



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARIN KORNEA, SKLERA,
KOROİD VE FOVEA KALINLIKLARININ ÖLÇÜLMESİ VE
SAĞLAM GRUPLA KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Onur Gökmen

Ankara, 2014



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARIN KORNEA, SKLERA,
KOROİD VE FOVEA KALINLIKLARININ ÖLÇÜLMESİ VE
SAĞLAM GRUPLA KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Onur Gökmen

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
Prof. Dr. Ahmet Akman

Ankara, 2014

TEŞEKKÜRLER

Tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet Akman ve Uz. Dr. Sirel Gür Güngör'e araştırma boyunca anlayış ve rehberliği için en derin teşekkürlerimi sunarım.

Bizlere akademik yolda her türlü desteği sağlayan anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. G rsel Yılmaz'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden faydalanarak kendilerinden çok Őeyler öğrendiğim çok değerli hocalarım Prof. Dr. Dilek Dursun Altınörs, Prof. Dr. Sibel Oto, Doç Dr.  mren Akkoyun, Doç. Dr. Yonca Arat, Yrd. Doç. Dr. Sezin Akça Bayar ve Uz. Dr. Leyla Asena'ya teşekkürü bir borç bilirim.

 statistik konusundaki yardımlarından ötürü Dr. Erkan B y kdemirci ve Dr. Nilüfer Yeşilırmak'a, teknik konulardaki özveri ve desteklerinden ötürü Suat  ıtak, Hakan Noyan ve Metin Zengin'e, araştırma sırasındaki yardımlarından ötürü Dr. Cem Őimřek ve Dr. Ali K   k d k'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmam sırasında manevi hiç bir desteği esirgemeyen, iyi ve kötü her zaman yanımda olan, çok sevgili anneme, babama ve kardeşime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Onur Gökmen
Temmuz 2014, Ankara

ÖZET

Bu çalışma, ön segment ve enhanced depth imaging optik koherens tomografi (EDI-OKT) kullanılarak ölçülen romatoid artritli hastaların kornea, sklera, koroid ve fovea kalınlıklarının sağlıklı bireylerin koroid kalınlıkları ile karşılaştırılması amacıyla yapıldı. Bu amaçla, Bu çalışmaya Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi (BÜTF) Romatoloji Bilim Dalına müracaat eden hastalardan romatoid artrit tanısı ile takip edilen ve Göz Hastalıkları Anabilim Dalına refere edilen 36 kadın hastanın 36 gözü dahil edildi. Göz Hastalıkları Anabilim Dalına rutin kontrole gelen 36 kadın sağlıklı birey ise kontrol grubu olarak çalışma kapsamına alındı.

Kornea kalınlığı Cirrus HD-OKT ile hasta sabit bir şekilde düz karşıya bakış pozisyonunda ön segment modu ile çekilen görüntüler üzerinden ölçüldü. Kalınlık ölçümleri ise manuel olarak kornea santralinden yapıldı. Sklera kalınlıkları HD-OKT ile hasta 45 derece temporale bakar pozisyonda ön segment modu ile çekildi. Kalınlık ölçümleri ise manuel olarak korneaaskleral limbusun birleşme bölgesinin 2mm temporalinden vertikal olarak yapıldı. Koroid kalınlıkları ve fovea kalınlığı hasta sabit bir şekilde düz karşıya bakış pozisyonunda, Spectralis OKT ile EDI modunda çekilen görüntüler üzerinden incelendi. Koroid kalınlığı retina pigment epiteli sınırından skleraya kadar olan mesafenin kaliperle vertikal ölçülmesi ile elde edildi. Ölçümler, foveadan başlayarak 1000µm ara ile nazalde ve temporalde 3000µm'ye kadar olmak üzere toplam 7 noktadan yapıldı. Fovea kalınlığı, foveal çukurluğun merkezinden internal limitan membrandan başlayarak retina pigment epitelini de içine alacak şekilde manuel olarak ölçüldü.

Hasta grubunun ortalama kornea kalınlığı 543.3 ± 5.6 µm iken, kontrol grubunda bu değer 549.9 ± 4.9 µm olarak tespit edildi ve aralarında istatistiksel olarak bir anlam bulunmadı ($p > 0.05$). Hasta grubunda ortalama sklera kalınlığı 343.7 ± 9.5 µm iken, kontrol grubunda bu değer 420.9 ± 7.0 µm olarak tespit edildi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p < 0.001$). Hasta grubunda fovea merkezinden vertikal olarak retina pigment epitelini de içine alacak şekilde olarak ölçülen ortalama retina kalınlığı 213.5 ± 3.1 µm iken, kontrol grubunda bu değer 222 ± 2.5 µm olarak tespit edildi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p > 0.05$). Hastaların ve kontrol grubunun foveadan başlayarak 1000µm ara ile toplam 7 noktadan yapılan koroid kalınlıkları ve ortalama toplam koroid kalınlığı birbirleri arasında karşılaştırıldı. Yedi bölgenin ölçümü ve toplam koroid kalınlığı ortalaması kontrol grubuyla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmadı ($p > 0.05$). Hastalık süresi ile sklera kalınlığı arasında Spearman's rho testi kullanılarak yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmadı.

Bu çalışmanın sonucu olarak romatoid artitte skleranın kontrol grubuna göre muhtemelen kronik inflamatuvar sürece bağlı olarak incelmış olduğu tespit edilmiştir. Kornea, koroid ve fovea kalınlığında ise romatoid artritli hastalarda belirgin bir fark bulunmamıştır. Bu bilgiler ışığında romatoid artritli hastaları skleral incelme yönünden ve gelişebilecek olası sklera perforasyonları açısından takip etmek gerekmektedir.

ABSTRACT

In this study we aimed to compare the cornea, sclera, choroid and fovea thicknesses of patients with rheumatoid arthritis and healthy subjects by using anterior segment optical coherence tomography (OCT) and Enhanced depth imaging optical coherence tomography (EDI-OCT). Thirty six eyes of 36 female patients, who were being followed by Baskent University Rheumatology Department with the diagnosis of rheumatoid arthritis were included in this study. Thirty six eyes of 36 female healthy volunteers were included and designed as the control group.

Average corneal thickness of the patient and the control group was $543.3 \pm 5.6 \mu\text{m}$, and $549.9 \pm 4.9 \mu\text{m}$ respectively and there was no statistical difference between the two groups ($p > 0.05$). Average scleral thickness of the patient and the control group was $343.7 \pm 9.5 \mu\text{m}$ and $420.9 \pm 7.0 \mu\text{m}$ respectively and the difference was statistically significant ($p < 0.001$). In patient group average vertical retinal thickness from central fovea to retinal pigment epithelium was $213.5 \pm 3.1 \mu\text{m}$, while in the control group this value was $222 \pm 2.5 \mu\text{m}$ and there was no statistical difference between the two groups ($p > 0.05$). The total average choroid thicknesses were compared between patient and the control group and there was no statistical difference between the two groups ($p > 0.05$). Duration of the disease and scleral thicknesses were also compared, but there was no correlation found between them. This study shows that scleral thinning occurs in patients with rheumatoid arthritis which could be caused by chronic inflammatory process in rheumatoid arthritis. Patients with rheumatoid arthritis should be followed carefully for possible scleral thinning and perforations.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. ROMATOİD ARTRİT	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2 Epidemiyoloji ve Genetik	2
2.1.3 Etiyoloji	3
2.1.4 Patoloji ve Patogenez	3
2.1.5 Klinik	5
2.1.6 Eklem Dışı Bulguları	5
2.1.8 Tanı	10
2.1.9 Tedavi	13
2.1.10 Göz Tutulumunun Tedavisi	14
2.2 Optik Koherens Tomografi	18
2.2.1 OKT Modelleri	20
2.3 Kornea	22
2.4 Sklera	24
2.5 Koroid	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	38
6. KAYNAKLAR	43

KISALTMALAR

RA	- Romatoid Artrit
RF	- Romatoid Faktör
HLA	- İnsan lökosit antijeni
CCP	- Siklik sitrüllenmiş peptid
KKS	- Keratokonjonktivitis Sicca
PÜK	- Periferik Ülseratif Keratit
Ig	- Immunoglobulin
IL	- Interlökin
TNF	- Tümör nekroz faktörü
PIF	- Proksimal interfalangial eklem
MKP	- Metakarpofalangial eklem
MTP	- Metatarsofalangial eklem
ACR	- Amerikan Romatizma Birliği
MRG	- Manyetik Rezonans Görüntüleme
NSAİİ	- Non-Steoid Antiinflamatuvar İlaçlar
OKT	- Optik Koherens Tomografi
DIF	- Distal interfalangial eklem
EDI	- Enhanced Depth imaging Optical Coherence Tomography

