilinin daha düşük olmasından dolayı günümüzde sadece hidroksiklorokin kullanılmaktadır[62]. Hidroksiklorokin karaciğerde yıkılır ve %70 i idrar ile metabolize olmadan atılır.



Şekil 9 Hidroksiklorokin moleküler yapısı

Tablo 2 Hidroksiklorokin tedavi endikasyonları[63]

Romatolojik Hastalıklar	Dermatolojik Hastalıklar[64]
Sistemik Lupus Eritematozus[65-72] Romatoid artrit Sjögren sendromu Antifosfolipid sendromu Osteoartrit Dermatomiyozit Juvenil idiyopatik artrit Psöriyatik artrit Kemoterapi ilişkili artropati[73]	Porfiry kutanea tarda (Off-Label Kullanım) Diskoid Lupus Kutanöz sarkoidoz[74] Granuloma annulare[64] Liken planus (eroziv)[75] Kutanöz pseudolenfoma[76]
Onkolojik Hastalıklar[77]	Pediyatrik Hastalıklar
Graft versus host (akut hastalık profilaksisinde)[78] Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri Kronik lenfositik lösemi (B hücreli)[79, 80] Otofaji inhibitörü olarak adjuvan tedavide[77, 81-85]	Çocuklarda gelişen interstisyel akciğer hastalığı (Off-Label Kullanım)[86] Sistemik lupus eritematozus Diskoid lupus

Hidroksiklorokinin dispeptik yakınmalar, ciltte döküntü ve baş ağrısı gibi nonspesifik sistemik yan etkileri bulunmaktadır. Ancak nadir görülen ve en ciddi yan etkisi progresif seyreden ve görme kaybı ile sonuçlanan hidroksiklorokin retinopatisidir.[87]. Hidroksiklorokinin oküler yan etkileri melanin pigmentinin bulunduğu siliyer cisim ve retina üzerinde izlenmektedir. Siliyer cisim tutulumu akomodasyon bozukluğu ve görme bulanıklığına neden olmaktadır. Bu etki doz bağımlı olup, ilacın kesilmesi ile geri dönüşümlüdür. Lens üzerinde ise klorokin kullanan hastalarda noktasal arka kapsül opasiteleri %20-40 oranında gösterilmiş olup hidroksiklorokin kullananlarda bu komplikasyonun görülmediği belirtilmiştir[88]. Retinada ise hidroksiklorokin doz ile bağımlı olarak, özellikle retina pigment epitelinde aşırı olarak birikerek RPE ve fotoreseptör hasarına neden olmaktadır. Retinopati, en ciddi yan etkidir. Klorokin kullanımına bağlı retina toksisitesi ilk defa 1959 yılında Hobbs

tarafından tanımlanmıştır[89]. Düzenli olarak yapılan oftalmolojik muayeneler ile ileri evrelerinin önlenebileceği ileri sürülmüştür[2, 68] .

Patogenezi

İlaçlar retinaya ulaşmadan önce kan-beyin bariyerinin benzeri bir yapıda olan kan-retina bariyerini geçmek zorundadırlar. Kan-retina bariyerini geçen ilaçlar koroid dolaşımı ile birlikte retina pigment epiteline ve nöronal retinaya ulaşmaktadırlar. Zengin koroidal kapiller ağla çevrelenen bu bariyer, retina pigment epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan ve bazal membrandan oluşmaktadır. Kan/retina bariyerinin retina komponenti, retina kapiller duvarı ve nöronal yapıları vasküler yapılardan ayıran çevresindeki glial hücrelerden oluşmaktadır. Pasif permeabilitenin yanısıra, aktif transportla geçiş bu kompleks yapıda gerçekleşir. Hidroksiklorokin melanine bağlanarak etki etmesi nedeniyle, RPE’de birikip dış kan/retina bariyerini bozarak toksik etkiye neden olduğu hipotezi önceki yıllarda kabul görmüştür. Fakat Reines ve arkadaşları, hidroksiklorokin retina pigment epiteli ve melanine bağlanmasına rağmen, kan/retina bariyerini oluşturan RPE ve retina damarlarının endotel hücreleri normal iken kan/retina bariyerinde etki oluşturmadığını göstermiştir[90, 91].

Hayvan çalışmalarındaki ilk kanıtlar hidroksiklorokin ganglion hücre tabakası üzerine toksik etkili olduğunu göstermiştir[6]. Fakat sonrasında yapılan histolojik çalışmalar bu hastalarda perifoveal fotoreseptör harabiyeti olduğunu göstermiştir. Yakın geçmişte yapılan çalışmalar, hidroksiklorokin melanotropik etki göstererek RPE’de biriktiği ve bu birikim sonucunda lizozomal fonksiyonların bozularak lipofuksin birikimine neden olduğu gösterilmiştir. Bu lipofuksin birikiminin de, retinanın toksik hasarında etkili olduğunu gösterilmiştir[8, 92]. Mahon ve arkadaşları hayvan modelinde, RPE’de içerisi kon fotoreseptör artıkları ile dolu otofajik granül birikimini göstererek, fotoreseptör hasarının lizozomal fonksiyon bozukluğuna sekonder geliştiğini belirtmiştir[7].

Makülopati İnsidansı

Geçmişte kullanılan klorokinin diğer tüm yan etkilerde olduğu gibi hidroksiklorokin kullanılmasına göre artmış makülopati riski ile birlikte olduğu kabul edilir. Klorokin makülopati insidansı %7,4 olarak bildirilmiştir[93]. Ancak hidroksiklorokin makulopatisinin insidansı halen tartışmalıdır. Makülopatinin tanımı ve tesbiti için kullanılan yöntemle bağlı olarak, hidroksiklorokin makülopatisi insidansı %1 ile %40 arasında değişkenlik göstermektedir[94]. Mackenzie geniş popülasyon temelli çalışmasında 6,5mg/kg'dan daha az hidroksiklorokin alanlarda makülopati riski olmadığını rapor edilmiştir[95]. Mantyjarvi, 63 hastanın sadece bir tanesinde (%1,6) hidroksiklorokin makülopatisi tanımlamıştır[96]. Berstein, 10 yıldan kısa süreli 6,5 mg/kg/gün'den az hidroksiklorokin tedavisi alan ve herhangi bir böbrek hastalığı olmayanlarda retinopati gelişimi riskinin düşük olduğunu savunmuştur. Günümüzde genel popülasyonda rapor edilen hidroksiklorokin makülopati insidansının %1 civarında olduğu kabul edilmektedir[1].

Risk Faktörleri

Makülopati oluşumunda etkili parametreler şunlardır[15, 97, 98]:

- ☐ Yaş (65 yaş ve üstü)
- ☐ Tedavi süresi(>5 yıl)
- ☐ Günlük ilaç dozu (>400mg/gün, 5mg/gerçek kilo/gün)
- ☐ Kümülatif ilaç dozu (>1000 gram)
- ☐ Böbrek veya karaciğer hastalığı
- ☐ İlave retinal hastalık bulunması
- ☐ Obezite

Amerikan oftalmoloji akademisinin güncel rehberine göre retinopati riski açısından 5mg/kg/gün'den daha az dozda ilaç kullanımı önerilmektedir[15]. Geçmişte optimal dozun hesaplanmasında ideal kilo hesaplanmaktaydı ancak günümüzde obezite ayrıca bir risk faktörü sayıldığından gerçek kilo kullanımı önerilmektedir[98]. Son yapılan çalışmalarda kümülatif dozun retinal toksisitede en etkili parametre olduğu ortaya

çıkıştır[99]. Amerikan Oftalmoloji Akademisi en son revize ettiği risk faktörlerinde, kümülatif dozun hidroksiklorokin için 1000gr'ı geçilmesiyle riskin arttığını belirtmiştir[97].

Klorokine bağlı toksisite, 3,5mg/kg/gün (200mg/gün) daha yüksek olduğunda gelişir. Total dozun >460gr'ın üzerinde olması genellikle oküler toksisite gelişimi ile beraberdir[98]. Klorokin yan etkileri hidroksiklorokine göre çok daha düşük dozlarda ortaya çıkmaktadır.

Tedavi süresi de hem tek başına hem de kümülatif doz üzerinde etkili olduğundan toksisite gelişme riski açısından önemlidir. Beş yıldan önce risk çok azdır; beş yıldan sonra risk artar ve toksisite riski 20. yılda ise %2'ye kadar yükselir[15, 97, 100]. Böbrek ve karaciğer fonksiyonları, toksisite gelişimi ile ilişkili faktörler olup, günlük dozdan daha az önemlidir. Karaciğer ve renal yetmezliği olan hastalarda artmış ilaç retansiyonu nedeni ile retinopati gelişme riski artabilir (Tablo 3).

Tablo 3 Makülopati gelişmesinde düşük ve yüksek risk kriterleri

KRİTER	DÜŞÜK DOZ	YÜKSEK DOZ
Doz	<5mg/kg [15, 101, 102]	>5mg/kg[15, 101, 102]
Kullanım süresi (yıl)	<5[103]	>5[103]
Kümülatif doz (gr)	<1000gr	>1000gr
Vücut yapısı	Normal	Obez
Renal/karaciğer hastalığı	Yok	Var
Birlikte olan retina hastalığı	Yok	Var
Yaş (yıl)	<65	>65

Yaşlı hastalar, azalmış ilaç klerensi ve artmış birikimden dolayı klorokin ve hidroksiklorokin toksisitesine daha duyarlıdır[104]. Johnson ve Vine 47 hastalık serilerinde, 60 yaşın altında hiçbir hastada hidroksiklorokin makülopatisi saptamazken; 60 yaşın üstünde 13 hastada bulmuştur[105].

Aynı zamanda başka bir retinal hastalığı olan hastalar yüksek riskli gibi görünmekte ise de, hangi retina hastalıklarının daha önemli olduğu bilinmemektedir[98].

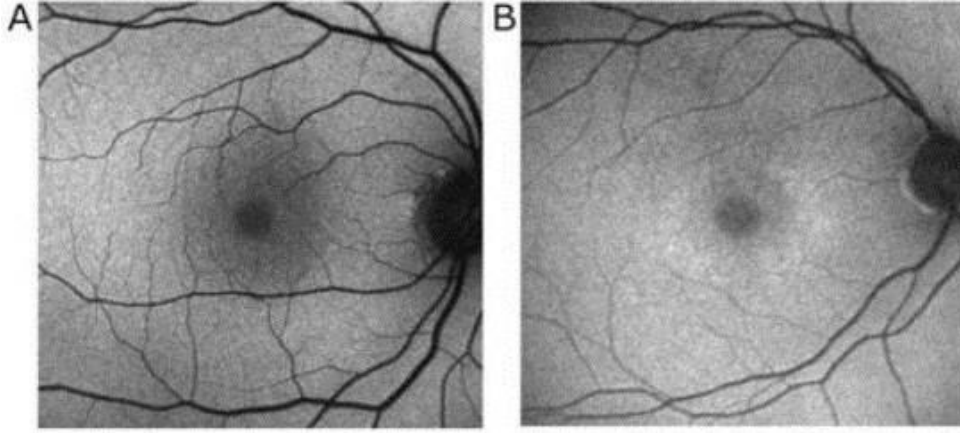
Semptomlar

Şikayetler genelde santral veya parasantral skotomlarla ilgilidir. Diğer semptomlar ise; fotofobi, gece körlüğü ve fotopsidir. Fakat makülopatisi olduğu halde, hastalar asemptomatik de olabilir[4].

Klinik bulgular ve evreler

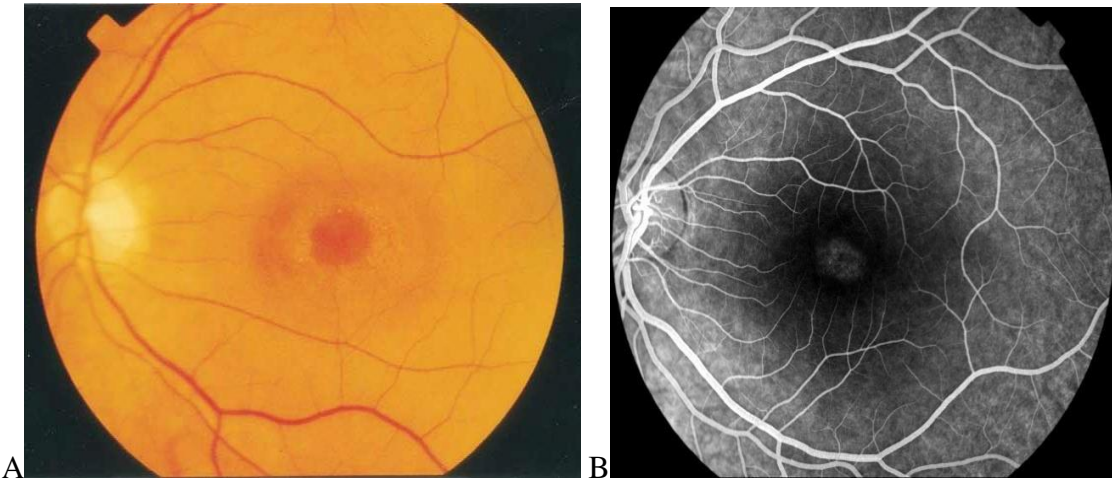
Makülopati öncesi: Bu evrede hastanın görme keskinliği tam olmakla beraber makula üzerinde pigmenter değişiklikler görülebilir. Görme alanında parafoveal 4° ve 9° arasındaki bölgede kırmızı hedefe karşı gelişmiş skotomla karakterizedir. Geri dönüşümlü bir evre olup ilacın kesilmesiyle beraber skotom kaybolur ve makula üzerinde ki değişiklikler genellikle geriler (Şekil 10).

Yerleşmiş Makülopati: Görme keskinliğinde hafifçe bir azalma söz konusudur. Görme keskinliği bu evrede 0.5'e kadar azalabilmektedir. Fovea refle kaybı ve retina pigment epiteli atrofisinden kaynaklanan hafif bir parafoveal halo ile karakterizedir. Beyaz hedefe karşı gelişen santral skotom da oluşabilir. Bu evreden sonra makülopati geri dönüşümsüz olup ilaç kullanımının kesilmesiyle beraber şikayetler daha fazla ilerleme göstermez (Şekil 10).



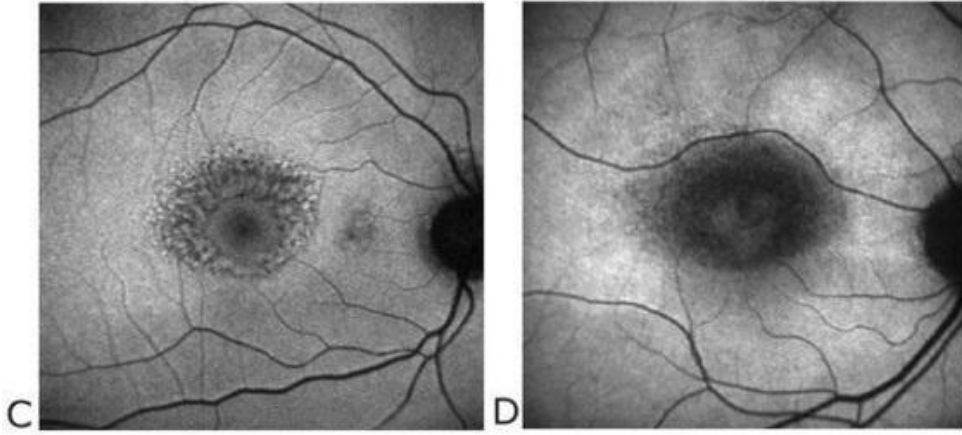
Şekil 10 A- Makülopati öncesi B- Yerleşmiş Makülopati

Hedef Tahtası Makülopati: Görme keskinliğinde orta düzeyde bir azalma söz konusudur. Görme keskinliği bu evrede 0.2'ye kadar azalabilmektedir. Maküla üzerinde granüler hiperpigmentasyon, bunun etrafında konsantrik depigmentasyon, en dışta ise hiperpigmente halka gözlemlenir. Bu hipopigmentasyon, flöresein anjiogramda RPE pencere defekti sebebiyle hiperflöresan alan olarak görülür (Resim 11 ve 12). Oluşum görüntünün benzemesi sebebi ile hedef tahtası makülopati ismi verilmiştir. Geri dönüşümsüz bir evre olmakla beraber bu evreden sonra ilaç kesilse dahi makülopati ilerleme gösterebilir[106].