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1	Romatoid artrit patogeneziindeki temel süreçler	4
Şekil 2.2	OKT'nin şematik yapısı	19
Şekil 3.1	Kornea santralinden kalınlık ölçümü	28
Şekil 3.2	Limbusun 2mm temporalinden yapılan skleral kalınlık ölçümü	29
Şekil 3.3	EDI-OKT ile koroid kalınlığı ölçümü	30
Şekil 4.1	Hasta ve kontrol grubunun kornea kalınlıkları ortalamasının karşılaştırılması	32
Şekil 4.2	Hasta ve kontrol grubunun sklera kalınlıkları ortalamasının karşılaştırılması	33
Şekil 4.3	Hasta ve kontrol grubunun fovea merkezinden ölçülen retina kalınlıkları ortalamasının karşılaştırılması	33
Şekil 4.4	Hasta ve kontrol grubunun koroid kalınlıkları ortalamasının karşılaştırılması	34
Şekil 4.5	Hastalık süresi ile sklera kalınlığı arasında Spearman's rho testi kullanılarak yapılan korelasyon analizi	36
Şekil 4.6	Tüm gruplarda kornea kalınlığı ile sklera kalınlığı arasında Spearman's rho testi kullanılarak yapılan korelasyon analizinde düzensiz dağılım gözlenmektedir	37

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1	Amerikan Romatizma Birliğinin romatoid artrit için tanı kriterleri	11
Tablo 2.2	OKT Tipleri	22
Tablo 4.1	Hasta ve kontrol gruplarının ortalama yaşları ve hastalık süreleri	31
Tablo 4.2	Hasta ve kontrol gruplarının kornea kalınlığı, sklera kalınlığı ve foveadan ölçülen retina kalınlıklarının ortalama ve ortanca değerlerinin birbirleri arasında karşılaştırılması ve P değerleri	32
Tablo 4.3	Hasta ve kontrol grubunda 1000 µm aralıklarla fovea altından başlanarak ölçülen 7 bölgenin ve toplam koroid kalınlığının ortalamasının birbirleriyle karşılaştırılması	35

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Romatoid artritli (RA) hastaların yaklaşık dörtte birinde göz bulguları eşlik etmektedir. RA'nın göz bulguları arasında keratokonjonktivitis sicca, sklerit, episklerit, keratit, periferik korneal ülserasyon, nodüler sklerit, koroidit, retina dekolmanları ve maküler ödem ile daha az sıklıkla da ciddi morbiditeye neden olabilen nekrotizan sklerit sayılabilmektedir. Keratokonjonktivitis sikka romatoid artrit en sık görülen göz bulgusu olmakla göz yaşı kırılma zamanı, göz yaşı menisküsü kalınlığı, schirmer testi, rose bengal ile ölü epitelyum hücrelerin boyanması gibi yöntemlerle değerlendirilebilmektedir.

İmmünesupresif tedavi almayan periferik ülseratif keratit ve nekrotizan skleritler perforasyonlara kadar ilerleyebilmekte ve hastaların yaşam kalitelerini ciddi anlamda azaltmaktadır. Romatoid artrit sklerada yarattığı inflamasyon episklerit, sklerit hatta skleradaki erimelere neden olmaktadır. Sklera kalınlığı önceki yayınlarda ultrasonik biyomikroskopi (UBM) ve ön segment oküler koherens tomografi (OKT) kullanılarak glokomlu ve normal gözlerde ölçülmüştür ancak RA'da daha önce sklera kalınlığı ölçümüne yönelik çalışmalar literatürde yapılmamıştır.

Romatoid artritlerde kornea da inflamasyona bağlı etkilenebilmektedir ve bu durum keratolizis ve korneada erime gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Ön segment OCT ile santral kornea kalınlığı ölçülmesi kornea kalınlığı ölçüm yöntemlerinden bir tanesidir.

Enhanced Depth Imaging (EDI) yöntemi ile koroid kalınlığı ölçülmesi yöntemi ise retina pigment epiteli altındaki koroidin görünmesinde kullanılan güncel bir yöntemdir. Literatürde romatoid artritlerde sklera ve koroid kalınlıkları ölçülerek yapılmış benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmadan elde edilecek veriler ile romatoid artrit göz katmanları üzerine etkisini değerlendirerek literatüre yeni bilgiler sağlayamayı hedeflemekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ROMATOİD ARTRİT

2.1.1. Tanım

Romatoid artrit (RA) simetrik, destrüktif, inflamatuvar poliartropati ile karakterize, geniş ekstraartiküler tutulumlarla birliktelik gösteren, romatoid faktör (RF) olarak adlandırılan antikorların kanda bulunabildiği, kronik, otoimmün, inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın karakteristik bulgusu genellikle periferik eklemlerin tekrarlayıcı, simetrik tutulumuyla seyreden inflamatuvar sinovittir (1). Sinovyal inflamasyon kemik erozyonları ve kıkırdak hasarı ile sonradan gelişen eklem bütünlüğünde bozulmalara sebep olur. RA eklemlerde yoğun tahribat potansiyeli taşısa da klinik değişkenlik gösterebilmektedir. Bazı hastalarda kısa süreli olarak eklemlerde hafif inflamasyon yapsa da genellikle eklemlerde belirgin fonksiyonel defekt bırakan ilerleyici poliartropati şeklinde seyreder (2).

2.1.2 Epidemiyoloji ve Genetik

Birçok popülasyonda RA insidansı yaşla paralel olarak sekizince dekata kadar artmakta, sonrasında ise tekrar azalmaktadır. Kadınlarda RA erkeklere göre daha sık görülmekle birlikte 35 yaş altı erkeklerde nadiren görülür (3). Yaş gruplarına göre hastalığın prevalansı değişkenlik göstermekle beraber genç erişkin hastalarda erkek/kadın oranı 1/5 iken, 60 yaşında bu oran 1/1 olarak bulunmuştur (4). Bazı çalışmalarda kadınlarda hastalığın erkeklerden daha şiddetli seyrettiği ve erkeklerde hastalığın remisyon oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (5,6). Ülkemizde yapılan çalışmalarda Kaçar ve ark. 3173 hastalık çalışmasında RA prevalansını %0.38, Akar ve arkadaşları ise 2887 kişilik çalışmasında RA prevalansını % 0.49 olarak bulmuş, hastalığın kadınlarda %77, erkeklerde %15 olduğunu belirtmişlerdir (7,8).

RA'nın gelişiminde genetik faktörlerin etkisinin %50 olduğu tahmin edilmektedir (9). Aile çalışmaları da RA'da genetik bir yatkınlığın olduğunu göstermektedir. Birinci derece akrabalarında RF pozitif RA olan bireylerde hastalığın dört kat daha fazla miktarda görüldüğü tespit edilmiştir. Sınıf II major histokompatibilite aleli (HLA- DR4) ve ilişkili gen alellerinin mevcudiyeti RA için önemli genetik risk faktörlerini oluşturmaktadır. Bu genetik birliktelikler popülasyonlara göre değişkenlik göstermektedir. Asya Hintlilerinde,

Yakima Hintlilerinde, İsaacalarda ve kuzey Amerikanın bazı bölgelerinde RA'in HLA-DR4 ile ilişkisi bulunamamış, ancak HLA-DR1 ile ilişkisi gösterilmiştir. Tanımlanan diğer birliktelikleri ise HLA-DR10, HLA-DR9 ve HLA-DR3'tür (1). RA non-HLA genleriyle de birliktelik gösterebilmektedir. Tirozin fosfatazi kodlayarak T hücre aktivasyonunu inhibe eden PTPN22 genindeki poliformizmin de RA ile kuvvetle ilişkili olduğu gösterilmiştir (9).

Çevresel faktörler de hastalığın etyolojisinde rol oynamaktadır. İklim, şehirleşme ve sigara içmenin hastalığın insidans ve ciddiyeti üzerine önemli bir etkisinin olduğu gösterilmiştir (1,10). Bir çok enfeksiyöz ajanın antijenlerinin B ve T lenfositleri aktive ettiği düşünülmekte ancak kesin kanıtlanmış bir ajan bulunmamıştır (9).

2.1.3 Etiyoloji

RA'nın etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir ancak enfeksiyöz hastalıklara vücudun verdiği otoimmün yanıtın hastalığa sebep olabileceği düşünülmektedir. Epstein-Barr virüs, sitomegalovirus, parvovirus ve rubella virüslerinin etyolojide rol alabileceği tartışılmış ancak kesin olarak bir kanıt bulunamamıştır (10,11).

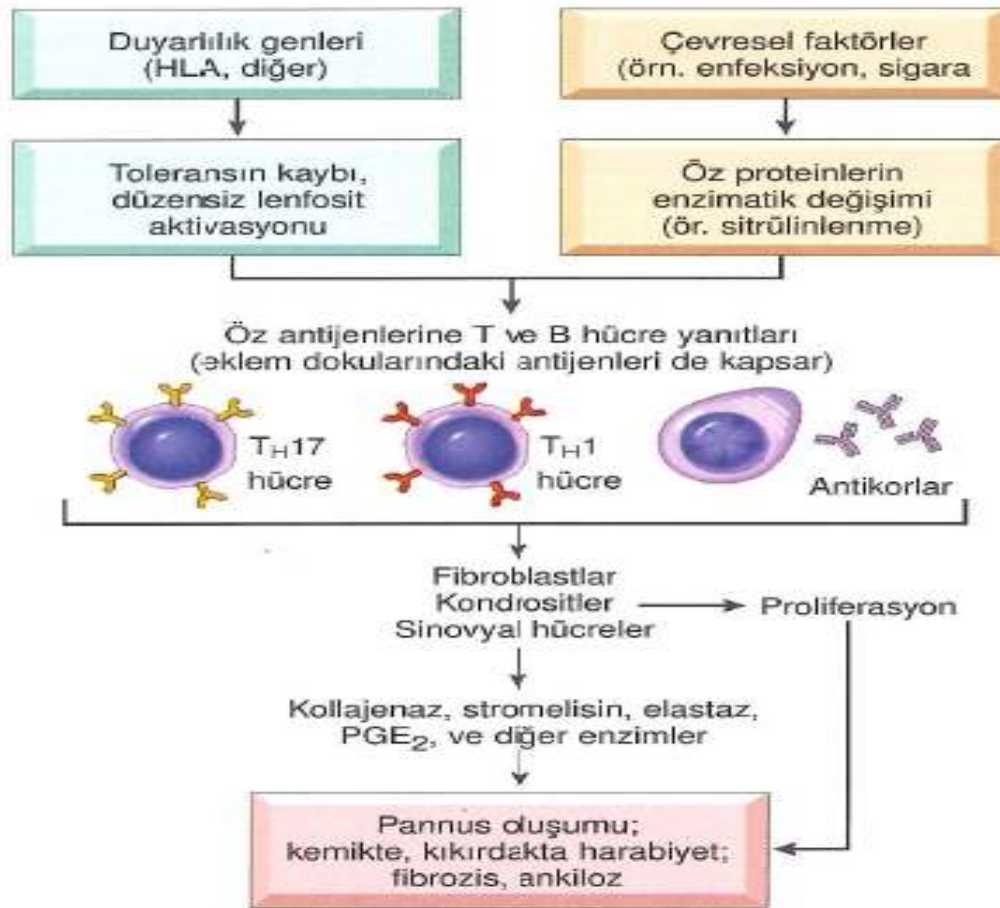
2.1.4 Patoloji ve Patogenezi

Patolojik değişiklikler temel olarak CD4+ T hücre ilişkili sitokin bağımlı inflamasyondan kaynaklanmaktadır. Bir çok hasta aynı zamanda siklik sitrillenmiş peptidlere (CCP) karşı da antikor üretirler ve bunlar da eklem lezyonlarına katkıda bulunabilir. CCP'ler posttranslasyonel olarak arginin rezidülerinin sitrüllin rezidülerine dönüştürüldüğü proteinlerden kaynaklanırlar. RA'de sitrillenmiş fibrinojen, tip 2 kollagen, a-enolaz ve vimentine karşı oluşan antikorlar eklemlerde biriken immün kompleksler yaparlar. Bu antikorlar hastalık için tanısaldır ve doku hasarı oluşumuna katılabilirler.

Hastalık genetik olarak duyarlı bir kişide, muhtemelen mikrobik bir artritojenik ajana ya da CCP gibi bir öz-antijene yanıt olarak CD4+ yardımcı T hücrelerin aktivasyonu ile başladığı varsayılmaktadır. Bu CD+ yardımcı T hücrelerinin salgıladığı sitokinler sonucunda B lenfosit aktivasyonu ile plazma hücreleri ve makrofaj göçü gerçekleşir. Oluşan bu inflamasyon sonucunda açığa çıkan kollagenaz ve proteolitik enzimler eklem kıkırdağı, bağ doku ve tendonlarda yıkıma sebep olur. RA'daki üretilen bir çok sitokin içerisinde tümör nekrozis faktörün (TNF) merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir. Diğer tedavilere dirençli olgulardaki TNF antagonistlerinin dikkate değer etkinliği bu durumun bir göstergesidir.

RA'de hastaların yaklaşık yüzde sekseninde serumda kendi Ig G'lerinin Fc kısmına bağlanan immunglobulin M (Ig M) ve seyrek olarak da Ig A bulunur. Bu oto-antikorlara romatoid faktör (RF) denilmektedir. Romatoid faktörlerin oluşturduğu immun kompleksler dokularda birikerek inflamasyon ve doku hasarına yol açabilirler.

Histolojik incelemede ise tutulan eklemlerde sinovyal hücre hiperplazisi ve proliferasyonu, sinovyumda CD4+ T hücreleri, plazma hücreleri ve makrofajlardan oluşan yoğun perivasküler iltihabi hücre infiltrasyonu, anjiogeneze bağlı artmış vaskülarite, sinovya yüzeyi ve eklem boşluğunda nötrofiller ve organize fibrin çökeltileri, kemikte sinovya penetrasyonuna ve periartriküler kemik yıkımına neden olan artmış osteoklast aktivitesi ile karakterli kronik papiller sinovit görülür. Klasik görünüm, proliferen sinovyal hücrelerle karışmış iltihabi hücreler, granülasyon dokusu ve fibröz bağ dokusundan oluşan pannustur (9).



Şekil 2.1 Romatoid artritin patogenezindeki temel süreçler

2.1.5 Klinik

Karakteristik olarak RA kronik bir poliartritittir. Hastaların yaklaşık üçte ikisinde sinsi başlayan yorgunluk, anoreksi, genel halsizlik ve iskelet kas sistemi semptomlarıyla başlar, ardından sinovit görülür. Bu prodrom dönemi haftalar veya aylar sürebilmektedir. Hastalığın semptomları genellikle el, bilek, diz ve ayak eklemlerini simetrik olarak tutmaktadır. %10 bireyde ateş, lenfadenopati ve splenomegali gibi semptomları içeren akut bir başlangıç seyredebilir. Etkilenen eklemlerde ağrı en sık semptomdur. Eklem sertliği sıktır ve genellikle en çok inaktif periyotlardan sonra olur. Bir saatten uzun süren sabahları eklemlerde sertlik hastalığın tanı kriterleri arasındadır. Hastaların bir çoğunda halsizlik, yorgunluk, kolay yorulma, anoreksi, iştahsızlık, kilo kaybı görülebilmektedir. Ateşin 38 °C üzerinde olması sık karşılaşılan bir durum değildir (1).

Klinik olarak sinovyal inflamasyon eklemlerde şişlik, hassasiyet ve hareket kısıtlılığına sebebiyet vermektedir. RA'nın ilerleyen dönemlerinde eklemlerde fibrozis, ankiloz ve yumuşak doku kontraktürleri görülebilmektedir. RA genellikle proksimal interfalangial eklem (PIF) ve metakarpofalangial eklem (MKF) eklemler gibi belirli eklemleri simetrik olarak tutmaktadır. RA distal interfalangial eklemleri nadiren tutar. El bileği eklemi tutulumu median siniri etkileyerek karpal tünel sendromuna neden olabilmektedir. Ayrıca diz, dirsek ve ayak bileği eklemlerinde ağrı ve deformitelere sebebiyet verebilir. Aksiyel tutulum genellikle üst servikal vertebralara sınırlıdır (1).

RA'nın uzun süren persistan inflamasyonu sonucu el bileğinde radyal deviasyon, parmaklarda ulnar deviasyon ve proksimal falankslarda palmar sublüksasyon (Z deformitesi) izlenebilmektedir. Proksimal interfalangeal eklemlerin hiperekstansiyonunun, distal interfalangial eklemlerin fleksiyonu ile kompanse edilmesi sonucu kuğu boynu deformitesi, PIF eklemlerin fleksiyondaki kontraktürünün DIF eklemlerin ekstansiyonu ile kompanse edilmesi sonucu Boutonniere deformitesi izlenebilmektedir. Birinci interfalangial eklemin hiperekstansiyonu ve birinci MKF eklemin fleksiyonu sonucu ise baş parmakta hareket kaybı görülür. Ayakta ise subtalar eklemlerde eversiyon, metatarsal eklemlerin başında plantar sublüksasyon, halluks valgus, ayak parmaklarında lateral ve dorsal tarafa sublüksasyon izlenebilmektedir (1).