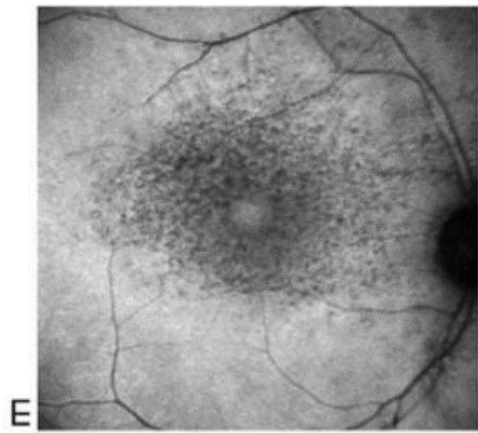
Şekil 11 Hedef tahtası makülopati evresi. A- Fundus fotoğrafı B- Fundus Flöresein anjiografisi

Ağır makülopati: Görme keskinliğinde ağır bir azalma söz konusudur. Görme keskinliği bu evrede 0.1'e kadar azalabilmektedir. Bu evre geniş bir RPE atrofisiyle seyreden, foveada pseudo-hole görünümü ile karakterize bir evredir (Şekil 12). Geri dönüşümsüz bir evre olup ilaç kesildikten sonra bile terminal evreye ilerleme ihtimali bulunmaktadır.



Şekil 12 C- Hedef Tahtası Makülopati D- Ağır makülopati

Terminal Makülopati: Görme keskinliğinin ileri derecede azaldığı ve belirgin RPE atrofisine bağlı büyük koroid damarlarının izlendiği evredir. Retina arteriollerinde incelme ve periferik retinada diffüz pigmenter dejenerasyonun geliştiği evredir (Şekil 13).



Şekil 13 E- Terminal Makülopati

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Dizaynı Ve Gruplar

Retrospektif ve kesitsel olan bu çalışma Eylül 2019'da Gaziantep Üniversitesinden Klinik Araştırmaları Etik Kurulu onayı alınarak, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapılmaya başlanmıştır.

Çalışma grubu: Araştırmamıza çalışma grubu olarak Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran ve konsulte edilen; alınan öyküsünde romatolojik ve dermatolojik hastalıklar nedeniyle antimalaryal grup ilaçlardan olan hidroksiklorokin ilaç tedavisi alan hastalar dahil edilmiştir.

Dışlanma kriterleri;

- Hidroksiklorokin dışında ek herhangi bir ilaç kullananlar,
- Bilinen bir oftalmolojik hastalığı olan (Glokom, Keratokonus, Senil maküler dejenerasyon, retinitis pigmentosa vb.)
- 18 yaşından küçük olanlar,
- Çalışmaya alınacak gözden operasyon (Fakoemülsifikasyon, trabekülektomi, vitrektomi vb.) geçirmiş olanlar,
- Optik nöropati bulguları mevcut olan
- Oküler travma öyküsü olan
- Refraksiyon değerleri ± 6 dioptri ve silendirik koreksiyonları ± 3 olan
- Görüntüleme yöntemlerine engel olacak düzeyde korneal ve lens opasitesi mevcut olan
- Sistemik herhangi bir hastalığın oftalmolojik tutulumu (Diyabetik retinopati, Toxoplazma retiniti, MS ilişkili optik nörit vb.)

Kontrol Grubu: Bu gruptaki sağlıklı gönüllüler yine Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine;

- Rutin kontrol amaçlı başvuran ve gönüllü sağlık personellerinden,
- Çalışmaya alınacak gözde DEİGK 1,0 olan,
- Herhangi bir kronik sistemik veya oküler hastalığı olmayan,
- Herhangi bir ilaç kullanmayan,
- Benzer yaş grubunda bulunan hastalar kontrol grubu olarak seçilmiştir.

Muayene ve Ölçümler; Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalara , çalışmanın amacı ve yöntemi ile ilgili olarak detaylı açıklamalarda bulunuldu. Tüm hastalardan ve gönüllülerden Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun yazılı onam alındı[107]. Bu çalışmayı kabul etmeyen olgular çalışma kapsamına alınmadı ve hastaların tedavi planlarında herhangi bir değişiklik yapılmadı.

Hastaların demografik bilgileri, aile öyküsü, kullandığı ilaçlar, boy ve kilo bilgileri ve hastalığıyla ilgili bilgiler alındı ve kaydedildi.

Tüm hastalardan Nidek ARK-510A (Fremont, California) cihazı ile otorefraksiyon ölçümü alındı. Snellen GK eşeli ile DEİGK'leri değerlendirildi. Baseline veriler toplanırken Ishihara renkli görme testi ve yakın tashih sonrası Amsler Grid testi uygulandı. Biyomikroskopik ön segment muayenesi yapıldı. GİB ölçümü için göze Alcaine %0,5 ve floresein karışımı damla konulduktan sonra Goldmann applanasyon tonometrisi ile tüm hastaların GİB'i 3 kez tekrarlanarak ölçüldü ve bu 3 ölçümün ortalaması kaydedildi. Tüm katılımcılara detaylı göz muayenesi kapsamında SD-OKT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) cihazı ile çalışmadaki ana parametre olan santral foveal kalınlık ve ek veri sağlamak açısından optik disk çevresinden dört kadrandan peripapiller sinir lifi kalınlığı ölçümleri yapıldı. Hastaların pupilleri tropikamid ve fenilefrin göz damlası ile dilate edilerek lens muayenesi ve katarakt durumu değerlendirildi. Daha sonra fundus muayenesi Volk 90DNC lens yardımı ile tüm retina periferi de dahil olmak üzere ayrıntılı olarak yapıldı. Tüm bu muayeneler aynı göz

hekimi tarafından yapıldı.

Çalışmada toplanan hastalar iki farklı şekilde gruplandırılarak değerlendirildi.

Çalışma ve Kontrol Grubu; Çalışma grubu; ilaçları kullandıkları süre bakımından 3 farklı alt gruba ayrılmıştır.

Grup 1: İlacı 1 yıldan az süredir kullanan hastalar

Grup 2: İlacı 1-5 yıl arası süredir kullanan hastalar

Grup 3: İlacı 5 yıl ve üzeri süredir kullanan hastalar

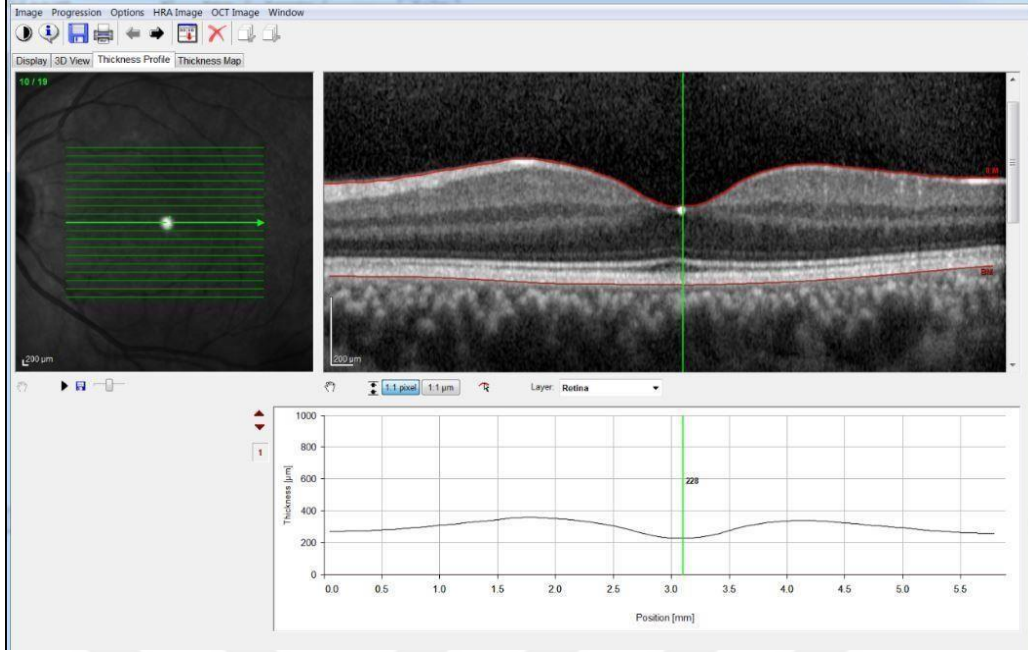
Grup 4: Kontrol grubu



Şekil 14 Heidelberg OKT Cihazı

OKT ile santral fovea kalınlığı (SFK) ölçümü

OKT ile fovea kalınlığı ölçümü için cihazın "Retina" uygulama modu seçildi. Foveayı merkez alan çizgide santral fovea kalınlığı cihazın 1.9.10.0 sürümü hesaplamasına göre ölçüldü.



Şekil 15 Çalışmaya Dahil Edilen Hastalardan Birine Ait SFK Ölçümü

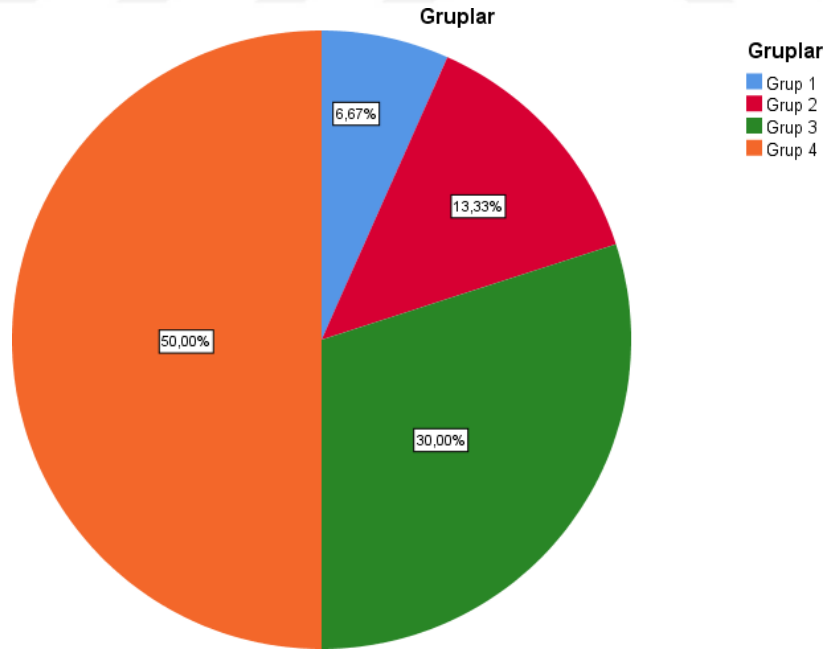
İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için Windows'un Statistical Package for Social Sciences (SPSS 22.0.0 versiyonu) programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama $\pm$ standart sapma ve yüzde değerleri kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov - Smirnov testi ile değerlendirildi. Dağıl normal bulunduğu için parametrik testler kullanıldı. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Ki Kare testi kullanıldı. Gruplar arasından parametrelerinin karşılaştırılması, bağımsız örneklem t testi ile yapıldı. Veriler arasındaki ilişki Pearson's korelasyon testi ile değerlendirildi. $P < 0,05$ değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Demografik Sonuçlar

Çalışmamıza katılan 60 hastanın sağ gözü değerlendirilmiş olup çalışma grubu olarak hidroksiklorokin kullanan 30 hastanın 30 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma grubu kendi içerisinde 3 gruba ayrılmıştır. 1 yıldan daha az süredir ilacı kullananlar grup 1(n=4), 1-5 yıl arası süredir ilacı kullananlar grup 2(n=8), 5 yıl ve üzeri süredir ilacı kullananlar grup 3(n=18) olarak adlandırılmıştır. Kontrol grubu ise grup 4(n=30) olarak adlandırılarak 30 sağlıklı bireyin 30 gözü çalışmaya dahil edilmiştir.



Grafik 1 Grupların dağılımı

Çalışma ve Kontrol Grubu Yaş Ortalaması ve Cinsiyet Dağılımı

Çalışma grubuna dahil edilen 30 hastanın yaş ortalaması $45,33 \pm 12,65$ yıl ve kontrol grubu olarak değerlendirilen 30 hastanın yaş ortalaması ise $45,80 \pm 12,05$ idi. Gruplar arasında yaş ortalaması açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,884$).

Çalışma grubu kendi içerisinde değerlendirildiğinde Grup 1 yaş ortalaması $40,00 \pm 9,90$ yıl, grup 2 yaş ortalaması $40,63 \pm 12,82$ yıl ve grup 3 yaş ortalaması $48,61 \pm 12,64$ yıl olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında yaş ortalaması açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,362$).

Çalışma grubunun 29'u (%96,7) kadın ve 1'i (%3,3) erkekti. Kontrol grubunun ise 29'u (%96,7) kadın ve 1'i (%3,3) erkekti. Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=1,0$).

Tablo 4 Çalışma Ve Kontrol Grubunun Yaş Ortalaması ve Cinsiyet Dağılımı

	Çalışma grubu (n:30)	Kontrol Grubu (n:30)	p
Yaş(yıl) (Ort±SD)	45,33±12,65	45,80±12,05	0,884*
Cinsiyet (n, %)			
Kadın	29(%96,7)	29(%96,7)	1,0**
Erkek	1(%3,3)	1(%3,3)	

Ort±SD: Ortalama ± Standart deviyasyon

*Independent-Samples T test

** Ki kare testi

Tablo 5 Çalışma Grubunun Yaş Ortalaması

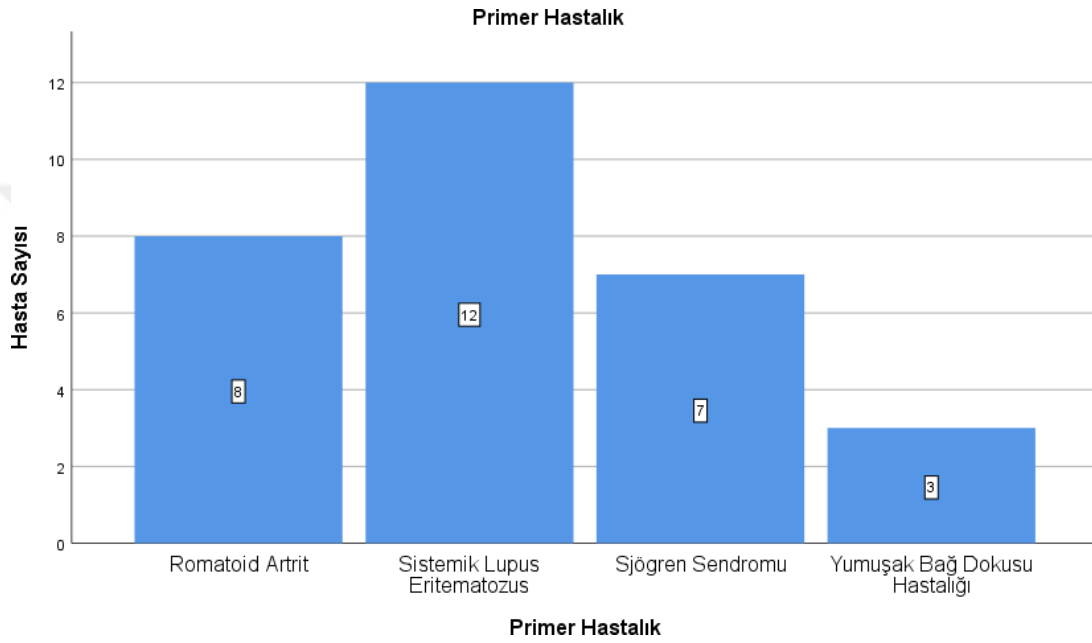
	Grup 1 (n=4)	Grup 2 (n=8)	Grup 3 (n=18)	p
Yaş(yıl) (Ort±SD)	40,00±9,90	40,63±12,82	48,61±12,64	0,362*

Ort±SD: Ortalama ± Standart deviyasyon

*One-Way ANOVA

Primer Hastalıklarına göre Hasta Dağılımı

Çalışmaya katılan 30 hastanın dağılımına baktığımızda 8 hastanın Romatoid artrit(%26,67), 12 hastanın Sistemik Lupus Eritematozis(%40), 7 hastanın Sjögren Sendromu(%23,33) ve 3 hastanın ise yumuşak bağ dokusu hastalığı(%10) nedeniyle hidroksiklorokin kullandığı tespit edilmiştir.