2.1.6 Eklem Dışı Bulguları

RA bir çok eklem dışı tutulumu olan sistemik bir vaskülitir. Hastaların %40'ında eklem dışı bulguların eşlik edebileceği tahmin edilmektedir. Genellikle bu bulgular yüksek

titrede RF ve/veya anti-CCP antikor varlığında görülür. Bu grup hastalarda eklem dışı tutulumu olmayan hastalara göre artmış morbidite ve mortalite riski bulunmaktadır (1,10,12).

Romatoid nodüller RA'lı % 20-30 hastada görülebilmektedir. Bu nodüller genellikle eklem etrafındaki yapılarda, ektensör yüzeylerde veya mekanik basıya maruz kalan bölgelerde görülebilirler.

Romatoid vaskülit ise ciddi RA'lı olgularda polinöropati, kutanöz ülserasyon, dermal nekroz, digital gangren ve visseral enfarktılara neden olarak bir çok organı etkileyebilmektedir.

Plevropulmoner tutulumu ise sıklıkla plevral hastalık, interstisyel hastalık, plevrapulmoner nodüller, pnömoni ve arterit şeklinde görülür. Perikardit nadir görülür, ancak plevral effüzyon ile birliktelik gösterir. Hematolojik bulguları ise anemi, lenfoid hiperplazi ve Felty's Sendromu'dur.

Felty's Sendromu kronik RA, splenomegali, nötropeni ve nadiren anemi ve trombositemi ile birliktelik gösterir, kronik RA hastalarında daha sık gözlenir.

Osteoporoz da RA ile birlikte sık görülür ve glukokortikoid tedavileri ile daha da şiddetlenebilir. RA'da büyük hücreli lenfoma geliştirme riski artmıştır.

RA merkezi sinir sistemini korumakla beraber sinovite sekonder vaskülitin neden olduğu periferik nöropati ve sinir sıkışmasıyla periferik sinir sistemini etkileyebilir (1,2,12).

2.1.7 Göz Bulguları

Romatoid artritli hastaların % 25'inde oküler belirtiler oluşur. Keratokonjonktivit sicca (KKS) RA'nın en yaygın göz bulgusu olup hastaların % 15-25'inde görülür. Episklerit ve sklerit ise daha az sıklıkta görülür. Episklerit insidansı %0.17, sklerit insidansı ise % 0.67 olarak bulunmuştur. RA sklerit ile ilişkili en yaygın sistemik hastalıktır. Ön üveit ise diğer romatolojik hastalıklarda sık görülmesine karşın romatoid artitte genel popülasyondan farklı değildir (13).

Kuru Göz:

Sjögren KKS terimini ilk defa lakrimal bezin otoimmün hasarı sonucu gelişen göz yaşı yetmezliği olarak tanımlamıştır (14). Kuru göz RA'in ek sık karşılaşılan göz bulgusu olup prevelansı %15 ile %25 arasındadır (13,14). RA'daki kuru gözler Sjögren

Sendromuna ikincil olarak sınıflandırılabilirler. RA'da gözyaşı ve tükürük bezi salgıları belirgin bir şekilde azalmıştır (13).

Göz semptomları ise kızarıklık, kuruluk ve yabancı cisim hissi, yanma-batma, kuru veya rüzgarlı havada artan fotofobi olarak sayılabilir. Sıklıkla KKS bulguları biyomikroskopta oküler yüzey hasarı olarak görülse de genellikle asemptomatik seyreder. Biyomikroskopik muayenede konjonktivada konjesyon, azalmış gözyaşı menisküs seviyesi, göz yaşı film tabakasında erken kırılma ve Rose Bengal ile ölü epitel hücreleri konjonktiva ve korneada görülebilir. Filamentöz keratit ve muköz plaklar bulunabilir. Schirmer Testi tanıda kullanılabilir ancak Rose Bengal boyamanın Schirmer'e göre duyarlılığı daha yüksektir (13).

Histopatolojik incelemede Sjögren Sendromunda, tükürük bezi ve göz yaşı bezlerinde küçük odaklar halinde asiner dejenerasyon, lümenler etrafında lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonları ile asiner epitel ile glandüler dokuların bağ doku ile yer değiştirdiği izlenir (15).

Sjögren Sendromu'nda dokulardaki histopatolojik değişimin miktarı hastalığın süresi ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Konjonktival impresyon sitolojisinde de skuamöz metaplazi, goblet hücre kaybı ve lenfosit infiltrasyonu izlenmiştir. İkincil Sjögren Sendromu, birincil Sjögren Sendromu'ndan lakrimal bez ve tükürük bezlerinde genişleme olmamasıyla, Reynauld fenomeni ve lenfadenopati sıklığında azalma, azalmış lenfoma ve lösemi riski ile ayrılabilir (14).

Kuru gözün sıklığının RA'da artmış olduğu gösterilmiş olmasına rağmen kuru gözün şiddeti ile RA aktivitesi arasındaki ilişki belirgin değildir. Fujima M. ve arkadaşları tarafından yapılan yapılan bir çalışmada hastalık aktivitesi ve kuru göz şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (16).

Villiani E. ve arkadaşlarının 50 hastalık yapmış olduğu bir başka çalışmada ise Lansbury İndexi kullanılarak değerlendirilen RA hastalık aktivitesinin, ikincil Sjögren Sendromlu hastalarda uygulanan Schirmer Testi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir, ancak ikincil olmayan Sjögren Sendrom'unda anlamlı bir fark bulunmamıştır (17).

Episklerit ve Sklerit:

RA'da ile sklerit ve episkleritin birlikteliği klinik olarak gösterilmiştir. Episklerit ani başlangıçlıdır ve hastalar genellikle ağrıdan ziyade rahatsızlık hissiyle başvururlar. Ataklar 1-2 hafta sürebilir, sonrasında kendini sınırlar ancak 1-3 ay aralıklarla tekrarlama

eğilimindedir. RA'lı hastaların %0.17'sinde episklerit bildirilmiştir ve göz kliniğine gelen episkleritli hastaların ise %5.62'sinde RA tespit edilmiştir. Episklerit basit veya nodüler olabilir, hastaların yaklaşık üçte birinde bilateral seyrederek. Episklerit genellikle tedavi gerektirmez ancak belirgin bir rahatsızlık hissi varsa topikal lubrikanlar veya nonsteroid antiinflamatuar ajanlar (NSAİİ) faydalı olabilir. Tedaviye rağmen geçmeyen daha ciddi olgularda oral nonsteroidler seçilebilecek tedavi yöntemidir. Topikal steroidlerin uzun süreli kullanımı önerilmemektedir (13,18,19).

RA ile ilişkili skleritin prognozu episklerite göre daha kötüdür. RA'da skleritin prevalansı %0.67 ile %0.63 arasında bildirilmiştir, aynı zamanda göz kliniğine başvuran skleritli hastaların %33'ünde ise RA tespit edilmiştir. RA skleritle ilişkili en sık sistemik hastalıktır.

RA ile ilişkili skleritin prognozu episklerite göre daha kötüdür. Skleritli hastalar alına ve çeneye yayılan derin bir ağrıdan şikayetçi olabilirler. Aktif skleritte derin episkleral tabaka ve sklerada ödem görülebilir. RA'lı hastalarda sklerit bilateral olma eğilimindedir (13,14,20).

Watson ve Hayreh skleriti şu şekilde sınıflamışlardır:

- Ön Sklerit (diffüz, nodüler, inflamasyon ile birlikte nekrotizan ve inflamasyon olmadan nekrotizan)
- Arka sklerit (21,22).

Diffüz ön sklerit skleritin en sık görülen formudur. Nodüler skleritte ise fokal, sert bir inflamasyon odağı ile nodülün gelişimi sırasında altındaki sklerada incelme bulunabilir. İnflamasyon olmayan nekrotizan sklerit, skleranın yaygın ve ağrısız bir şekilde incelmeleri ile oluşur (21,22).

Perfore olan bu bölgede yalnızca konjonktiva üveyayı kaplamış bir şekilde bulunabilir. Nekrotizan sklerit genellikle RA'nın yaygın iç organ tutulumlarıyla beraber olur ve ölümcül seyredebilir. Bu hastaların göz doktorları ve romatologlar tarafından multidisipliner bir şekilde takip edilmesi gerekmektedir.

Arka sklerit ise genellikle yanlış tanı almaktadır. Yaygın orbital ağrı, proptozis ve göz hareketlerinde kısıtlılık şikayetleriyle hasta başvurabilir. Görmede keskinliğindeki azalma retina ve koroidin tutulma derecesi ile orantılıdır. Ultrasonografi genellikle tanıyı doğrulamak için gereklidir (23).

En sık görülen histopatolojik bulgusu ise damar duvarlarında nötrofil infiltrasyonu ile birlikte görülen vaskülitir. Sklerada ise skleral stromal hücrelerin fibroblastik dönüşümü izlenir. Skleradaki bu değişim mekanizması eklemlerdeki yıkım ile benzerdir (24).

Aktif sklerit, keratit veya sklerokeratit varlığı RA'lı hastalarda sistemik vaskülitin varlığına işaret eder, hastalık genellikle görüldüğünden daha yaygındır ve sistemik immünsupresan tedavilere gereksinim duyulur.

Skleritin göz komplikasyonları arasında glokom, üveit ve katarakt sayılabilir (25).

Keratit:

Korneal tutulum genellikle ön sklerit ve nadiren episklerit ile birlikte dir. Sklerozan keratit inflame sklera dokusununa bitişik gelişen korneal opasifikasyon ve damarlanma ile beraberdir (18). Korneal skarlar tedaviyle gerilemez ve tekrarlayan sklerit ataklarıyla beraber giderek ilerleyebilir. Skarlaşma öncelikle perifer korneada başlar ve giderek santral korneaya doğru ilerler (26). Topikal steroid kullanımına bağlı steril kornea ülserasyonları da görülebilir. Ayrıca korneanın yetersiz bir göz yaşı film tabakası ile kaplı olması da korneayı enfeksiyonlara açık hale getirir (27). Oküler cerrahi işlemler sonrasında da RA'da keratit riskinin arttığı bildirilmiştir. Özellikle refraktif cerrahi planlanan hastalar için RA rölatif bir kontraendikasyon oluşturabilir. Katarakt cerrahisi sonrası da RA'da korneal ve korneaskleral erime vakaları bildirilmiştir (28,29,30).

Santral Ülseratif Keratit :

Santral ülseratif keratit korneanın keratolizis sonucu hızlı bir şekilde erimesiyle meydana gelir. Periferik ülseratif keratitten farklı olarak genellikle belirgin bir inflamasyon olmadan oluşur. Patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olsa da T hücre ilişkili otoimmün hücre aktivasyonu gösterilmiştir. Tedavisinde bandaj kontakt lensler, doku yapıştırıcıları, tektonik greftleme ile beraber İL-2'yi inhibe eden topikal siklosporin kullanılabilir. Metotreksat, leflunamide ve azathiopurin gibi modifiye edici antiromatolojik ajanların sistemik tedavide faydalı oldukları gösterilmiştir (13).

Periferik Ülseratif Keratit (PÜK):

Periferik ülseratif keratit, RA dahil bir çok sistemik hastalıkla beraber görülür. Aktif PÜK korneal limbus kenarında oluklanma ve korneal incelme ile karakterizedir. Genellikle bitişik konjonktivada da konjesyon ve kabarıklık mevcuttur. Doku

örneklemelerinde konjonktival hücreler tarafından üretilen immunojenik antijenlere karşı oluşan otoimmün yanıtın patogeneizde rolü olduğu düşünülmektedir (31). İnflame konjonktiva ve episklerada görülen mononükleer hücrelerin salgıladığı sitokinler , korneadaki keratositleri tetikleyerek proteolitik enzim aktivasyonu ve hücre dışı matriks yıkımına neden olmaktadır. Ayrıca konjonktiva rezeksiyonu bu inflamasyon mediyatörlerini ortamdaki uzaklaştırarak hastalığın tedavisinde fayda sağlayabilecek tedavi yöntemlerinden biridir (32).

Periferik ülseratif keratit ve nekrotizan sklerit hastada kontrol edilemeyen bir sistemik vaskülitin varlığının işaretidir. Sistemik vaskülit varlığında hastaya yüksek doz kortikosteroidler ve sitotoksik ajanlar başlamak gerekir, ancak sistemik immün baskılama dahi bu hastalarda kornea perforasyonunu önleyemeyebilir (33).

Diğer Oftalmolojik Tutulumlar:

RA'da kranyel sinir paralizileri, genikülkortikal körlükler ve romatoid nodüllere bağlı orbital apeks sendromu bildirilmiştir. Venöz staz retinopatisi de RA'da gösterilen, hiperviskosite sendromuna ikincil poliklonal gammopatiye bağlı nadir bir komplikasyondur (34,35). RA, superior oblik kasın tendonu üzerindeki nodülün inflamasyonu sonucu gözün addüksiyonda yukarı bakışını engelleyerek restriktif bir şaşılık tipi olan Brown sendromuna da neden olabilmektedir.

2.1.8 Tanı

RA tanısı hastalığın semptomlarının, bulgularının, serolojik testlerin ve radyolojik bulguların birleşimiyle konur. 1987'de the Amerikan Romatizma Birliği (American College of Rheumatology, ACR) RA'yı sınıflamak için bir dizi kriter tanımladı (tablo 2.1). RA tanısının konulması hastalığın doğası gereği özgül olmayan semptomlarla başlamasından dolayı gecikebilir. RA tanısı klasik olarak bilateral, simetrik, inflamatuvar tarzda, üst ve alt ekstremitelerde büyük ve küçük eklemleri tutan, servikal vertebralar harici omuriliği tutmayan hastalarda kolaylıkla konulabilir. Sabah sertliği ile beraber subkutan romatoid nodüllerin olması tanıda yardımcıdır. Ayrıca RF ve anti-CCP antikor varlığı ile sinovyal sıvıda artmış polimorfonükleer hücre varlığı ve etkilenen eklemlerdeki radyografik bulgularda jukstraartiküler kemik demineralizasyonu ve erozyon varlığı hastalık varlığını kanıtlar.

ACR kriterlerinin karşılanmıyor olması hastalık varlığını dışlamaz. Bu kriterler etkin bir şekilde erken evredeki RA'lı hastaları ayırt edemez. Ayrıca bu kriterler hangi hastaların persistan RA kalacağı veya eroziv hastalık gelişebileceği konusunda bir fikir vermez (2).

Tablo 0.1 Amerikan Romatizma Birliğinin romatoid artrit için tanı kriterleri

Kriter	Tanımı
Sabah Sertliği	Tam düzelme olmadan önce eklemlerin çevresinde en az 1 saat süren sabah tutukluğu
Üç veya Daha Fazla Eklemden Artrit	En az 3 eklem bölgesinde aynı anda tutulum, yumuşak dokularda şişlik, veya sıvı izlenmesi. Olası 14 eklem sağ veya sol PIF, MKP, diz, dirsek, el bilek, ayak bilek ve MTP eklemler
Eldeki Eklemlerde Artrit	Yukarıdaki tarif edildiği şekilde el bileği, MKP veya PIF eklemlerden birinde şişlik
Simetrik Artrit	Aynı bölgedeki eklemlerin yukarıda tarif edildiği şekilde vücudun her iki tarafında eş zamanlı tutulması. (Bilateral PIF, MKP, MTP eklemlerin simetrik tutulumu)
Romatoid Nodüller	Ekstansör yüzeylerde, juksta artriküler bölgelerde veya kemik çıkıntılar üzerinde subkutan nodüllerin bulunması
Serum Romatoid Faktör Düzeyi	Serum romatoid faktör düzeyinin serolojik testlerde sağlıklı popülasyonun %5'inden az olmak üzere anlamlı pozitif olması
Radyolojik Değişiklikler	Posteroanterior el ve bilek grafilerinde RA'nın tipik radyolojik bulgularının bulunması. Bunlar etkilenen eklemlerde veya hemen bitişiğinde erozyon veya kemik dekalsifikasyon alanlarının bulunması. (Tek başına osteoartrik değişikliklerin bir anlamı yoktur.)

Bu kriterlere göre hastaya RA diyebilmek için aşağıdaki tanı kriterlerinden en az 4 tanesinin sağlanmış olması gerekmektedir. İlk 4 kriterin sağlanması için en az 6 hafta boyunca pozitif olması gereklidir. İki veya üç kriteri sağlayan hastalar şüphelidir.