Grafik 2 Primer Hastalıklarına göre Hasta Dağılımı

Romatoid artrit hastalığı nedeniyle hidroksiklorokin kullanan 8 hastanın ideal kiloya göre hesaplanan günlük dozu $7,85 \pm 0,33$ mg/kg/gün, gerçek kiloya göre hesaplanan günlük dozu $5,73 \pm 0,56$ mg/kg/gün, ortalama kullanım süresi $6,62 \pm 4,27$ yıl ve kümülatif doz $967,25 \pm 624,01$ gr olarak bulunmuştur.

Sistemik Lupus Eritematozis hastalığı nedeniyle hidroksiklorokin kullanan 12 hastanın ideal kiloya göre hesaplanan günlük dozu $7,69 \pm 0,47$ mg/kg/gün, gerçek kiloya göre hesaplanan günlük dozu $6,18 \pm 0,81$ mg/kg/gün, ortalama kullanım süresi $4,73 \pm 4,16$ yıl ve kümülatif doz $691,06 \pm 608,06$ gr olarak bulunmuştur.

Sjögren sendromu hastalığı nedeniyle hidroksiklorokin kullanan 7 hastanın ideal kiloya göre hesaplanan günlük dozu $7,70 \pm 0,35$ mg/kg/gün, gerçek kiloya göre hesaplanan günlük dozu $5,59 \pm 0,69$ mg/kg/gün, ortalama kullanım süresi $6,78 \pm 3,62$ yıl ve kümülatif doz $990,71 \pm 529,53$ gr olarak bulunmuştur.

Yumuşak Bağ Dokusu hastalığı nedeniyle hidroksiklorokin kullanan 3 hastanın ideal kiloya göre hesaplanan günlük dozu $8,31 \pm 2,99$ mg/kg/gün, gerçek kiloya göre hesaplanan günlük dozu $6,51 \pm 1,95$ mg/kg/gün, ortalama kullanım süresi $5,83 \pm 5,79$ yıl ve kümülatif doz $849,89 \pm 599,31$ gr olarak bulunmuştur.

Hastalık gruplarına göre değerlendirildiği zaman ideal kiloya göre hesaplanan günlük dozlar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,758$). Gerçek kiloya göre hesaplanan günlük dozlar arasında da anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,314$). Aynı şekilde ortalama kullanım süreleri ($p=0,697$) ve kümülatif dozlar ($p=0,696$) arasında da istatistiksel açıdan anlamlı bir fark elde edilememiştir (Tablo 6).

Tablo 6 Hastalık Gruplarına Göre Hidroksiklorokin Kullanım Süresi Ve Dozları

Hastalık Grubu	Yüzde %	Günlük Doz (mg/gün) (Ort±SD)	Günlük Doz (mg/ideal kilo/gün) (Ort±SD)	Günlük Doz (mg/gerçek kilo/gün) (Ort±SD)	Kullanım süresi (Ort±SD) (yıl)	Kümülatif Doz (gr) (Ort±SD)
Romatoid Artrit (n=8)	26,67	400±0	7,85±0,33	5,73±0,56	6,62±4,27	967,25±624,01
Sistemik Lupus Eritematozus (n=12)	40	400±0	7,69±0,47	6,18±0,81	4,73±4,16	691,06±608,06
Sjögren Sendromu (n=7)	23,33	400±0	7,70±0,35	5,59±0,69	6,78±3,62	990,71±529,53
Yumuşak Bağ Dokusu Hastalığı (n=3)	10	400±0	8,31±2,99	6,51±1,95	5,83±5,79	849,89±599,31
P*		1,00	0,758	0,314	0,697	0,696

Ort±SD: Ortalama ± Standart deviyasyon

*One-Way ANOVA

Grupların İlaç Kullanım Dozu Ve Kullanım Süresi

Çalışma grubuna dahil edilen hidroksiklorokin kullanan hastaların %100'ü günde 400mg hidroksiklorokin kullanmakta idi. Grup 1' de değerlendirilen 4 hastanın ortalama kullanım süresi $0,57 \pm 0,17$ yıl, ideal kiloya göre hesaplanan ortalama günlük dozu $7,43 \pm 1,14$ mg/kg/gün, gerçek kiloya göre hesaplanan ortalama günlük dozu $6,00 \pm 1,16$ mg/kg/gün ve ortalama kümülatif dozu $83,95 \pm 24,93$ gr olarak bulundu. Grup 2' de değerlendirilen 8 hastanın ortalama kullanım süresi $2,56 \pm 1,01$ yıl, ideal kiloya göre hesaplanan ortalama günlük dozu $7,55 \pm 0,36$ mg/kg/gün, gerçek kiloya göre hesaplanan ortalama günlük dozu $6,09 \pm 0,74$ mg/kg/gün ve ortalama kümülatif dozu $374,12 \pm 148,26$ gr olarak bulundu. Grup 3' de değerlendirilen 18 hastanın ortalama kullanım süresi $8,44 \pm 3,11$ yıl, ideal kiloya göre hesaplanan ortalama günlük dozu $7,99 \pm 0,98$ mg/kg/gün, gerçek kiloya göre hesaplanan ortalama günlük dozu $5,88 \pm 0,93$ mg/kg/gün ve ortalama kümülatif dozu $1281,55 \pm 549,84$ gr olarak bulundu. Çalışma grubuna dahil edilen 30 hasta değerlendirildiğinde ise ortalama kullanım süresi $5,82 \pm 4,11$ yıl, ideal kiloya göre hesaplanan ortalama günlük dozu $7,80 \pm 0,88$ mg/kg/gün, gerçek kiloya göre hesaplanan ortalama günlük dozu $5,95 \pm 0,89$ mg/kg/gün ve ortalama kümülatif dozu $879,89 \pm 663,83$ gr olarak bulundu.

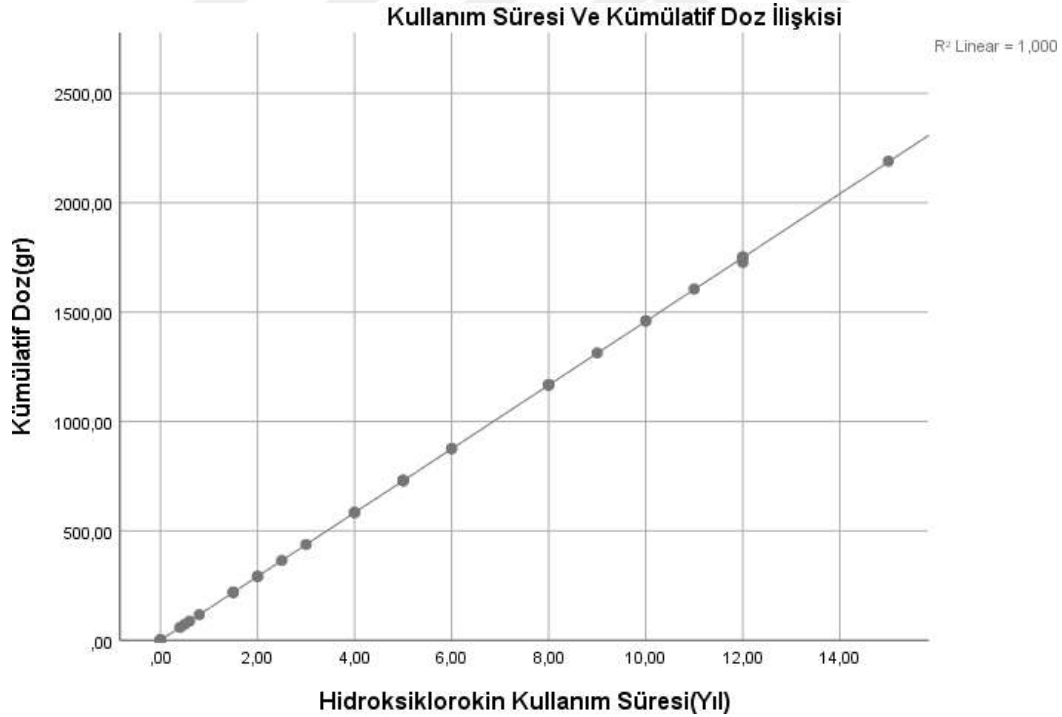
Çalışma grubuna dahil edilen hasta grupları arasında ideal kiloya göre günlük dozlar açısından anlamlı bir fark elde edilemedi($p=0,353$). Aynı şekilde gerçek kiloya göre hesaplanan günlük dozlar açısından anlamlı bir fark elde edilemedi($p=0,863$). Günlük kullanılan total doz tüm hastalarda 400mg olduğu için kümülatif doz kullanım süresi ile lineer bir artış göstermektedir(Grafik 2).

Tablo 7 İlaç Kullanım Dozu Ve Kullanım Süresi

Gruplar	Yüzde %	Günlük Doz (mg/gün) (Ort±SD)	Günlük Doz (mg/ideal kilo/gün) (Ort±SD)	Günlük Doz (mg/gerçek kilo/gün) (Ort±SD)	Kullanım süresi (Ort±SD) (yıl)	Kümülatif Doz (gr) (Ort±SD)
Grup 1 (n=4)	13,4	400±0	7,43±1,14	6,00±1,16	0,57±0,17	83,95±24,93
Grup 2 (n=8)	26,6	400±0	7,55±0,36	6,09±0,74	2,56±1,01	374,12±148,26
Grup 3 (n=18)	60	400±0	7,99±0,98	5,88±0,93	8,44±3,11	1281,55±549,84
Çalışma grubu toplam(n:30)	100	400±0	7,80±0,88	5,95±0,89	5,82±4,11	879,89±663,83
P*		1,00	0,353	0,863	0,000	0,000

Ort±SD: Ortalama ± Standart deviyasyon

*One-Way ANOVA



Grafik 3 Kullanım Süresi Ve Kümülatif Doz İlişkisi

RİSK GRUPLARINA GÖRE HASTA DAĞILIMLARI

Kilo

Çalışmaya katılan 30 hastayı kilolarına göre incelediğimiz zaman ortalama gerçek kilo $69,33 \pm 9,15$ kg, ortalama ideal kilo $52,38 \pm 3,90$ kg ve ortalama beden kitle endeksi $27,19 \pm 3,85$ olarak tespit edildi.

Alt grupları incelediğimiz zaman ise Grup 1’de değerlendirilen 4 hastanın ortalama gerçek kilosu $68,75 \pm 14,93$ kg, ortalama ideal kilosu $54,86 \pm 9,23$ kg ve ortalama beden kitle endeksi $26,22 \pm 4,06$ olarak tespit edildi.

Grup 2’de değerlendirilen 8 hastanın ortalama gerçek kilosu $66,50 \pm 8,46$ kg, ortalama ideal kilosu $53,06 \pm 2,59$ kg ve ortalama beden kitle endeksi $25,82 \pm 3,97$ olarak tespit edildi.

Grup 3’de değerlendirilen 18 hastanın ortalama gerçek kilosu $70,72 \pm 8,25$ kg, ortalama ideal kilosu $51,52 \pm 2,39$ kg ve ortalama beden kitle endeksi $28,02 \pm 3,75$ olarak tespit edildi.

Gruplar arasında gerçek kilo($p=0,566$), ideal kilo($p=0,264$) ve beden kitle endeksi($p=0,362$) açısından anlamlı bir fark yoktu(Tablo 8).

Çalışma Grubuna dahil edilen 30 hastanın ortalama gerçek kilosu, ideal kilosundan %32,35 daha yüksek idi.

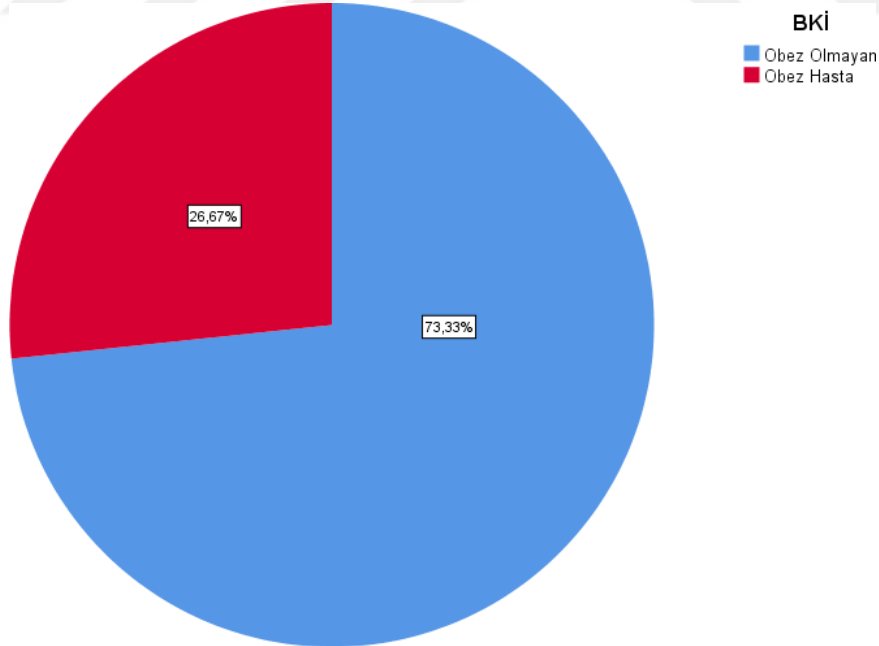
Tablo 8 Hastaların Ortalama Kilo Değerleri

Gruplar	Gerçek Kilo (Ort±SD)	İdeal Kilo (Ort±SD)	Beden Kitle İndeksi (Ort±SD)
Grup 1 (n=4)	68,75±14,93	54,86±9,23	26,22±4,06
Grup 2 (n=8)	66,50±8,46	53,06±2,59	25,82±3,97
Grup 3 (n=18)	70,72±8,25	51,52±2,39	28,02±3,75
Çalışma grubu toplam(n:30)	69,33±9,15	52,38±3,90	27,19±3,85
P*	0,566	0,264	0,362

Ort±SD: Ortalama ± Standart deviyasyon

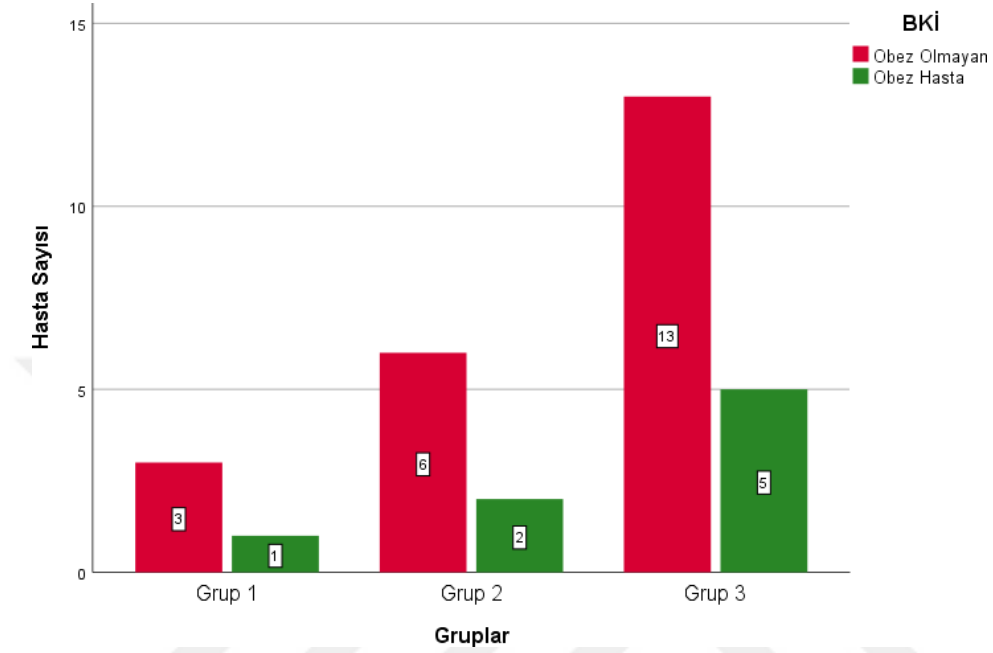
*One-Way ANOVA

Çalışma grubunda değerlendirilen 30 hastadan 22 hastanın(%73,33) beden kitle indeksi 30'un altında iken 8 hasta(%26,67) obez sınıfında yer almakta idi(Grafik 4).