Laboratuvar Bulguları:

Romatoid faktörler (RF) immünglobulinlerin Fc bölgesine karşı geliştirilen otoantikordlardır ve bu antikordlar RA'lı hastaların %70-80'inde hastalığın herhangi bir zamanında bulunabilirler ve RF negatif hastalara göre RF pozitif olan hastalar daha agresif

eklem hastalığı geçirir, ayrıca RF hastalarda eklem tutulumu daha sıktır. RF, RA'ye özgü değildir, RF sistemik lupus eritematozus, Sjögren Sendromu, kronik karaciğer hastalığı, sarkoidoz, interstisyel pulmoner fibrozis, enfeksiyöz mononükleoz, hepatit B, tüberküloz, lepra, sifiliz, subkutan bakteriyel endokardit, visseral layşmanyazis, şistozomiyazis, malarya gibi hastalıklarda ve aşı veya transfüzyon sonrasında normal bireylerde tespit edilebilir. Ayrıca RF'nin titresini tespit ederek RA tanısını doğrulayabilecek ve yüksek titrelerde sistemik hastalık riski hakkında fikir verebilecek serolojik testi de mevcuttur.

Sıklık sitrillenmiş peptidlere (CCP) karşı olan antikorlar da ELISA yöntemi ile tespit edilebilir ve bu antikorlar RA için RF'den daha spesifiklerdir. Sitrüllin, argininin deaminasyonu ile oluşan fibrin, vimentin, filaggin gibi proteinlerde yer alan atipik bir aminoasittir. Sitrüllin, deaminasyon reaksiyonlarında katalizör görevi gören enzimlerin yapısında önemli bir rol üstlenerek peptidil arginin deaminaz gibi RA'da upregüle olan ve enzimlerin yapısında yer alır. Sitrüllin, HLA DR4'ün antijen bağlayan bölgelerine uyumlu bir şekilde bağlanarak bu antijenlere karşı otoimmün yanıtı tetikler. Anti-CCP antikorları RA için %95 spesifikken, RF'de bu oran %79'dur. Anti-CCP antikorlarının varlığının ayırt edilemeyen artritlerde RF'ye göre daha değerlidir, ayrıca bu antikorlar hastalığın prognozu hakkında da fikir verebilirler (1,2).

Paulo JS ve ark. yapmış olduğu 451 hastalık bir çalışmada anti-CCP ve RF titrelerinin, RA'nın göz bulgularının şiddeti ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmaya göre anti-CCP ve RF'nin her ikisinin birden pozitif olması durumunda RA'nın göz tutulumunun daha şiddetli seyredebileceği söylenebilir (37).

RA'da normokrom normositik anemi sıklıkla mevcuttur. Bu durum ineffectif eritropoezin bir sonucu olarak yorumlanabilir. Anemi ve trombositemi hastalık aktivitesi ile doğru orantılı olarak artmaktadır.

Eritrosit sedimentasyon hızı da neredeyse tüm aktif RA'lı hastalarda artmıştır. Ayrıca serüloplazmin, C-reaktif protein gibi diğer bir çok akut faz reaktanı da RA'da hastalık aktivitesi ile doğru orantılı olarak artmıştır (2).

Radyografik Değerlendirme

Erken dönem hastalıkta radyografik değerlendirme yumuşak dokularda şişlik ve eklemlerde sıvı dışında çok fazla bir bilgi vermez. Hastalık ilerledikçe RA'nın karakteristik bulguları olan osteopeni, eklem kıkırdağı kaybı ve kemik erozyonu gibi radyolojik bulguları da belirginleşmeye başlar. Kemik incelemesinde kullanılabilen diğer radyolojik

yöntemler ise ^{99m}Tc bifosfonat ile kemik tarama ve manyetik rezonans görüntülemidir (MRG).

2.1.9 Tedavi

RA'nın etiyolojisi kesin olarak bilinmediğinden dolayı tedavisi de ampirik olarak yapılmaktadır. Şu anki mevcut tedavi yöntemlerinden hiç biri küratif değildir ve palyatif olarak inflamatuvar süreci baskılayarak eklem hasarını engellemek ve hastalığın semptom ve bulgularını geriletmeye yöneliktir. RA'de tedavinin temel olarak 5 hedefi vardır, bunlar: ağrının giderilmesi, inflamasyonun baskılanması, eklem yapılarının korunması, eklem fonksiyonunun korunması ve sistemik tutulumun engellenmesidir.

RA hastalarının tedavisi düzenlenirken hastalığın fonksiyonel ve psikososyal etkileri de göz önünde bulundurularak multisistemik bir yaklaşım içinde olunmalıdır.

İnflamasyonun ve semptomların yatışması için hastanın dinlenmesi önemlidir. Eklemlerin istenmeyen hareketlerini önlemek için sabitleme yöntemi kullanılabilir, ayrıca kas gücünü ve eklem hareketlerini artırıcı ezersizler tedavinin önemli bir parçasıdır. Ortoptik cihazlar deforme olmuş eklemleri destekleyerek ağrıyı azaltarak eklem fonksiyonlarını arttırabilir. Hastanın ve ailesinin eğitimi de hastalığın bilincinde olmayı sağlayarak eklem üzerindeki stresin azaltılmasına yönelik bir yaşam stili oluşturmakta faydalıdır (38).

RA'nın medikal tedavisinde beş çeşit yaklaşım mevcuttur. Bunlar:

- 1) NSAİİ'nin kullanımı ile hastalığın semptomları ve bölgesel inflamasyon geriler, ancak NASİİ'nin hastalığın progresyonunun ilerlemesine karşı çok az etkilidir. İnflamasyon bölgelerinde up-regüle olan siklooksijenaz 1 ve 2 inhibitörleri tedavide kullanılır.
- 2) Düşük oral doz glukokortikoidlerin kullanımı hastalığın bulgu ve semptomlarının gerilemesinde, inflamasyonun baskılanmasında, kemik erozyonlarının yaygınlaşmasının önlenmesinde ve metotreksat gibi ilaçların antiinflamatuvar etkilerinin arttırılmasında faydalıdır. Eklem içerisine uygulanan glukokortikoid enjeksiyonları genellikle geçici bir rahatma sağlar ve sistemik medikal tedavi başarısız olduğunda denenir.
- 3) Hastalık modifiye edici antiromatik ilaçlar yan etkilerine karşın RA'da artmış olan akut faz reaktanlarının azalmasında ve RA'nın inflamatuvar bileşenlerini modifiye etmede oldukça faydalıdırlar. Sıklıkla kullanılan ajanlar metotreksat, sülfosalazin,

klorokin, hidroksiklorokin ve leflunamiddir; altın tuzları ve D-penisilamin ise artık nadiren kullanılmaktadır.

- 4) TNF bloke edici ajanlar (infliximab, etanercept ve adalimumab), İL-1 bloke edici ajanlar (anakinra) , B hücre yok edici ajanlar (rituksimab) ve T hücre aktivasyonunu baskılayıcı ilaçlar (abatacept) tedavide kullanılan biyolojik ajanlardır.
- 5) Kullanılan diğer immün baskılayıcı ve sitotoksik ajanlar ise siklosporin, azathiopürin ve siklofosfamid olup hastalığın seyrini yavaşlatırlar (2,39).

2.1.10 Göz Tutulumunun Tedavisi

RA'da göz bulgularının tedavisi hastanın semptom ve bulgularına göre düzenlenmektedir. KKS ve hafif-orta düzeydeki ön sklerit topikal ajanlarla rahatlıkla tedavi edilebilmektedir. Yaygın sistemik tutulumu olan hastalarda sistemik steroidler tedaviye eklenmelidir. Ciddi nekrotizan sklerit ve periferik ülseratif keratit tedavisinde sistemik steroidlere ilave olarak diğer modifiye edici ajanların eklenmesi ve oftalmologlarla romatologların ortak bir çalışma içerisinde olmaları gerekmektedir.

Keratokonjunktivitis Sicca

Tedavinin amacı hastanın semptomlarının giderilmesi ve oküler yüzey bütünlüğünün korunmasına dayanır. Sistemik hastalık ile beraber blefarit, alerjik durumlar, kullanılan diğer topikal ilaçlar, göz kapağının pozisyonu ve fonksiyonu oküler yüzey hasarını arttırabilmektedir (40)

Keratokonjunktivitis siccanın başlangıç tedavisi göz yüzeyinin lubrikasyonunu sağlamak, eksik göz yaşını ve bileşenlerini tamamlamaktır. Koruyucu içermeyen preperatların kullanılması daha uygundur. Lubrikasyon tedavisine yanıt vermeyen olgularda kuru gözün altta yatan inflamatuvar bileşenini baskılamak üzere orta doz topikal steroidler günde iki ila dört defa olmak üzere tedaviye eklenebilir. Ancak uzun süreli steroid kullanımına bağlı glokom, katarakt ve artmış ikincil enfeksiyon riski göz ardı edilmemelidir. Topikal olarak uygulanabilen salin solüsyonu içindeki %20'lik otolog serumun biyolojik olarak aktif gözyaşı bileşenlerini düzenlediği ve göz yüzeyini iyileştirdiği gösterilmiştir, ancak ilacın hazırlanması, depolanması ve kontaminasyonu sonucu getireceği ikincil enfeksiyonlar da göz önünde bulundurulmalıdır (41).

Gözyaşı salgısı oral pilokarpin verilerek farmakolojik olarak stimüle edilebilir, pilokarpin Sjögren hastalarında kuru göz ve ağız kuruluğu tedavisinde kullanılabilse de beraberinde getirdiği bulantı, kusma, gastrointestinal kramplar, çarpıntı ve terleme gibi sistemik etkiler ilacın kullanımını kısıtlamaktadır (42).

Topikal siklosporin A damlaların da günde 2 defa kullanımı hastanın kuru göze bağlı şikayetlerini azalttığı ve hastada belirgin bir topikal veya sistemik yan etki yaratmadığı gösterilmiştir. Topikal siklosporin A kullanan hastaların konjonktivalarından alınan biyopside IL-6 seviyelerinin azaldığı, lenfosit aktivasyon markerlarının azaldığı ve goblet hücre yoğunluğunun arttığı tespit edilmiştir. FDA'in onayladığı siklosporin A konsantrasyonu %0.05'dir (43,44).

RA hastalarında kuru göz, gözyaşının aköz yetmezliği ile beraber meibomit ve blefarite ikincil olarak göz yaşının çabuk buharlaşmasıyla da olur. Göz kapağı hijyenini sağlamak ve oral tetrasiklin kullanımı gözyaşı lipid film tabakasının kalitesini arttırmak hızla buharlaşmasının önüne geçebilir. Ayrıca kastor yağı içeren göz damlalarının kullanımı meibomian bez disfonksiyonu olan hastalarda göz yaşı lipid tabakasının stabilitesini sağlayarak göz yaşının erken buharlaşmasını önleyebilmektedir (45).

Kuru göz tedavisinde beslenmenin de önemli rol oynayabileceğine yönelik çalışmalar mevcuttur. Omega 3, omega 6, linoleik asit ve diğer gerekli yağ asitlerinin araşidonik asitten inflamatuvar mediyatörlerin sentezini inhibe ederek göz yaşı lipid tabakasını düzenlediği belirtilmiştir (45).

Persistan epitel defektleri ve steril kornea ülserleri bulunan İleri KKS hastalarında ilave medikal ve cerrahi uygulamalar gerekebilir. İlk basamak olarak bu uygulamalar arasında kollajenden yapılmış olan çözünebilir punktum tıkacı takılması sayılabilir. Hastanın tıkaç toleransı ve semptomların azalma durumuna göre silikon yapıdaki yarı kalıcı tıkaçlara geçilebilir. Punktal oklüzyonun komplikasyonları arasında ise tıkaçın çıkması, piyojenik granülom, yabancı cisim hissiyatı, tıkaçın kanalikül veya lakrimal keseye kaçması sonucu kanalikülit veya dakriyosistit görülebilir.

Kalıcı tıçama yöntemleri arasında ise termal koterizasyon, argon lazerle kapatma veya cerrahi kapama uygulanabilir ancak belirgin oküler inflamasyon durumlarında, alerjik konjonktivitte, göz kapağı kenarı hastalıklarında tıkaç uygulamaları inflamatuvar mediyatörlerin konsantrasyonunu arttırdıklarından kontraendikedirler (47,48).

Daha ciddi kuru göz olgularında lateral veya medial kantoplasti ve/veya tarsorafi uygulanabilir (49). Botulinum toksini A ile yapılan kimyasal tarsorafi veya geçici sütürle

yapılan tarsorafiler de iyileşmekte olan steril kornea ülserlerinin tedavisinde fayda sağlamaktadır (50).

Keratit

Oral kortikosteroidler ve topikal siklosporin A ülseratif olmayan keratit, keratolizis ve PÜK tedavisinde önemli bir rol oynamaktadırlar (51). Topikal kortikosteroidler kullanılırken korneada incelmeye ve perforasyonlara sebep olabileceklerinden dikkatli davranılmalıdır. Geçici tarsorafi veya sutürle kapama iyileştirmeyi hızlandırıcı etkiler yapabilirler (52,53). Kontakt lens uygulaması da yapılabilir, ancak kontakt lens kullanımına bağlı mekanik, hipoksik ve enfeksiyöz komplikasyonlardan kaçınmak için lensi sıklıkla değiştirmek gerekmektedir (54). Periferik ülseratif keratit için uygulanacak immün baskılayıcı tedavi aşağıda bahsedilecek olan nekrotizan skleritin tedavisine benzerdir.

Sklerit:

Nekrotizan Olmayan Sklerit Tedavisi:

Sistemik RA'nın tedavisinde olduğu gibi nekrotizan olmayan sklerit tedavisinde de basamak basamak ilerlemek gerekir. Hafif orta düzey skleritte oral NSAİİ olarak indometazin (25mg) veya ibuprofen (600mg) günde 3 defa oküler ağrı ve inflamasyonu baskılamak için ilk bir kaç gün kullanılabilir, ancak oral NSAİİ'nin kullanımını kısıtlayan unsurlardan bir tanesi de yarattığı gastrointestinal yan etkilerdir (25). Bu yan etkileri azalmak için reseptör seçiciliği yüksek olan NSAİİ kullanılabilir ancak bu ilaçlar üzerine skleritte yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Oral tedaviye yanıt alınmazsa topikal steroidler eklenebilir. Skleritte perioküler steroid enjeksiyonu ise skleral incelmeyi arttırdığı ve glob perforasyonu riski taşıdığından önerilmemektedir. Christopher R. ve ark. yapmış oldukları çalışmada olduğu gibi sklerit tedavisinde subkonjonktival steroid enjeksiyon tedavisinin skleral incelmeye, glob perforasyonu ve steroid ilişkili glokom yaratmadığını savunan bir görüş de mevcuttur (55).

İnflamasyonsuz Nekrotizan Sklerit (Scleromalacia Perforans):

İnflamasyonsuz nekrotizan sklerit genellikle yakın gözlenerek takip edilir. Gözün travmadan korunması ve sistemik inflamasyonun baskılanması gerekir. Travma olmadan genellikle çok yavaş ilerler ve agresif tedavi gerektirmez, ancak travmayla birlikte perforasyon varlığında skleral duvarın tektonik rekonstrüksiyonu gereklidir (19,22).

İnflamasyon ve periferik ülseratif keratitle birlikte olan nekrotizan sklerit:

İnflamasyonun eşlik ettiği nekrotizan sklerit, RA'daki sistemik vaskülitin bir göstergesi olan göz bulgusudur, medikal ve oftalmik bir acildir. Bu hastalara immun baskılayıcı tedaviler başlanmadığı sürece hastaların yarısı 5 yıl içerisinde ölmektedirler (32). Sistemik vaskülitin taranması açısından bu hastalarda mutlaka romatoloji konsültasyonu istenmelidir ve immun baskılayıcı tedaviler başlanmadan önce enfeksiyöz etyolojiler ekarte edilmelidir (56).

Bu hastalarda tedavinin amacı inflamasyonu azaltmak, epitelyal iyileşmeyi sağlamak ve stroma kaybını en aza indirmektir. Ciddi olgularda medikal tedavilere ilave olarak tektonik greft ile desteklemeler yapılabilir. İkincil bir bakteriyel veya fungal bir enfeksiyon varlığı dışlandıktan sonra toikal siklosporin A damlalar tedaviye eklenebilir. Topikal steroidler de aynı nedenle dikkatle kullanılmalıdır. Koruyucu içermeyen lubrikan damlalar oküler yüzeyin iyileşmesine katkıda bulunurlar. Nekrotizan olmayan skleritten farklı olarak subkonjonktival steroid enjeksiyonları nekrotizan skleritte korneal ve skleral stroma kaybını hızlandıracığından kontraendikedir. Hastalığın ölümcül seyretmesinden dolayı sistemik immun baskılayıcı tedavisi çok yakından takip edilmelidir (32,57). Sklerit ve PÜK'ün eşlik ettiği hastalıkta matriks metalloproteaz aktivitesinin artmış olduğu gösterilmiştir. Bu sebeple tetrasiklin ve türevi ilaçların başlanması stromal lizisi engellemekte faydalı olabilirler (58).