Grafik 4 Beden Kitle İndeksine Göre Hastaların Dağılımı

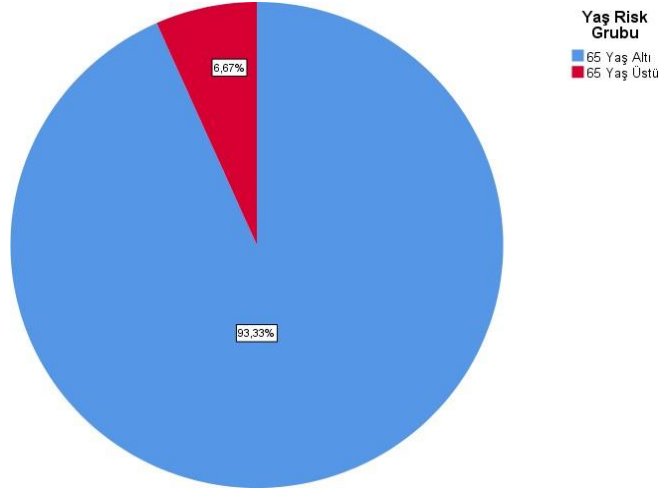
Alt Gruplara göre değerlendirdiğimiz zaman ise Grup 1’de yer alan 4 hastadan 1 tanesi, grup 2’de yer alan 8 hastadan 2 tanesi ve grup 3’de yer alan 18 hastadan 5 tanesi obez hasta sınıfında yer almakta idi(Grafik 5).



Grafik 5 Alt Gruplara Göre Beden Kitle İndeksi Dağılımı

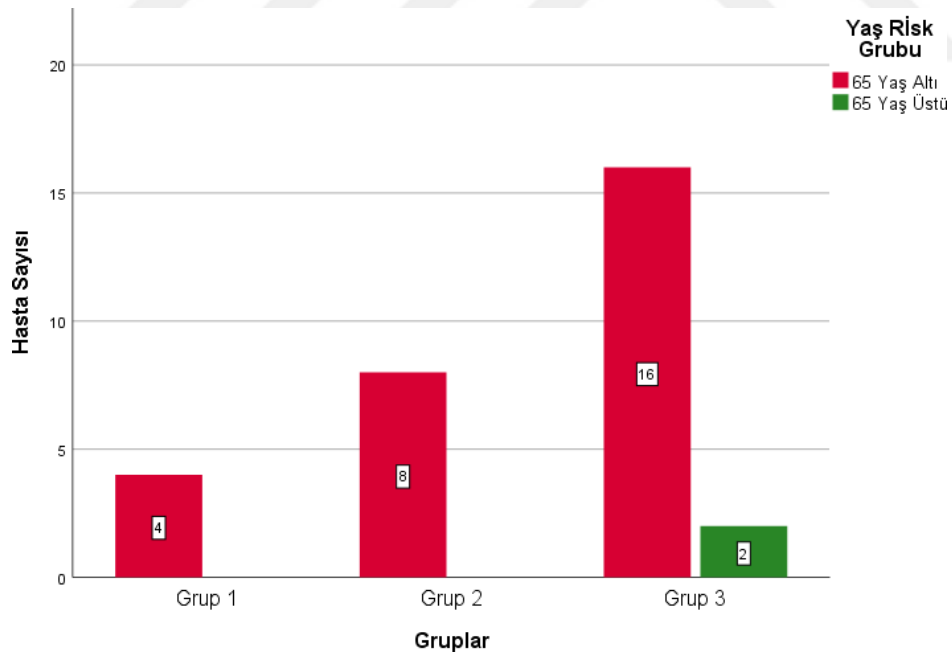
Yaş

Çalışmaya Katılan 30 hastaya baktığımız zaman 2 hastanın(%6,67) 65 yaş uşt olduğu görüldü. Geriye kalan 28 hasta(%93,33) 65 yaş altında idi(Grafik 6).



Grafik 6 Yaş Risk Grubu

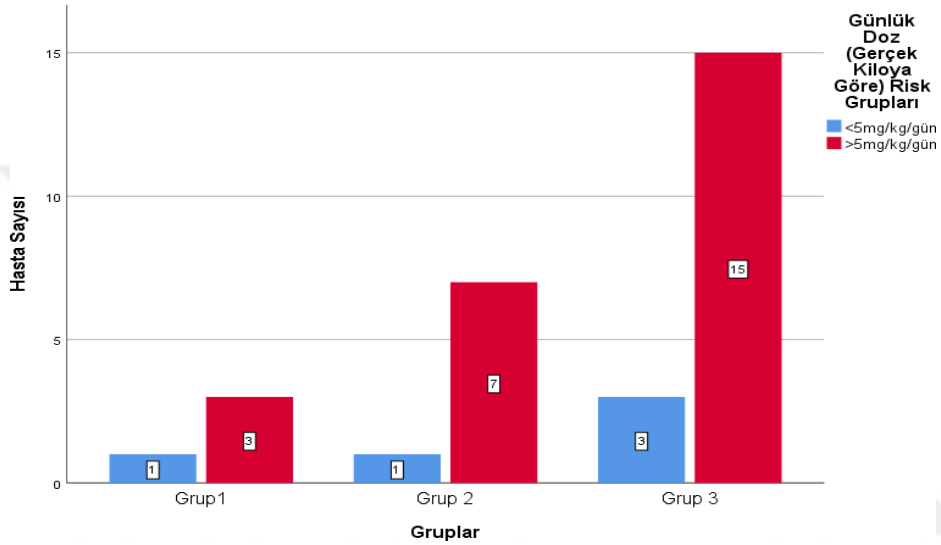
Alt Gruplara göre değerlendirdiğimiz zaman ise Grup 1’de yer alan 4 hastadan hiçbirisi, grup 2’de yer alan 8 hastadan hiçbirisi ve grup 3’de yer alan 18 hastadan 2 tanesi 65 yaş üstü hasta sınıfında yer almakta idi(Grafik 7).



Grafik 7 Alt Gruplara Göre Yaş Risk Grubu Dağılımı

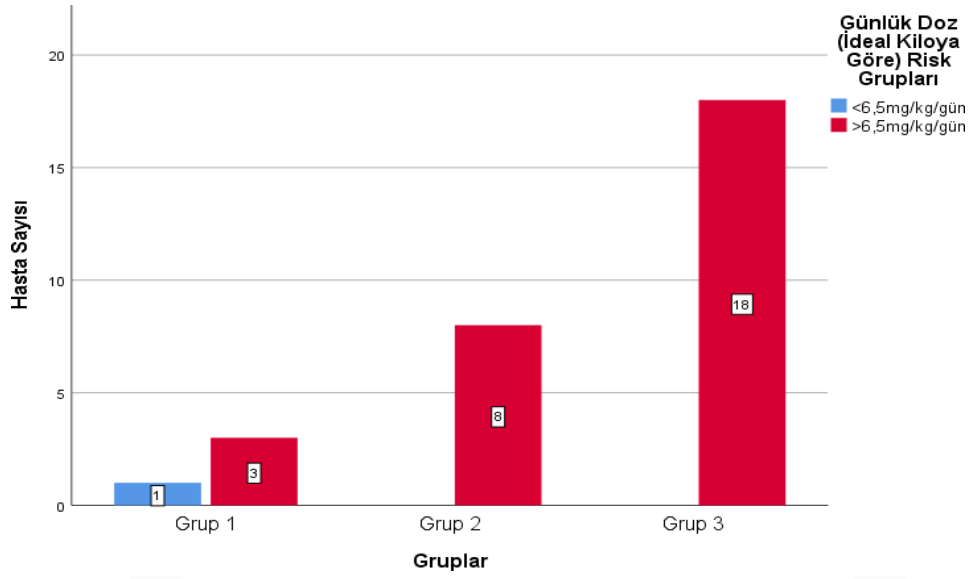
Günlük İlaç Kullanım Dozu

Günlük ilaç kullanım dozu gerçek kilo üzerinden sınıflandığı zaman 25 hastanın(%83,33) 5mg/gerçek kilo/gün dozundan fazla ilaç kullandığı görülmektedir. Alt gruplara göre incelediğimiz zaman Grup 1’de yer alan 4 hastadan 3 hasta, grup 2’de yer alan 8 hastadan 7 hasta ve grup 3’de yer alan 18 hastadan 15 hastanın yüksek dozda ilaç kullandığı görülmektedir(Grafik 8).



Grafik 8 Gerçek Kiloya Göre Günlük Doz Risk Grupları

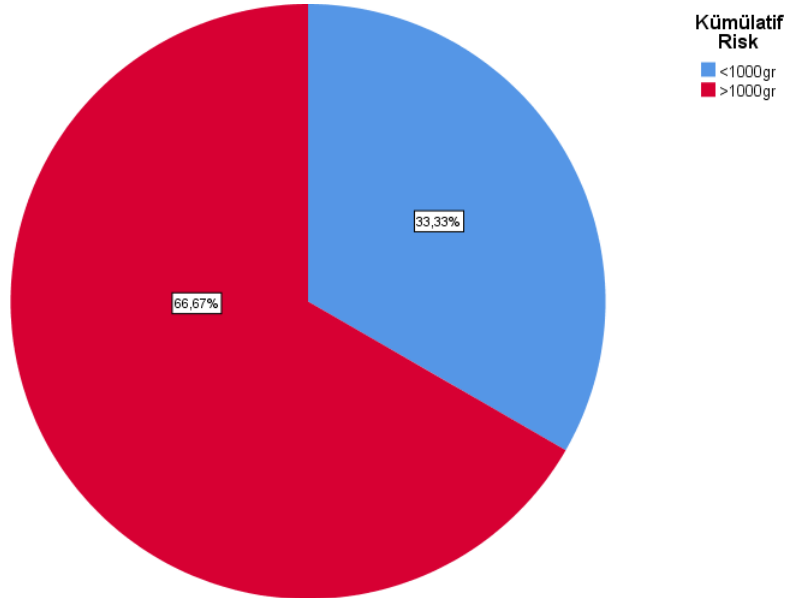
Günlük ilaç kullanım dozu ideal kilo üzerinden sınıflandığı zaman ise 29 hastanın(%96,67) 6,5mg/ideal kilo/gün dozundan fazla ilaç kullandığı görülmektedir. Alt gruplara göre incelediğimiz zaman Grup 1’de yer alan 4 hastadan 3’ü, grup 2’de yer alan 8 hastadan 8’i ve grup 3’de yer alan 18 hastadan 18 hastanın yüksek dozda ilaç kullandığı görülmektedir(Grafik 9).



Grafik 9 İdeal Kiloya Göre Günlük Doz Risk Grupları

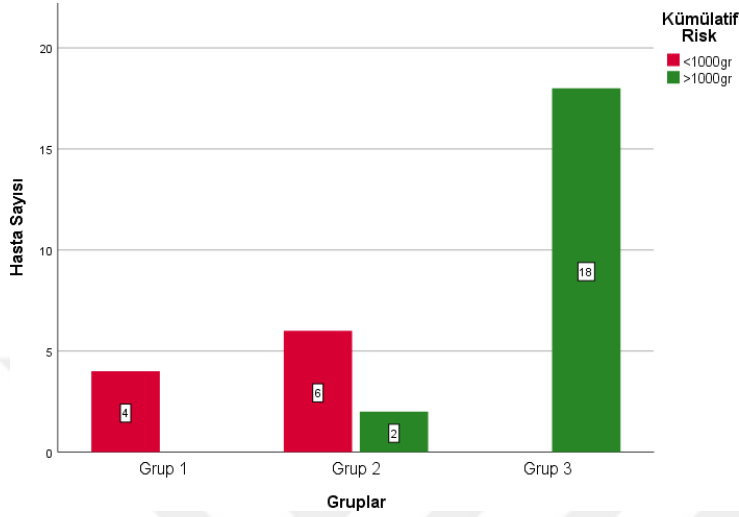
Kümülatif Doz

Hastalar Kümülatif risklerine göre sınıflandırıldıkları zaman 30 hastadan 10 hastanın(%10) kümülatif dozu 1000 gr'ın altında kalırken 20 hastanın(%66,67) kümülatif dozu 1000gr'ın üzerine çıkmaktadır(Grafik 10)



Grafik 10 Kümülatif Doza Göre Risk Grupları

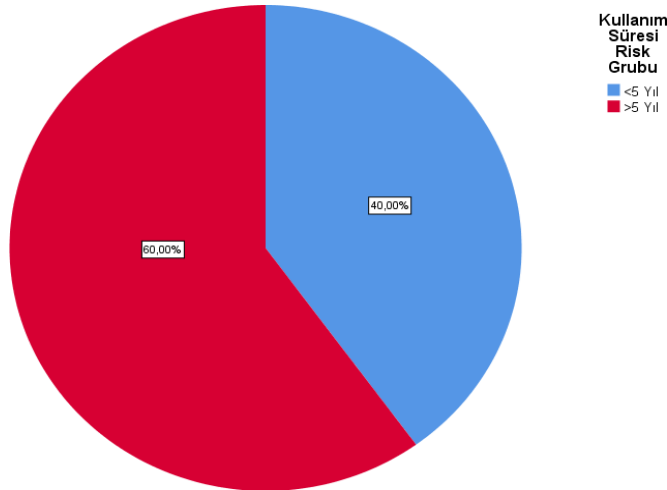
Alt Gruplara göre değerlendirdiğimiz zaman ise Grup 1’de yer alan 4 hastadan hiçbirisinin, grup 2’de yer alan 8 hastadan 2’sinin ve grup 3’de yer alan 18 hastadan 18’inin kümülatif doz hesaplamasında 1000gr’ın üzerinde ilaç kullandığı belirlenmiştir (Grafik 11).



Grafik 11 Alt Gruplara Göre Kümülatif Doz Risk Grupları

Kullanım Süresi

Çalışmaya katılan 30 hasta arasında Kullanım süresine bağlı risk grubu olarak 5yılın üzerinde ilaç kullanan sadece 3. Gruptaki 18 hasta(%60) değerlendirildi(Grafik 12).



Grafik 12 Kullanım Süresi Risk Grubu

Genel Oküler Muayene Sonuçları

Olguların Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği(DEİGK) ve göz içi basıncı(GİB) değerleri Tablo 9’da gösterilmiştir.

Çalışma grubu ile kontrol grubunun DEİGK’leri ve GİB değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Yine çalışma ve kontrol grubu arasında Ishihara kartları ile renkli görme testi ve Amsler Grid testi karşılaştırıldığında iki grupta da bu testlerin tüm hastalarda normal olduğu izlendi. İki grup arasında renkli görme ve Amsler Grid testi sonuçları açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$)

Tablo 9 Çalışma ve Kontrol Grubunun DEİGK ve GİB Değerleri

	Çalışma grubu (Ort±SD) (n:52)	Kontrol Grubu (Ort±SD) (n:52)	p*
DEİGK	0,94±0,08	0,96±0,65	0,236
GİB (mmHg)	15,03±2,35	14,55±2,36	0,114

Ort±SD: Ortalama ± Standart deviyasyon

*Independent-Samples T test

Santral Foveal Kalınlık(SFK) Ölçüm Sonuçları

Çalışma Ve Kontrol Grubunun SFK Ölçüm Sonuçları

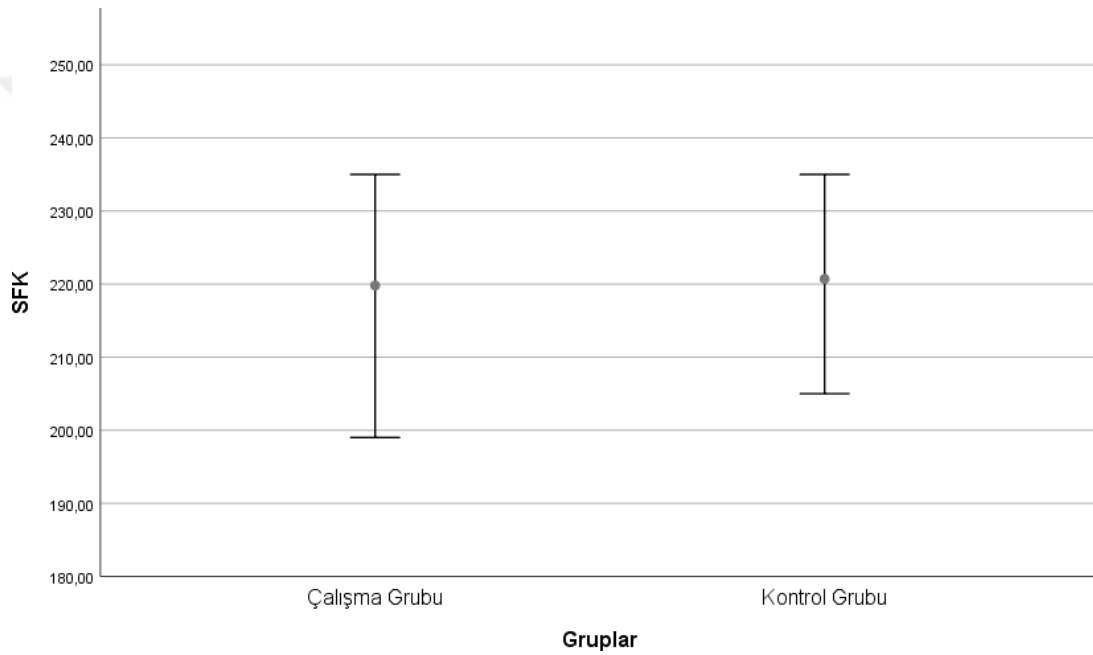
Çalışmaya dahil edilen 60 hastanın ortalama sfk değerleri gruplara göre tablo 10’da gösterilmiştir. SFK açısından çalışma grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,921$).

Tablo 10 Çalışma ve Kontrol Grubu SFK Değerleri

	SFK (Ort±SD) (µm)
Çalışma Grubu (n=30)	220,46±10,10
Kontrol Grubu (n=30)	220,70±7,94
Toplam (n=60)	220,58±9,00
P*	0,921

Ort±SD: Ortalama ± Standart deviyasyon

*Independent-Samples T test

**Grafik 13 Çalışma ve Kontrol Grubu SFK Değerleri**

Alt Grupların SFK Ölçüm Sonuçları

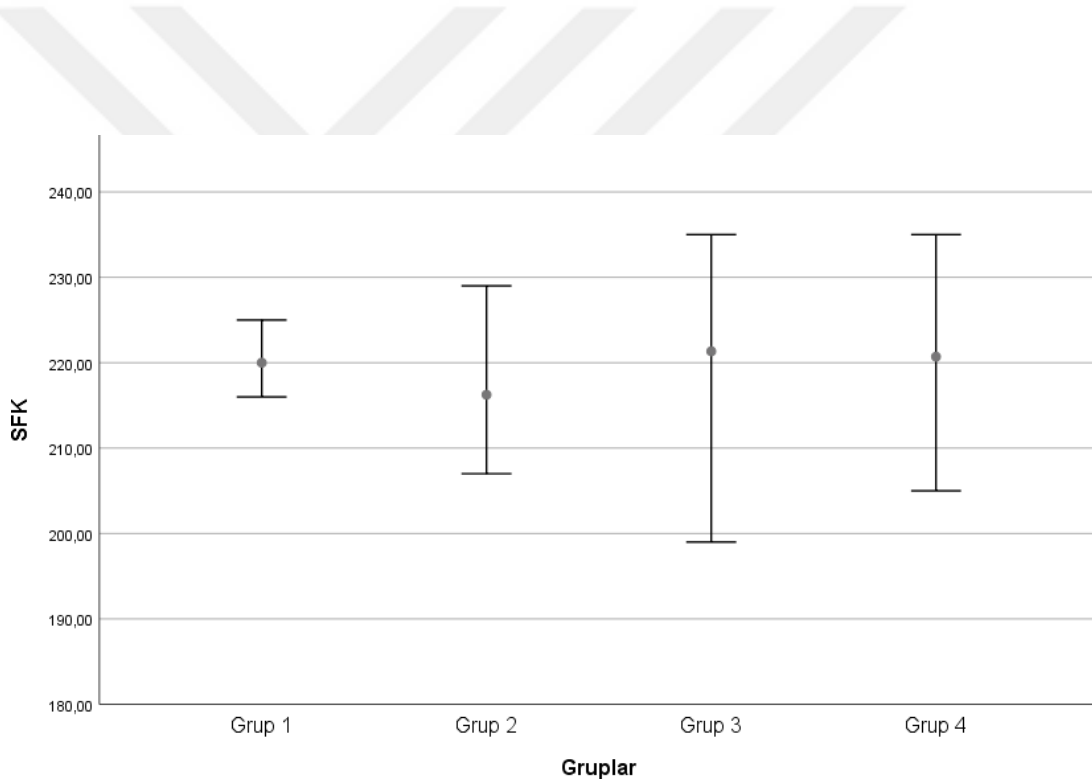
Olguların alt gruplara göre SFK değerleri Tablo 11’de gösterilmiştir. Alt gruplar arasında SFK değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,460$).

Tablo 11 Alt Grupların SFK Ölçüm Sonuçları

	SFK (Ort±SD) (µm)
Grup 1 (n=4)	220,00±4,69
Grup 2 (n=8)	216,25±6,90
Grup 3 (n=18)	222,44±11,74
Grup 4 (n=30)	220,70±7,94
P*	0,460

Ort±SD: Ortalama ± Standart deviyasyon

*One-Way ANOVA



Grafik 14 Alt Grupların SFK Ölçüm Sonuçları

Risk Gruplarına Göre SFK Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması

Kilo Risk Grubuna Göre SFK Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması

Çalışma grubuna dahil edilen 30 hastadan obez risk grubunda yer alan 8 hasta ve kontrol grubunun istatistiksel bilgileri tablo 12’de gösterilmiştir. Obez Hasta grubu ile

kontrol grubu arasında SFK ölçüm değerleri açısından anlamlı fark elde edilememiştir($p=0,783$).

Tablo 12 Kilo Risk Grubuna Göre SFK Değerleri

	SFK (Ort±SD) (µm)
Obez Hasta Risk Grubu (n=8)	223,75±6,92
Kontrol Grubu (n=30)	220,70±7,94
P*	0,783

Ort±SD: Ortalama ± Standart deviyasyon

*Independent-Samples T test

Yaş Risk Grubuna Göre SFK Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması

Çalışma grubuna dahil edilen 30 hastadan 65 yaş üstü 2 hasta ve kontrol grubunun istatistiksel bilgileri tablo 13’de gösterilmiştir. Yaş risk grubu ile kontrol grubu arasında SFK ölçüm değerleri açısından anlamlı fark elde edilememiştir($p=0,448$).

Tablo 13 Yaş Risk Grubuna Göre SFK Değerleri

	SFK (Ort±SD) (µm)
65 Yaş Üstü Risk Grubu (n=2)	224,00±5,65
Kontrol Grubu (n=30)	220,70±7,94
P*	0,448

Ort±SD: Ortalama ± Standart deviyasyon

*Independent-Samples T test

Günlük İlaç Kullanım Dozuna Göre SFK Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması

Çalışma grubuna dahil edilen 30 hastadan gerçek kilosuna göre >5mg/kg/gün dozunda ilaç kullanan 29 hasta ve kontrol grubunun istatistiksel bilgileri tablo 14’de gösterilmiştir. Gerçek kiloya göre >5mg/kg/gün dozunda ilaç kullanan hasta grubu ile

kontrol grubu arasında SFK ölçüm değerleri açısından anlamlı fark elde edilememiştir($p=0,304$).

Tablo 14 Gerçek Kiloya Göre Günlük İlaç Kullanım Dozuna Göre SFK Değerleri

	SFK (Ort±SD) (µm)
>5mg/gerçek kilo/gün risk grubu (n=25)	219,20±9,72
Kontrol Grubu (n=30)	220,70±7,94
P*	0,304

Ort±SD: Ortalama ± Standart deviyasyon

*Independent-Samples T test

Çalışma grubuna dahil edilen 30 hastadan ideal kilosuna göre >6,5mg/kg/gün dozunda ilaç kullanan 29 hasta ve kontrol grubunun istatistiksel bilgileri tablo 15’de gösterilmiştir. İdeal kiloya göre >6,5mg/kg/gün dozunda ilaç kullanan hasta grubu ile kontrol grubu arasında SFK ölçüm değerleri açısından anlamlı fark elde edilememiştir($p=0,366$).

Tablo 15 İdeal Kiloya Göre Günlük İlaç Kullanım Dozuna Göre SFK Değerleri

	SFK (Ort±SD) (µm)
>6,5mg/ideal kilo/gün risk grubu (n=29)	219,93±9,61
Kontrol Grubu (n=30)	220,70±7,94
P*	0,366

Ort±SD: Ortalama ± Standart deviyasyon

*Independent-Samples T test

Kümülatif Doz Risk Grubuna Göre SFK Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması

Çalışma grubuna dahil edilen 30 hastadan kümülatif olarak 1000 gr’dan daha fazla ilaç kullanan 20 hasta ve kontrol grubunun istatistiksel bilgileri tablo 16’da

gösterilmiştir. Kümülatif doz risk grubu ile kontrol grubu arasında SFK ölçüm değerleri açısından anlamlı fark elde edilememiştir($p=0,084$).

Tablo 16 Kümülatif Doza Göre SFK Değerleri

	SFK (Ort $\pm$ SD) (μ m)
Kümülatif doz risk grubu (n=20)	221,05 $\pm$ 10,99
Kontrol Grubu (n=30)	220,70 $\pm$ 7,94
P*	0,084

Ort $\pm$ SD: Ortalama $\pm$ Standart deviyasyon

*Independent-Samples T test

Kullanım Süresi Risk Grubuna Göre SFK Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması

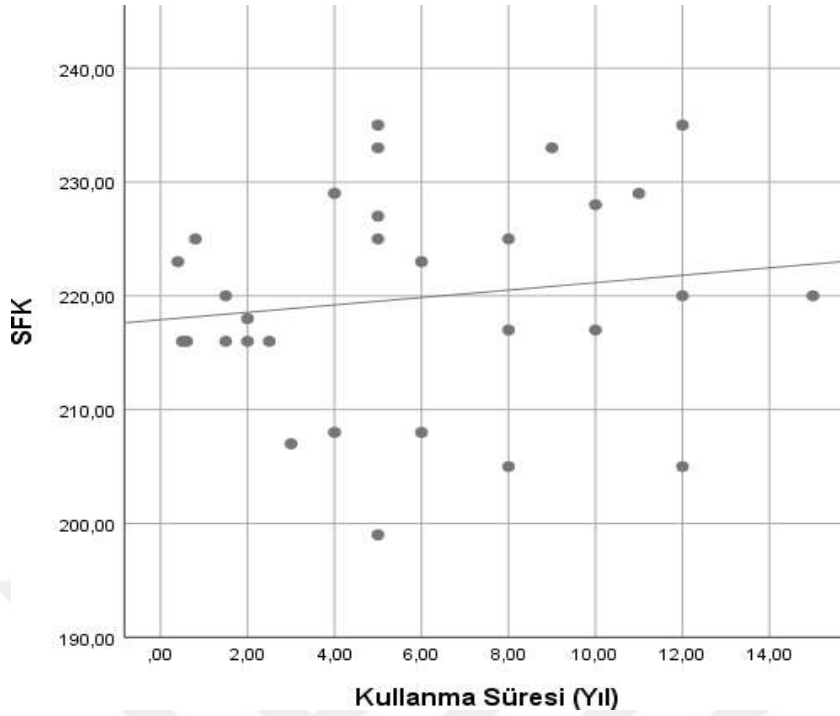
Çalışma grubuna dahil edilen 30 hastadan 5 yıldan uzun süre ilaç kullanan 18 hasta ve kontrol grubunun istatistiksel bilgileri tablo 17’de gösterilmiştir. İlaç kullanım süresi risk grubu ile kontrol grubu arasında SFK ölçüm değerleri açısından anlamlı fark elde edilememiştir($p=0,127$).

Tablo 17 İlaç Kullanma Sürelerine Göre SFK Değerleri

	SFK (Ort $\pm$ SD) (μ m)
Kullanım süresi risk grubu (n=18)	222,44 $\pm$ 11,74
Kontrol Grubu (n=30)	220,70 $\pm$ 7,94
P*	0,127

Ort $\pm$ SD: Ortalama $\pm$ Standart deviyasyon

*Independent-Samples T test



Grafik 15 Hidroksiklorokin Kullanma Süresi ve SFK İlişkisi

4.5 Çalışma Ve Kontrol Grupları Arasında RNFL Değerlerinin Karşılaştırılması

Çalışma ve kontrol grupları arasında dört kadrandan (superior, inferior, nazal ve temporal) ölçülen OKT-RNFL sonuçları arasında anlamlı fark bulunmadı ($P > 0.05$).

Tablo 18 Çalışma ve Kontrol Grupları arasında elde edilen Süperior RNFL değerlerinin karşılaştırılması

	Superior (Ort±SD) (µm)
Çalışma Grubu (n=30)	113.91±10.34
Kontrol Grubu (n=30)	114.25±10.87
P*	0.902

Ort±SD: Ortalama ± Standart deviyasyon

*Independent-Samples T test

Tablo 19 Çalışma ve Kontrol Grupları arasında elde edilen Nazal RNFL değerlerinin karşılaştırılması

	Nazal (Ort±SD) (µm)
Çalışma Grubu (n=30)	83.65±6.99
Kontrol Grubu (n=30)	83.19±5.99
P*	0.785

Ort±SD: Ortalama ± Standart deviyasyon

*Independent-Samples T test

Tablo 20 Çalışma ve Kontrol Grupları arasında elde edilen Temporal RNFL değerlerinin karşılaştırılması

	Temporal (Ort±SD) (µm)
Çalışma Grubu (n=30)	85.75±6.86
Kontrol Grubu (n=30)	85.51±6.35
P*	0.889

Ort±SD: Ortalama ± Standart deviyasyon

*Independent-Samples T test

Tablo 21 Çalışma ve Kontrol Grupları arasında elde edilen Temporal RNFL değerlerinin karşılaştırılması

	İnferior (Ort±SD) (µm)
Çalışma Grubu (n=30)	114.02±10.02
Kontrol Grubu (n=30)	114.14±9.65
P*	0.962

Ort±SD: Ortalama ± Standart deviyasyon

*Independent-Samples T test

5. TARTIŞMA

Çeşitli romatolojik, dermatolojik ve onkolojik hastalıklar nedeniyle hidroklorokin kullanılan hastalarda oküler toksisite nadir olarak görülse de geri dönüşümsüz olarak ortaya çıkan ciddi bir oküler yan etkidir. Özellikle uzun süre ve yüksek dozda ilaç kullanımı gerektiren durumlarda yan etki olasılığı artmaktadır. Hidroklorokin kullanan hastalarda hidroklorokin retinopati prevalansı %7.5 olarak bulunmuştur[99, 100, 108]. Levy ve arkadaşları tarafından 1997 yılında yapılan çalışmada 1207 hidroklorokin kullanan hasta arasında 5 hastada olası retinopati, 1 hastada ise aşikar retinopati tespit edilmiştir[108]. Bizim yaptığımız çalışmada daha önceden ortaya konan eski ve yeni risk faktörleri ile hidroklorokinin santral retina kalınlığı üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Marmor ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda ve Amerikan oftalmoloji Akademisi tarafından yayınlanan rehberlerde hidroklorokin toksisitesi takibinde kullanılacak görüntüleme yöntemlerinin başında SD-OCT gelmektedir[15, 97-100]. Turgut ve arkadaşlarının 2009 yılında yapılan çalışmasında hidroklorokin kullanan hastalarda SD-OCT nin tek başına kullanımının 78.6% sensitivite ve 86.9% spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir[17]. 2014 yılında Melles ve arkadaşlarının yaptığı multimerkezli 3482 hidroklorokin kullanan hastanın dahil olduğu çalışmada 2361 hastada(%67.8) semptom gelişmeden SD-OCT de değişikliklerin gösterildiği bildirilmiştir[100]. Sanabria ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hidroklorokin kullanan 65 yaş üstünde ki hastalarda retinopati takibi için mutlaka SD-OCT nin takip algoritması içerisinde bulunması gerekliliğine değinilmiştir[109]. Yiğit ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada erken dönem bulgularının SD-OCT takibi ile tespit edilebileceği ve iç retinal tabakalarda incelme meydana geldiği belirtilmiştir[110]. Stepien ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada asemptomatik hastaların SD-OCT ile retinopati

gelişmeden önce tespit edilebileceği bildirilmiştir[70]. Kellner ve arkadaşlarının yaptığı 2 farklı çalışmada asemptomatik hastalarda diğer tanı testlerinden önce SD-OCT değişikliklerinin meydana geldiği gösterilmiştir[111, 112]. Amerikan oftalmoloji Akademisi tarafından yayınlanan rehberlerin hepsinde hasta takibinde mutlaka SD-OCT kullanılması gerekliliğinin üstünde durulmuştur[14, 15, 98]. SD-OCT ile hasta takibi tüm bu çalışmalarda görüldüğü gibi hidroksiklorokin retinopatisinde altın standart olarak önerilmektedir.

Genç ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı 33 hastanın dahil edildiği çalışmada hidroksiklorokin kullanan 33 hastada santral foveal kalınlık açısından anlamlı fark elde edilememiştir[113]. Bizim çalışmamızda 30 hasta çalışma grubu ve 30 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma grubunda yer alan hiçbir hastamızda hidroksiklorokin retinopatisi tespit edilmemiştir. Hidroksiklorokin retinopatisinin tespit edilmemesi hidroksiklorokin retinopatisinin nadir olarak görülmesinin bir sonucudur(<%1). Bizim çalışmamıza katılan hastaların SFK değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark elde edilememiştir($p=0,921$). Çalışmamızın sonucu literatür ile paralellik göstermektedir[114]. Hidroksiklorokin retinopatisi OCT görüntülemelerinde öncelikle parafoveal alanda fotoreseptör tabakasının inceliğiyle ve retina pigment epitel yapısının bozulmasıyla kendini göstermektedir. Parafoveal alanda gerçekleşen bu incelemeden sonra santral foveada ki çukurluk rölâtif olarak kaybolmakta ancak SFK terminal döneme kadar etkilenmemektedir[63].

Amerikan Oftalmoloji Akademisi(AAO) hidroksiklorokin toksisitesi ile ilgili ilki 2002 yılında sonuncusu 2016 yılında olmak üzere 3 adet rehber yayınlamıştır[13-15, 100]. 2016 yılında çıkarılan son rehberde yer alan bilgilere göre risk faktörleri ortaya çıkarılmış olup hangi hastalarda hangi sıklıkla hidroksiklorokin retinopatisi açısından takip yapılması gerektiği belirtilmiştir. 5 yıldan uzun süre tedavi görenler, >5mg/gerçek vücut ağırlığı/gün tedavi alanlar, böbrek hastalığı bulunanlar, başka oküler hastalık nedeni ile makülopatisi olanlar, tamoksifen kullanan hastalar yüksek risk grubunda değerlendirilmiş olup 2011 yılında rehberde yer alan 65 yaş üstü olmak, >1000gr kümülatif dozda ilaç kullanmak ve karaciğer hastalığı bulunması risk faktörü olarak değerlendirilmemiştir[14, 15, 100].

Bizim çalışmamızda sistemik ek bir hastalığı olan ve ek sistemik ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldığından makülopatisi olan hastalar, böbrek ve karaciğer hastalığı bulunan hastalar ve tamoksifen kullanan hastalar risk grubu olarak değerlendirilmemiştir.

Hidroksiklorokin retinopatisi gelişmesinde ki en etkili risk faktörü günlük ilaç kullanım dozu olarak tespit edilmiştir[100]. İlaç dozu $>5\text{mg/gerçek vücut ağırlığı/gün}$ dozun üstüne çıkılması oküler toksisite riskini dramatik olarak artırmaktadır. Günlük ilaç dozu hesaplamasında geçmişte ideal kilo hesaplanması risk faktörü olarak kullanılmıştır[99, 115, 116]. Günümüzde ise gerçek kilo kullanılmasının daha iyi bir gösterge olduğu, sensitivite ve spesifitesinin daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur ve hastaların ortalama gerçek kilosunun ideal kilolarına göre %25-30 daha fazla olduğundan $5\text{mg/gerçek kilo/ gün}$ dozu risk faktörü olarak kullanılmaya başlanmıştır[100]. Ayrıca AAO 2016 rehberine göre 5mg/kg dozunda ilaç kullanan hastalar ile 4mg/kg gün dozunda ilaç kullanan hastalar karşılaştırıldığında riskin 3 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir[100]. Leung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada onkolojik terapi amacı ile $>20\text{mg/kg/gün}$ dozun üstünde ilaç kullanan 7 hastada insidansın %40 olduğu, yine navajas ve arkadaşlarının yaptığı greft versus host hastalığında yüksek doz hidroksiklorokin kullanan 12 hastada insidansın %25 olduğu ve retinal hasarın 1-2 yıl içerisinde ortaya çıktığı gösterilmiştir[117, 118]. Retinopati görülme sıklığı 5mg/kg/gün dozun altında çok nadir olmakla beraber yapılan çalışmalarda hastaların yaklaşık %12-%56'sının 5mg/kg dan yüksek doz kullandığı gösterilmiştir[108, 115, 119]. Tüm bu göstergeler bize hidroksiklorokin retinopatisi gelişmesinde en yüksek risk faktörünün günlük ilaç dozu olduğunu göstermektedir[100].

Bizim çalışmamızda çalışma grubunda yer alan 30 hastanın ideal kiloya göre hesaplanan ortalama günlük dozu $7,80\pm 0,88 \text{ mg/kg/gün}$, gerçek kiloya göre hesaplanan ortalama günlük dozu $5,95\pm 0,89 \text{ mg/kg/gün}$ olarak tespit edilmiştir. Yaptığımız çalışmada, çalışmaya dahil edilen 30 hastadan 25 hasta (%83,33) gerçek kilosuna göre 5mg/kg/gün dozundan daha fazla ilaç kullanmakta idi. Gerçek kiloya ile hesaplanan günlük doz miktarına göre santral makula kalınlığı karşılaştırıldığında elde ettiğimiz

sonuçlara göre SFK değerleri açısından kontrol grubu ile anlamlı bir fark elde edilememiştir($p=304$). Çalışmamıza dahil edilen 30 hastadan 29 hastanın (%96,67) ideal kilosuna göre 6,5mg/kg/gün'den daha yüksek dozda hidroksiklorokin kullandığı tespit edilmiştir. İdeal kilosuna göre 6,5mg/kg/gün'den daha fazla ilaç kullanan hastaların kontrol grubu ile SFK değerleri açısından karşılaştırılmasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir($p=366$).

Çalışmamıza katılan hastaların büyük bir çoğunluğu hem gerçek kilosuna göre olsun hem de ideal kilosuna göre olsun önerilen dozun üstünde ilaç kullanmakta idi. Bu fazla ilaç kullanımının asıl sebebi hidroksiklorokin klinisyenler tarafından hastaya başlanırken hasta ağırlığının dikkate alınmadan günlük 400mg olarak verilmesidir. Çalışmamıza katılan 30 hastanın tamamı günlük 400mg dozunda ilaç kullanmakta idi. Ve 80 kg'ın altında ağırlığa sahip her hasta 5mg/kg/gün dozun üstünde ilaç kullanmakta idi. Romatolojik hastalıkların büyük bir çoğunluğunun kadınlardan oluşması sebebi ile çalışmamıza katılan hastaların büyük bir çoğunluğu(%96,67) kadınlardan oluşmakta idi. Çalışmamıza katılan kadınların ortalama kilolarının 80 kilonun altında ($69,33 \pm 9,15$ kg) olduğu göz önünde bulundurulduğunda hastaların yine büyük bir çoğunluğu gerçek kiloya göre hesaplanan günlük kullanım dozunun üstünde (%83,33) kalmaktadır. Yüksek dozda ilaç kullanan hastalar tespit edildiği zaman rpimer hastalığı takip eden klinisyen uyarılarak dozun kiloya göre ayarlanması sağlanmalıdır. Ancak bu şekilde hidroksiklorokin retinopati görülme insidansı ve prevalansı düşürülebilir çünkü günümüzde hidroksiklorokin retinopatisi gelişme insidansını artıran en önemli faktörün günlük ilaç kullanma dozu olduğu düşünülmektedir. Son yapılan çalışmalar da bu bulguyu desteklemektedir[117, 118].

Hidroksiklorokin retinopatisinde günlük doz kadar önemli bir risk faktörü de kullanım süresidir. AAO'nun 2016 rehberinde 5 yıldan uzun süreli kullanım risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Melles ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı 3482 hastanın takip edildiği çalışmada 5mg/kg dozda ilaç kullanan hastalarda ilk 10 yılda riskin çok düşük olduğu, 10 yıllık insidansın %10, 20 yıllık insidans ise %40 olduğu tespit edilmiştir[100]. Aynı çalışma kullanım dozuna göre süre arttıkça riskin arttığını göstermiştir. Bernstein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 10 yıldan az süredir

hidroksiklorokin kullanan hiçbir hastada retinopati saptanmamıştır[1]. Bergholz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kullanım süresinin en önemli risk faktörü olduğu belirtilmiştir[120]. Couturier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5 yıllık kullanımda risk %1, 10 yıllık kullanımda risk %2 ve 20 yıllık kullanımda ise riskin %20'lere kadar çıktığı tespit edilmiştir[121].

Yaptığımız çalışmada Ortalama kullanım süresinin $5,82 \pm 4,11$ yıl olduğu görülmüştür. Çalışmamıza katılan 30 hastadan 18 hasta(%60) 5 yıldan fazla ilaç kullanan risk grubunda yer almakta idi. Hastalar hidroksiklorokin kullanım süresine göre gruplandırıldığında 5 yıldan uzun süre ilaç kullanan hastalarla kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı($p=0,127$). Aynı şekilde çalışmamızda alt gruplar kullanım süresine göre alt gruplara ayrıldığında alt gruplar arasında SFK ölçüm değerleri arasından anlamlı bir fark elde edilemedi.

Hidroksiklorokin toksisitesini erken tanıyabilmek adına birçok risk faktörü tanımlanmıştır ve günümüzde halen tanımlanmaktadır[99, 108]. Risk faktörleri arasında tartışmalı olan konulardan bir tanesi günlük doz hesaplamasında gerçek kilo yerine ideal kilo hesaplanmasıdır. Hidroksiklorokin yağ dokusunda dağılımı az olduğundan kişinin gerçek kilosu yerine yağsız vücut ağırlığının kullanılmasının daha doğru olduğu düşünülmüştür. İdeal kilo kişinin yağsız vücut ağırlığı ve insan vücudunda bulunması gereken minimum yağ miktarının toplanması ile ortaya çıkan kilodur. İdeal kilo hesaplamak için klinisyenler ve oftalmologlar yaptıkları çalışmalarda çeşitli formüller kullanmışlardır[95, 99, 105, 115, 120, 122-125]. Obez hastalarda hidroksiklorokin retinopati riskinin daha fazla olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur[13, 95, 126]. Bu çalışmalar sonucunda gerçek kilonun ideal kiloya göre kullanımının hidroksiklorokin retinopatisi ile daha fazla ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Çünkü ideal kiloda hastanın gerçek kilosu ve obezite risk faktörü dışlanmaktadır ve bu da ideal kilonun risk faktörü olarak gücünü azaltmaktadır. Melles ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gerçek kilonun ideal kiloya göre daha iyi bir belirteç olduğu ortaya konmuştur[100]. Hidroksiklorokin günlük kullanım dozu 400mg/gün'dür. Hastaların kiloları dikkate alınmaksızın genelde bu doz kullanılmakla beraber ideal kilo hesaplanırken sadece cinsiyet ve boy dikkate alındığı için ideal kilo hesaplaması risk üzerinde yetersiz kalmaktadır[127]. Matthew ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda hidroksiklorokin kullanan hastalarda ideal kiloya göre hesaplama yapıldığında erkeklerin %56'sı kadınların ise %46'sı önerilen dozun üstünde ilaç kullanımına maruz kalmaktadır[127]. İdeal kilo hesaplamasında ki çok çeşitli formüllerin bulunması ve hesaplama zorlukları hidroksiklorokin retinopatisi riski ile korelasyonun gösterilmesini daha zor hale getirmiştir[100].

Yaptığımız çalışmada ideal kilo hesaplaması şu şekilde yapılmıştır; kadınlarda: $45,5 + 2,3 \times (\text{İnç cinsinden boy} - 60)$, erkeklerde: $50 + 2,3 \times (\text{İnç cinsinden boy} - 60)$ [99]. Çalışmamıza katılan hastaların gerçek kilo ortalamaları $69,33 \pm 9,15$ kg ve ideal kilo ortalamaları $52,38 \pm 3,90$ kg olarak ölçülmüştür. Hastaların gerçek kiloları ideal kilolarından %32,33 daha fazladır. Bu sonuç literatür ile paralellik göstermektedir. 6,5mg/ideal kilo/gün dozu, 5mg/gerçek kilo/gün dozuna dönüştürülürken toplumun genelinin gerçek kilosunun ideal kilosundan yaklaşık %25-%30 daha yüksek olduğu göz önüne alınmıştır. Çalışma grubunda yer alan hastaların ortalama BKİ değerleri $27,19 \pm 3,85$ olarak tespit edilmiş olup 8 hasta(%26,67) obez sınıfında yer almakta idi. Obez Hasta grubu ile kontrol grubu arasında SFK ölçüm değerleri açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark elde edilememiştir($p=0,783$)

AAO'nun yayınladığı geçmiş rehberlerde hidroksiklorokin retinopatisi ile ilgili kümülatif dozun riski artırdığından ve özellikle hidroksiklorokin için >1000 gr dozun risk faktörü olduğundan bahsedilmekte idi[14, 98]. Ancak Melles ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı multimerkezli çalışmada, kümülatif dozdan ziyade günlük dozun ve kullanım süresinin ayrı ayrı riski artırdığı ve kümülatif dozun risk ile orantı göstermediği ortaya çıktı[15, 100]. Yaylalı ve arkadaşlarının türk popülasyonu üzerinde yaptıkları çalışmada 31 hastalık seride kümülatif doz ve retinopati gelişme insidansı arasında anlamlı bir bağlantı tespit edilememiştir[128].

Bizim çalışmamızda çalışmaya katılan 30 hastanın ortalama kümülatif dozu $879,89 \pm 663,83$ gr olarak bulunmuştur. 30 hastadan 20 hasta(%66,67) risk grubu olarak değerlendirilen 1000gr' kümülatif dozun üstüne çıkmaktadır. Kümülatif olarak 1000 gr'dan daha fazla hidroksiklorokin kullanan 20 hasta ve kontrol grubu SFK değerleri açısından karşılaştırıldığında elde ettiğimiz sonuçlara göre anlamlı bir fark elde

edilememiştir($p=0,084$)

Yaş ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda 65 yaş üstünde olmanın riski artırdığından bahsedilmekte idi[14, 98]. Yaşlıların hala hidroksiklorokin toksisitesi ile ilgili yüksek riskli grup olduğu ve yaşlıların dokularının ilaç toksisitelerine daha yatkın olduğu düşünülmektedir. Yaşlılarda hidroksiklorokin toksisitesinin daha fazla görüldüğü aşikar olmakla beraber yapılan çalışmalarda yaşı toksisite riskini artırdığı ortaya konamamıştır[15]. Johnson ve Vine 47 hastalık serilerinde, 60 yaşın altında hiçbir hastada hidroksiklorokin makülopatisi saptanmazken; 60 yaşın üstünde 13 hastada hidroksiklorokin toksisitesi bulunmuştur[105]

Bizim çalışmamızda çalışma grubundan sadece 2 hasta 65 yaş üzerinde idi. Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı $45,33 \pm 12,65$ yıl idi. Bu 2 hasta da 5 yıldan fazla ilaç kullanan hasta grubunda yer almakta idi. Yaş risk grubu ile kontrol grubu arasında SFK ölçüm değerleri açısından anlamlı fark elde edilememiştir($p=0,448$).

Yaptığımız çalışma sadece santral foveal kalınlık değerinin hastaların risk faktörlerine göre karşılaştırılarak anlamlı bir farklılık yakalayabilme üzerine odaklanmıştır. Çalışmamızda AAO'nun son rehberinde belirlediği ve geçmiş rehberlerinde bahsettiği risk faktörleri üzerinden karşılaştırma yapılmıştır. sistemik ek bir hastalığı olan ve ek sistemik ilaç kullanan hastalar daha kısıtlı bir hasta grubunda daha berrak sonuçlar elde edebilmek için çalışma dışı bırakıldığından makülopatisi olan hastalar, böbrek ve karaciğer hastalığı bulunan hastalar ve tamoksifen kullanan hastalar bizim çalışmamızda risk grubu olarak değerlendirilmemiştir. Çalışma grubu ve kontrol grubu arasında ve alt gruplar arasında yapılan SFK ölçümleri açısından anlamlı bir fark elde edilememiştir. Risk grupları ise teker teker ele alınarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SFK değerleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Çalışmamız SFK ölçüm değerlerinin hidroksiklorokin retinopatisinin erken dönemde yakalayabilmek için güçlü bir prediktör olmayabileceğini göstermektedir. Ancak literatüre baktığımız zaman güneydoğu anadolu bölgesinde hastaların santral foveal kalınlık değerleri ile ilgili kapsamlı bir çalışma olmadığını görmekteyiz. Hayvansal ağırlıklı beslenen güneydoğu anadolu bölgesinde gerçekleştirdiğimiz çalışmamızın bu konuda demografik olarak

değerli veriler içerdiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın kısıtlılıklarını değerlendirirsek; hidrosiklorokin retinopatisi nadir izlendiği ve kliniğimize düşük sayıda refere edilmesi nedeniyle, hasta sayısının az olması, hasta uyumunun düşük olması nedeniyle uzun süreli progresyon takibi yapılamadan tekli ölçümler yapılması, çalışmada tek başına SD-OKT nin yeterliliğini değerlendirdiğimiz için ek görüntüleme yöntemlerinin kullanılmaması ve SD-OKT ile sınırlı sayıda parametrenin değerlendirilebilmesi çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir. SD-OKT ile peripapiller sinir lifi kalınlığının incelendiği Lee E.J. ve arkadaşlarına ait çalışmada ise global ve altı kadran değerlendirmede hidrosiklorokin kullanan hastalarda, kontrol grubuna göre anlamlı incelmeye görülmemektedir. Hatta hidrosiklorokin retinopatisi gelişen hastalarda bu bölgelerde geçici kalınlaşma izlenebilir. Sonuç olarak OKT-RNFL ölçümleri hidrosiklorokin toksisite değerlendirilmesinde efektif bir araç değildir[129].

Tanıya yardımcı olabilecek diğer uygulama ve testleri değerlendirirsek, Baseline muayenede Ishihara renkli görme testi yapılması, renkli fundus fotoğrafı çekilmesi, düzenli muayeneye gelmeyen uyumu düşük hastalarda ise hastanın skotom gelişimi açısından kendi kendini takip etmesine olanak sağlayan Amsler Grid testinin uygulanması tanıya yardımcı olabilecek parametreler olarak önerilir. Ancak Köse ve arkadaşlarının çalışmasında gösterdiği gibi Amsler Grid ve renkli görme testinin erken tanıda çok fazla değer taşımadığı ve her iki testin de yanlış paylarının olabileceği akılda tutulmalıdır[130].

Şubat 2018 tarihli The Royal College of Ophthalmologists Hidrosiklorokin Retinopatisinin Değerlendirilmesi Klinik Prensiplerinin de öngördüğü üzere, nadir görülmesine rağmen, retinal toksisite geliştiğinde kalıcı görme kaybı gelişmesi nedeniyle, hidrosiklorokin kullanan hastalarda zamanında muayene ve doğru tetkiklerin aşama aşama uygulanması kritik önemlidir. Rutin toksisite değerlendirilmesinde 10:2 ve gerekli olgularda 30:2 görme alanı, SD-OKT, FAF ve multifokal ERG kullanılmaktadır. Hidrosiklorokine bağlı retinal toksisite geliştiği halde SD-OKT ve FAF normal olarak sonuçlanan hastalar olduğu akılda tutulmalıdır ve bu hastalarda mutlaka multifokal ERG

ile tanıya gidilmelidir. Sonuç olarak, bizim çalışmamızın sonuçlarının da desteklediği gibi SD-OKT ile yapılan takipler, hidroksiklorokine ait retinal toksisiteyi göstermede tek başına yeterli değildir[131].



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Hidroksiklorokin kullanan 30 hastanın 30 gözü ve kontrol grubunda yer alan 30 sağlıklı bireyin 30 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada değerlendirilen gruplar arasında yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Cinsiyet açısından ise hastalar ağırlıklı olarak kadınlardan oluşmakta idi.

2. Çalışma ve kontrol grubu karşılaştırıldığında SFK değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

3. Alt gruplar değerlendirildiğinde hidroksiklorokini 1 yıldan az kullanan hastalar, 1-5 yıl arası süredir kullanan hastalar ve 5 yıldan uzun süredir kullanan hastalar karşılaştırıldığında SFK ölçüm değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

4. Çalışma grubuna dahil edilen hastalar yaş, kilo, günlük ilaç kullanım dozu, kümülatif ilaç dozu ve kullanım süresine göre risk gruplarına ayrılarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her bir grup için anlamlı bir fark elde edilememiştir.

5. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların günlük toplam 400mg dozda ilaç kullandığı tespit edilmiş olup hastaların %96,67'sinin ideal kilolarına göre, hastaların %83,33'ünün gerçek kilolarına göre yüksek dozda ilaç kullandığı tespit edilmiştir.

Hidroksiklorokin günümüzde birçok romatizmal ilacın ilk seçenek tedavisi olarak yer almaktadır. Hidroksiklorokin retinopatisi nedeni tam olarak anlaşılamamış çeşitli faktörlerle ilişkilendirilen ve risk faktörleri ortaya konmak istenen nadir ancak geri dönüşümsüz önemli bir komplikasyondur. Bu komplikasyonun önlenmesi ve geri dönüşümsüz aşamalara gelmeden önce erken dönemde basit prediktörler kullanılarak yakalanabilmesi hasta takibi ve güvenliği açısından şarttır. Bu nedenle çalışmam sayılarının

ve çalışma grubuna dahil edilen hasta sayılarının artırılması ve sadece hidroklorokin retinopatisi geçiren hastalar üzerinde yapılacak olan geniş çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak sadece SD-OCT ile yapılacak olan takiplerde santral foveal kalınlık ölçümlerinin yeterli bir belirteç olmayacağı çalışmamızda görünmektedir. Ancak bahsi geçen konularda daha net bilgi ve fikir sahibi olabilmek adına daha anlamlı sonuçlar yakalayabilmek adına daha fazla hastanın çalışmaya dahil edildiği, uzun süreler progresyon takibinin yapıldığı, ek görüntüleme yöntemleri ile SD-OCT'nin kombine edildiği ve SD-OCT ile ölçüm yapılabilen gözün arka segment parametrelerinin çeşitlendirildiği çok merkezli çalışmalar planlanabilir.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hidroksiklorokinin süre ve doza bağlı olarak retina üzerine etkisinin araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	301

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Gaziantep Üniversitesi Hayvan Deneyleri Araştırma Merkezi Binası (GAÜNDAM) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 27310 Şehitkamil/Gaziantep
	TELEFON	0342 360 12 00-Dahili 4800
	FAKS	-
	E-POSTA	etikkurul@gantep.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Oğuzhan SAYGILI
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göz Hastalıkları
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	
	DESTEKLEYİCİ	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐
		FAZ 2 ☐
		FAZ 3 ☐
		FAZ 4 ☐
		Gözlemsel ilaç çalışması ☐
		Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐
		İlaç dışı klinik araştırma ☒
		Diger ise belirtiniz :
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diger ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diger ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diger ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diger ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☐				

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Aysun BARANSEL ISIR

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hidroksiklorokinin süre ve doza bağlı olarak retina üzerine etkisinin araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	301

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2019/301	Tarih: 28.08.2019
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr.Aysun BARANSEL ISIR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr.Aysun BARANSEL ISIR	ADLİ TIP	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof.Dr. Yasemin ZER	MİKROBİYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof.Dr.Özlem ALTINDAĞ	FİZİK TEDAVİ ve REHABİLİTASYON	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof.Dr.Birgül ÖZÇİRPİCİ	HALK SAĞLIĞI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof.Dr.Muradiye NACAK	TIBBİ FARMAKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. İlker SEÇKİNER	ÜROLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Mehmet KESKİN	ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Sinan AKBAYRAM	ÇOCUK HEMATOLOJİ ve ONKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Ramazan BAL	FİZYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Umut ELBOĞA	NÜKLEER TIP	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Serkan GÜRGÜL	BIYOFİZİK	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Eda Didem YALÇIN	AĞIZ DİŞ ve ÇENE RADYOLOJİSİ	Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Gönül KARATAŞ DURUSOY	GÖZ HASTALIKLARI	Gaziantep Dr. Ersin Arslan Eğ. Arş. Hast.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Emine Aybükten YILDIRIM	AVUKAT (Hukukçu)	Gaziantep Barosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Hasan KİCIKOĞLU	OKUL ÖNCESİ ÖĞRETMENİ	Gaziantep Anaokulu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı, Prof. Dr. Aysun BARANSEL ISIR

7. KAYNAKLAR

1. Bernstein, H.N., *Ocular safety of hydroxychloroquine*. Ann Ophthalmol, 1991. **23**(8): p. 292-6.
2. Hobbs, H.E., A. Sorsby, and A. Freedman, *Retinopathy following chloroquine therapy*. Lancet, 1959. **2**(7101): p. 478-80.
3. Shearer, R.V. and E.L. Dubois, *Ocular changes induced by long-term hydroxychloroquine (plaquenil) therapy*. Am J Ophthalmol, 1967. **64**(2): p. 245-52.
4. Finbloom, D.S., et al., *Comparison of hydroxychloroquine and chloroquine use and the development of retinal toxicity*. J Rheumatol, 1985. **12**(4): p. 692-4.
5. Lozier, J.R. and M.H. Friedlaender, *Complications of antimalarial therapy*. Int Ophthalmol Clin, 1989. **29**(3): p. 172-8.
6. Rosenthal, A.R., et al., *Chloroquine retinopathy in the rhesus monkey*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1978. **17**(12): p. 1158-75.
7. Mahon, G.J., et al., *Chloroquine causes lysosomal dysfunction in neural retina and RPE: implications for retinopathy*. Curr Eye Res, 2004. **28**(4): p. 277-84.
8. Sundelin, S.P. and A. Terman, *Different effects of chloroquine and hydroxychloroquine on lysosomal function in cultured retinal pigment epithelial cells*. APMIS, 2002. **110**(6): p. 481-9.
9. Duncker, G. and T. Bredehorn, *Chloroquine-induced lipidosis in the rat retina: functional and morphological changes after withdrawal of the drug*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1996. **234**(6): p. 378-81.
10. Moschos, M.M., et al., *Assessment of hydroxychloroquine maculopathy after cessation of treatment: an optical coherence tomography and multifocal electroretinography study*. Drug Des Devel Ther, 2015. **9**: p. 2993-9.
11. Aydın, P. and Y.A. Akova, *Temel Göz Hastalıkları*. 2013: Güneş.

12. Easterbrook, M., *Long-term course of antimalarial maculopathy after cessation of treatment*. Can J Ophthalmol, 1992. **27**(5): p. 237-9.
13. Marmor, M.F., et al., *Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology*. Ophthalmology, 2002. **109**(7): p. 1377-82.
14. Marmor, M.F., et al., *Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy*. Ophthalmology, 2011. **118**(2): p. 415-22.
15. Marmor, M.F., et al., *Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision)*. Ophthalmology, 2016. **123**(6): p. 1386-94.
16. Marmor, M.F., *New American Academy of Ophthalmology recommendations on screening for hydroxychloroquine retinopathy*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(6): p. 1764.
17. Turgut, B., et al., *Detection of the regression on hydroxychloroquine retinopathy in optical coherence tomography*. Clin Rheumatol, 2009. **28**(5): p. 607-9.
18. Boll, F., *On the anatomy and physiology of the retina*. Vision Res, 1977. **17**(11-12): p. 1249-65.
19. Williams, P., et al., *Gray's Anatomy*. 1989.
20. Matsumoto, B., J.C. Blanks, and S.J. Ryan, *Topographic variations in the rabbit and primate internal limiting membrane*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1984. **25**(1): p. 71-82.
21. Foos, R.Y., *Ultrastructural features of posterior vitreous detachment*. Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol, 1975. **196**(2): p. 103-11.
22. Marshall, J., *The Retina: An Approachable Part of the Brain*. The British Journal of Ophthalmology, 1989. **73**(6): p. 479-480.
23. Linberg, K.A. and S.K. Fisher, *An ultrastructural study of interplexiform cell synapses in the human retina*. J Comp Neurol, 1986. **243**(4): p. 561-76.
24. Apaydın, C., *Anotomi*, ed. Y.A. Akova and P. Aydın. 2001: Güneş kitabevi.
25. Özçetin, H., *Retina Hastalıkları*. 2003: Nobel Tıp Kitabevleri.

26. Curcio, C.A., et al., *Human photoreceptor topography*. J Comp Neurol, 1990. **292**(4): p. 497-523.
27. Akar, S., *Retina embriyogenezi-fizyolojisi, muayene yöntemleri, retina dejeresanları*. 2 ed., ed. Y.A. Akova and P.A. O'Dwyer. 2011: Güneş tıp kitapçevleri.
28. Sparrow, J.R., D. Hicks, and C.P. Hamel, *The retinal pigment epithelium in health and disease*. Current molecular medicine, 2010. **10**(9): p. 802-823.
29. McCaa, C.S., *The eye and visual nervous system: anatomy, physiology and toxicology*. Environ Health Perspect, 1982. **44**: p. 1-8.
30. Edwards, R.B., et al., *Synthesis of retinoic acid from retinol by cultured rabbit Muller cells*. Exp Eye Res, 1992. **54**(4): p. 481-90.
31. Provis, J.M., *Development of the primate retinal vasculature*. Prog Retin Eye Res, 2001. **20**(6): p. 799-821.
32. *Basic and Science Course, in Section 12: Retina and Vitreus*. 2008, American Academy of Ophthalmology.
33. Sjostrand, F.S., *Structure determines function of the retina, a neural center. 4. The 'duplex' nature of vision*. J Submicrosc Cytol Pathol, 1998. **30**(4): p. 463-74.
34. Wilkinson, C.P., *Michels Retinal Detachment 2ed.* . 1997: MOSBY.
35. Nickla, D.L. and J. Wallman, *The multifunctional choroid*. Prog Retin Eye Res, 2010. **29**(2): p. 144-68.
36. Snell, R.S., *Clinical Anatomy of the Eye*. 2nd edition. 1998: USA: Blackwell Science, Inc.
37. Goldwyn, R.M., *Gray's anatomy*. Plast Reconstr Surg, 1985. **76**(1): p. 147-8.
38. Fujiwara, T., et al., *Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes*. Am J Ophthalmol, 2009. **148**(3): p. 445-50.
39. Spaide, R.F., H. Koizumi, and M.C. Pozzoni, *Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography*. Am J Ophthalmol, 2008. **146**(4): p. 496-500.

40. Krumpaszkzy, H.G. and V. Klauss, [*Cause of blindness in Bavaria. Evaluation of a representative sample from blindness compensation records of Upper Bavaria*]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 1992. **200**(2): p. 142-6.
41. Guyer, D. and W. Green, *The Choroid: Structural Considerations*. . Retina 4th Ed. 2006: Elsevier.
42. Mrejen, S. and R.F. Spaide, *Optical coherence tomography: imaging of the choroid and beyond*. *Surv Ophthalmol*, 2013. **58**(5): p. 387-429.
43. Anand-Apte, B., J. Hollyfield, and C. Clinic, *Developmental Anatomy of the Retinal and Choroidal Vasculature*. 2010.
44. Remington, L.A., *Chapter 4 - Retina*, in *Clinical Anatomy of the Visual System (Second Edition)*, L.A. Remington, Editor. 2005, Butterworth-Heinemann: Saint Louis. p. 55-86.
45. Ernest, J.T., W.H. Stern, and D.B. Archer, *Submacular choroidal circulation*. *Am J Ophthalmol*, 1976. **81**(5): p. 574-82.
46. Duane, T.D., W. Tasman, and E.A. Jaeger, *Duane's Ophthalmology*. 2011.
47. Yoneya, S. and M.O. Tso, *Angioarchitecture of the human choroid*. *Arch Ophthalmol*, 1987. **105**(5): p. 681-7.
48. Wangsa-Wirawan, N.D. and R.A. Linsenmeier, *Retinal oxygen: fundamental and clinical aspects*. *Arch Ophthalmol*, 2003. **121**(4): p. 547-57.
49. Wallman, J., et al., *Moving the retina: choroidal modulation of refractive state*. *Vision Res*, 1995. **35**(1): p. 37-50.
50. Parver, L.M., *Temperature modulating action of choroidal blood flow*. *Eye (Lond)*, 1991. **5** (Pt 2): p. 181-5.
51. Leung, C.K., et al., *Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography a study on diagnostic agreement with Heidelberg Retinal Tomograph*. *Ophthalmology*, 2010. **117**(2): p. 267-74.
52. Huang, D., et al., *Optical coherence tomography*. *Science*, 1991. **254**(5035): p. 1178-81.

53. Fujimoto, J.G., et al., *Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy*. Neoplasia, 2000. **2**(1-2): p. 9-25.
54. Brezinski, M.E., et al., *Optical coherence tomography for optical biopsy. Properties and demonstration of vascular pathology*. Circulation, 1996. **93**(6): p. 1206-13.
55. Adhi, M. and J.S. Duker, *Optical coherence tomography--current and future applications*. Curr Opin Ophthalmol, 2013. **24**(3): p. 213-21.
56. Marschall, S., et al., *Optical coherence tomography-current technology and applications in clinical and biomedical research*. Anal Bioanal Chem, 2011. **400**(9): p. 2699-720.
57. Ekinci, M., et al., *Retinal nerve fibre layer, ganglion cell layer and choroid thinning in migraine with aura*. BMC Ophthalmol, 2014. **14**: p. 75.
58. Martinez, A., N. Proupim, and M. Sanchez, *Retinal nerve fibre layer thickness measurements using optical coherence tomography in migraine patients*. Br J Ophthalmol, 2008. **92**(8): p. 1069-75.
59. Sambhav, K., S. Grover, and K.V. Chalam, *The application of optical coherence tomography angiography in retinal diseases*. Surv Ophthalmol, 2017. **62**(6): p. 838-866.
60. Park, H.-Y.L., H.-Y. Shin, and C.K. Park, *Imaging the Posterior Segment of the Eye using Swept-Source Optical Coherence Tomography in Myopic Glaucoma Eyes: Comparison With Enhanced-Depth Imaging*. American Journal of Ophthalmology, 2014. **157**(3): p. 550-557.
61. Manjunath, V., J.G. Fujimoto, and J.S. Duker, *Cirrus HD-OCT high definition imaging is another tool available for visualization of the choroid and provides agreement with the finding that the choroidal thickness is increased in central serous chorioretinopathy in comparison to normal eyes*. Retina, 2010. **30**(8): p. 1320-1; author reply 1321-2.
62. Rynes, R.I., *Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases*. Br J Rheumatol, 1997. **36**(7): p. 799-805.
63. Yusuf, I.H., et al., *Hydroxychloroquine retinopathy*. Eye (Lond), 2017. **31**(6): p. 828-845.
64. van Loosdregt, J., et al., *Hydroxychloroquine preferentially induces apoptosis of CD45RO+ effector T cells by inhibiting autophagy: a possible mechanism for*

- therapeutic modulation of T cells.* J Allergy Clin Immunol, 2013. **131**(5): p. 1443-6.e1.
65. Alarcon, G.S., et al., *Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L).* Ann Rheum Dis, 2007. **66**(9): p. 1168-72.
 66. Willis, R., et al., *Effect of hydroxychloroquine treatment on pro-inflammatory cytokines and disease activity in SLE patients: data from LUMINA (LXXV), a multiethnic US cohort.* Lupus, 2012. **21**(8): p. 830-5.
 67. Jacob, J., et al., *Meaning of visualizing retinal cone mosaic on adaptive optics images.* Am J Ophthalmol, 2015. **159**(1): p. 118-23.e1.
 68. Bae, E.J., et al., *Retinal damage in chloroquine maculopathy, revealed by high resolution imaging: a case report utilizing adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy.* Korean J Ophthalmol, 2014. **28**(1): p. 100-7.
 69. Flores, M., et al., *Reflectivity of the outer retina on spectral-domain optical coherence tomography as a predictor of photoreceptor cone density.* Am J Ophthalmol, 2015. **160**(3): p. 588-595.e2.
 70. Stepien, K.E., et al., *Spectral-domain optical coherence tomography and adaptive optics may detect hydroxychloroquine retinal toxicity before symptomatic vision loss.* Trans Am Ophthalmol Soc, 2009. **107**: p. 28-33.
 71. Martinez-Costa, L., et al., *Use of microperimetry to evaluate hydroxychloroquine and chloroquine retinal toxicity.* Can J Ophthalmol, 2013. **48**(5): p. 400-5.
 72. Molina-Martin, A., D.P. Pinero, and R.J. Perez-Cambrodi, *Decreased Perifoveal Sensitivity Detected by Microperimetry in Patients Using Hydroxychloroquine and without Visual Field and Fundoscopic Anomalies.* J Ophthalmol, 2015. **2015**: p. 437271.
 73. Jivrajka, R.V., et al., *Microperimetric sensitivity in patients on hydroxychloroquine (Plaquenil) therapy.* Eye (Lond), 2013. **27**(9): p. 1044-52.
 74. Easterbrook, M., *RE: Microperimetry and the diagnosis of antimalarial maculopathy.* Can J Ophthalmol, 2014. **49**(3): p. 307-8.
 75. Akhavan, P.S., et al., *The early protective effect of hydroxychloroquine on the risk of cumulative damage in patients with systemic lupus erythematosus.* J Rheumatol, 2013. **40**(6): p. 831-41.

76. Clowse, M.E., et al., *Hydroxychloroquine in lupus pregnancy*. Arthritis Rheum, 2006. **54**(11): p. 3640-7.
77. Scholl, H.P. and S.M. Shah, *We need to be better prepared for hydroxychloroquine retinopathy*. JAMA Ophthalmol, 2014. **132**(12): p. 1460-1.
78. Fessler, B.J., et al., *Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual*. Arthritis Rheum, 2005. **52**(5): p. 1473-80.
79. Pons-Estel, G.J., et al., *Possible protective effect of hydroxychloroquine on delaying the occurrence of integument damage in lupus: LXXI, data from a multiethnic cohort*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2010. **62**(3): p. 393-400.
80. Schmajuk, G., et al., *Hydroxychloroquine treatment in a community-based cohort of patients with systemic lupus erythematosus*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2010. **62**(3): p. 386-92.
81. Braun, S., et al., *Hydroxychloroquine in children with interstitial (diffuse parenchymal) lung diseases*. Pediatr Pulmonol, 2015. **50**(4): p. 410-9.
82. Poklepovic, A. and D.A. Gewirtz, *Outcome of early clinical trials of the combination of hydroxychloroquine with chemotherapy in cancer*. Autophagy, 2014. **10**(8): p. 1478-80.
83. Cook, K.L., et al., *Hydroxychloroquine inhibits autophagy to potentiate antiestrogen responsiveness in ER+ breast cancer*. Clin Cancer Res, 2014. **20**(12): p. 3222-32.
84. Tang, C., et al., *Hydroxychloroquine in lupus: emerging evidence supporting multiple beneficial effects*. Intern Med J, 2012. **42**(9): p. 968-78.
85. Kim, H.A., et al., *Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID) versus NSAID with hydroxychloroquine in treatment of chemotherapy-related arthropathy: open-label multicenter pilot study*. J Rheumatol, 2012. **39**(9): p. 1902-3.
86. Fox, R.I., *Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug*. Semin Arthritis Rheum, 1993. **23**(2 Suppl 1): p. 82-91.
87. Yam, J.C. and A.K. Kwok, *Ocular toxicity of hydroxychloroquine*. Hong Kong Med J, 2006. **12**(4): p. 294-304.

88. Bernstein, H.N., *Ophthalmologic considerations and testing in patients receiving long-term antimalarial therapy*. Am J Med, 1983. **75**(1A): p. 25-34.
89. Peponis, V., et al., *Ocular side effects of anti-rheumatic medications: what a rheumatologist should know*. Lupus, 2010. **19**(6): p. 675-82.
90. A. Bearse, M., *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision*, 2nd ed. Vol. 84. 2007.
91. Albert, D.M., F.A. Jakobiec, and J.W. Miller, *Albert & Jakobiec's principles and practice of ophthalmology*. 2008.
92. Bernstein, H.N. and J. Ginsberg, *The Pathology of Chloroquine Retinopathy*. Arch Ophthalmol, 1964. **71**: p. 238-45.
93. Easterbrook, M., *Detection and prevention of maculopathy associated with antimalarial agents*. Int Ophthalmol Clin, 1999. **39**(2): p. 49-57.
94. Arden, G.B. and H. Kolb, *Antimalarial therapy and early retinal changes in patients with rheumatoid arthritis*. Br Med J, 1966. **1**(5482): p. 270-3.
95. Mackenzie, A.H., *Dose refinements in long-term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarials*. Am J Med, 1983. **75**(1A): p. 40-5.
96. Mantjarvi, M., *Hydroxychloroquine treatment and the eye*. Scand J Rheumatol, 1985. **14**(2): p. 171-4.
97. Marmor, M.F., et al., *Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy*. Ophthalmology, 2011. **118**(2): p. 415-22.
98. Marmor, M.F., et al., *Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology*. Ophthalmology, 2002. **109**(7): p. 1377-82.
99. Wolfe, F. and M.F. Marmor, *Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2010. **62**(6): p. 775-84.
100. Melles, R.B. and M.F. Marmor, *The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy*. JAMA Ophthalmol, 2014. **132**(12): p. 1453-60.

101. Mackenzie, A.H., *Dose refinements in long-term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarials*. The American Journal of Medicine, 1983. **75**(1, Part 1): p. 40-45.
102. Mavrikakis, I., et al., *The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: A reappraisal*. Ophthalmology, 2003. **110**(7): p. 1321-1326.
103. Wolfe, F. and M.F. Marmor, *Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus*. Arthritis Care & Research, 2010. **62**(6): p. 775-784.
104. Falcone, P.M., L. Paolini, and P.L. Lou, *Hydroxychloroquine toxicity despite normal dose therapy*. Ann Ophthalmol, 1993. **25**(10): p. 385-8.
105. Johnson, M.W. and A.K. Vine, *Hydroxychloroquine therapy in massive total doses without retinal toxicity*. Am J Ophthalmol, 1987. **104**(2): p. 139-44.
106. Cruess, A.F., et al., *Chloroquine retinopathy. Is fluorescein angiography necessary?* Ophthalmology, 1985. **92**(8): p. 1127-9.
107. *World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects*. Jama, 2013. **310**(20): p. 2191-4.
108. Levy, G.D., et al., *Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1,207 patients in a large multicenter outpatient practice*. Arthritis Rheum, 1997. **40**(8): p. 1482-6.
109. Sanabria, M.R. and S.C. Toledo-Lucho, *Evaluation of a follow-up protocol for patients on chloroquine and hydroxychloroquine treatment*. Arch Soc Esp Oftalmol, 2016. **91**(1): p. 10-4.
110. Ulviye, Y., et al., *Spectral domain optical coherence tomography for early detection of retinal alterations in patients using hydroxychloroquine*. Indian J Ophthalmol, 2013. **61**(4): p. 168-71.
111. Kellner, S., S. Weinitz, and U. Kellner, *Spectral domain optical coherence tomography detects early stages of chloroquine retinopathy similar to multifocal electroretinography, fundus autofluorescence and near-infrared autofluorescence*. Br J Ophthalmol, 2009. **93**(11): p. 1444-7.
112. Kellner, U., A.B. Renner, and H. Tillack, *Fundus autofluorescence and mfERG for early detection of retinal alterations in patients using chloroquine/hydroxychloroquine*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006. **47**(8): p. 3531-8.

113. DenİZ GenÇ, Ç., N. AritÜRK, and N. KoÇAK, *Effect of Hydroxychloroquine Usage on Choroid, Central Macula and Fovea Thickness and Visual Field Sensitivities*. Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology, 2018. **27**(2): p. 101-107.
114. Rodriguez-Padilla, J.A., et al., *High-speed ultra-high-resolution optical coherence tomography findings in hydroxychloroquine retinopathy*. Arch Ophthalmol, 2007. **125**(6): p. 775-80.
115. Walvick, M.D., et al., *Hydroxychloroquine: lean body weight dosing*. Ophthalmology, 2011. **118**(10): p. 2100; author reply 2101.
116. Browning, D.J., C. Lee, and D. Rotberg, *The impact of different algorithms for ideal body weight on screening for hydroxychloroquine retinopathy in women*. Clin Ophthalmol, 2014. **8**: p. 1401-7.
117. Leung, L.S., et al., *Rapid Onset of Retinal Toxicity From High-Dose Hydroxychloroquine Given for Cancer Therapy*. Am J Ophthalmol, 2015. **160**(4): p. 799-805 e1.
118. Navajas, E.V., et al., *Retinal toxicity of high-dose hydroxychloroquine in patients with chronic graft-versus-host disease*. Can J Ophthalmol, 2015. **50**(6): p. 442-50.
119. Browning, D.J., *Impact of the revised american academy of ophthalmology guidelines regarding hydroxychloroquine screening on actual practice*. Am J Ophthalmol, 2013. **155**(3): p. 418-428.e1.
120. Bergholz, R., J. Schroeter, and K. Ruther, *Evaluation of risk factors for retinal damage due to chloroquine and hydroxychloroquine*. Br J Ophthalmol, 2010. **94**(12): p. 1637-42.
121. Couturier, A., et al., *[Update on recommendations for screening for hydroxychloroquine retinopathy]*. J Fr Ophtalmol, 2017. **40**(9): p. 793-800.
122. Michaelides, M., et al., *Retinal toxicity associated with hydroxychloroquine and chloroquine: risk factors, screening, and progression despite cessation of therapy*. Arch Ophthalmol, 2011. **129**(1): p. 30-9.
123. Easterbrook, M., *Defining ideal body weight*. Am J Ophthalmol, 2002. **134**(6): p. 935; author reply 935-6.

124. Shah, B., K. Sucher, and C.B. Hollenbeck, *Comparison of ideal body weight equations and published height-weight tables with body mass index tables for healthy adults in the United States*. Nutr Clin Pract, 2006. **21**(3): p. 312-9.
125. Fung, A.E., C.N. Samy, and P.J. Rosenfeld, *Optical coherence tomography findings in hydroxychloroquine and chloroquine-associated maculopathy*. Retin Cases Brief Rep, 2007. **1**(3): p. 128-30.
126. Bernstein, H.N., *Ocular safety of hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil)*. South Med J, 1992. **85**(3): p. 274-9.
127. Pautler, S.E., *Hydroxychloroquine dosages should be calculated using lean body mass*. Arch Ophthalmol, 2007. **125**(9): p. 1303-4; author reply 1304.
128. Yaylali, S.A., et al., *Chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy-related risk factors in a Turkish cohort*. International Ophthalmology, 2013. **33**(6): p. 627-634.
129. Lee, E.J., et al., *Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thicknesses Did Not Change in Long-term Hydroxychloroquine Users*. [Korean J Ophthalmol](#). 2018 Dec; **32**(6): p. 459-469. doi: 10.3341/kjo.2018.0004.
130. Köse, S., et al., *Klorokin Retinopatisinin Saptanması ve izlenmesinde Kullanılan yöntemlerin Etkinliği*, Oftalmoloji 1993; **2**(3): p. 299-301
131. The Royal College of Ophthalmologists Clinical Guidelines. Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy: Recommendations on Screening. February 2018.