Ciddi sklerit olgularında (ön, nodüler veya arka) ve buna bağlı keratit, PÜK, nekrotizan sklerit olgularında 1mg/kg/gün oral prednizolon inflamasyonu hızla düşürmek için başlanabilir. Tedaviye yanıt alındıktan sonra ikinci haftada 20mg/günlük idame doza geçilebilir ve tedavi yanıtına göre birkaç hafta içerisinde azaltılarak kesilir. Oral steroid tedavisine yanıt vermeyen olgularda 1gr/günlük 3 gün boyunca iv pulse metilprednizolon tedavisi uygulanabilir (58). Sistemik steroidlerin inflamasyonu hızla baskılamalarına karşın yüksek mortalite seviyelerini düşürmemektedirler, bu yüzden bu hastalara steroidlere ek olarak sistemik sitotoksik kemoterapötik ajanlar tedaviye eklenmelidir (32).

İmmun Baskılayıcı Tedavi:

Oral steroid tedavisine yanıt vermeyen olgularda oral metotreksat 10-25 mg haftalık doz olarak uygulanabilir. Metotreksata yanıt vermeyen olgularda siklofosfamid 2mg/kg/gün olarak başlanabilir veya pulse intravenöz tedavi olarak 3-4 haftada bir bir romatolog gözetiminde uygulanabilir. Siklofosfamid yan etki olarak kemik iliğinde baskılanma yaratabilir (59,60).

İnatçı vakalarda oral siklosporin A, 2.5 ile 5 mg/kg/gün arasında olacak şekilde kullanılabilir, ancak hastaların kan basıncı ve böbrek fonksiyonlarının yakın takibi gereklidir. Siklosporine yanıt vermeyen olgularda takrolimus kullanılabilir (60,61).

Diğer immun baskılayıcı tedaviler arasında azatiyopurin (1-2.5 mg/kg/gün), klorambusil (0.1-0.2 mg/kg/gün), mikofenolat mofetil (1g,günde 2 defa) oküler inflamasyonu baskılamada etkili olabilmektedir. En son çıkan grup olan etanercept, infliximab gibi TNF inhibe edici biyolojik ajanlar ise yanıt vermeyen olgularda tedavi seçeneği olarak kullanılabilir (62,63,64).

Skleral nekroz, incelme ve perforasyona ilerleyen ciddi olgularda glob bütünlüğünü sağlama amacıyla tektonik greft uygulamaları yapılabilir. Bu greft uygulamaları arasında fasya lata, aort dokusu, dönor sklerası, periost ve yarım kat dermal greftler denenmiştir (65,66,67,68,69). Geçici çözümler için siyanoakrilat yapıştırıcı ve terapotik bandaj kontakt lens uygulamaları denenebilir (70).

Medikal tedaviye yanıt vermeyen periferik ülseratif keratit olgularında konjonktiva rezeksiyonu, doku yapıştırıcıları veya annüler korneoskleral graft geliştirmekte olan perforasyonu önlemede faydalı olabilir, ayrıca amniyotik membran örtmenin de derin korneal ülserasyonlarda kısmi bir başarı sağladığı gösterilmiştir (71,72).

2.2 Optik Koherens Tomografi (OKT)

OKT, oküler yapıların mikrometre düzeyinde kesitlerinin görüntülerini sağlayan, invaziv olmayan, kontakt olmayan, yüksek çözünürlüklü tanısal görüntüleme sistemidir. Retina ve optik sinir başı hastalıklarının tanısında yaygın olarak kullanılan çok değerli invaziv olmayan bir tekniktir (73).

OKT sisteminin çalışması parsiyel koherens interferometri olarak bilinen bir optik ölçüm tekniğine dayanır. Koherent ışık terimi, lazer ışığı gibi tek dalga boyundaki ışığı tanımlamaktadır. Parsiyel koherent ışık ise kısa bir aralıkta, farklı dalga boyundaki ışın demetini içermektedir. OKT’de kullanılan parsiyel koherent ışık, süperluminesent diod laser (SDL) cihazından sağlanan ~800 nm dalga boyunda ve 750 µw güce sahip kızılötesi lazer ışığıdır, çeşitli firmalar tarafından üretilen OKT cihazlarında kullanılan kızılötesi ışığın dalga boyu 800 ile 840 nm arasında değişmektedir (74). İnterferometreler dokulardan yansıyan ışığın referans aynadan yansıyan ışıkla zamansal farkını ölçerler. Süperluminesan diode tarafından oluşturulan ana ışık demeti Michelson interferometrinin yarı geçirgen aynası tarafından iki demete ayrılır. Retinaya gönderilen ışık yansımaları

fiberoptik interferometre tarafından fark edilen referans ışık saçmaları ile interferans meydana getirir. Bu kısa koherens uzunluğuna sahip diod ışığı, OKT görüntüleme sisteminin ideal longitudinal rezolüsyonunu sağlamaktadır. Görüntüler aksiyel planda retina yüzeyinden koroide 10 μm , transvers olarak ise 20 μm çözünürlükle elde edilir (75). Düşük koherens interferometri ile farklı retina tabakalarından yansıyan ışınların gecikme zamanı tespit edilir (76). Bu girişim olaylarının zamanı ve büyüklüğü elektronik olarak saptanır (75). OKT içindeki 78 dioptri'lik bir lens sayesinde gelen ışınlar retina üzerinde odaklanır ve infrared kamara kullanılarak fundus ve ışığın lokalizasyonu gözlenir. İncelenen göz ya cihaz içindeki bir ışığa baktırılarak sabitleştirilir veya bu gözde görme çok düşükse diğer göz dışarıdaki bir ışığa yönlendirilir. Taranan retina alanı aynı anda bir kızılötesi video kamera ile izlenebilir. Optik yansıtıcılığa bağlı bir yöntem olduğu için vitreus hemorajisi, kornea ödemi, yoğun arka subkapsüler ve kortikal katarakt gibi ortam opasiteleri göze gönderilen ve geri yansıyan ışığın azalmasına sebep olmaktadır (77).

Şekil 0.2 OKT'nin şematik yapısı

-Yüksek yansıtıcılığı olan sinir lifi tabakası, yaklaşık 70 µm kalınlığındaki retina pigment epiteli ve koryokapillaris kırmızı görünür.

-Orta derecede yansıtıcılığı olan iç ve dış pleksiform tabaka gibi dokular sarı veya açık gri görünür.

-Düşük yansıtıcılığı olan iç ve dış nükleer tabaka gibi dokular yeşil veya koyu gri görünür.

-Minimal yansıtıcılığa sahip fotoreseptör tabakası, vitreus sıvısı veya kan gibi yapılar mavi veya siyah görünür (75).

Standart OKT cihazında ışığın retinadan geçerken uğradığı kayıplar nedeniyle, derin koroid ve skleradan gelen yansımalar azdır ve bu yapılar siyah renkte görülürler.

A tarama tek bir ışının yansıma profilidir. B-tarama sadece bir doğrultuda yan yana eklenmiş A-tarama serilerinin birleştirilmesi ile elde edilir. OKT’de tüm imajlar ultrasonografide olduğu gibi A-tarama görüntülerinin transvers ekseninde birleştirilmesi ile oluşan B-tarama görüntülerden elde edilir. Yeni versiyon OKT cihazlarında yaklaşık 3.5 sn içinde 500 A-tarama görüntü oluşturulabilmektedir. Veriler toplandıktan sonra artefaktlar temizlenir, dijital bir filtre ile benekli görüntü azaltılır ve görüntü pürüzsüz hale getirilir. C-tarama ise birçok B-taramaların sıralanarak bir araya getirilmesi ile oluşur ve kesitsel bilgilerin oluşturduğu bir küp meydana getirir. C-tarama spektral domain teknolojisi ile mümkündür.

OKT kullanılırken, tarama işlemi OKT görüntüleme ekranı içinde merkezlenmelidir. Geri yansıyan ışık sinyalinin kalitesi 0’dan 10’a doğru değerlendirilir. Sinyal gücü, OKT görüntüsünün altındaki kutucukta görülmektedir ve 6’nın altında ise işlem tekrarlanarak daha iyi bir görüntü elde edilmelidir (75).

2.2.1 OKT Modelleri

OKT ilk olarak 1991 yılında Huang ve ark. tarafından kullanıma sunulmuş olup, Schuman ve Puliafito tarafından klinik kullanım için geliştirilmiştir (73, 77, 78, 79). İlk ticari cihaz 1996’da “Humphrey Zeiss” firması tarafından OKT 1000 adıyla piyasaya sürülmüştür. OKT 1000’in hızının ve çözünürlüğünün düşük olması (10 mikron civarında), boyut olarak daha büyük olması, tekrarlanabilirliğinin az olması ve pupilla büyüklüğü, göz hareketleri gibi hasta kaynaklı faktörlerden etkilenmesi gibi yetersizlikleri mevcuttu. Teknolojinin yenilenmesiyle ikinci jenerasyon OKT’ler 2000 yılında OKT 2000 ve 2002 yılında OKT 3 (Stratus OKT) adlarıyla kullanıma girmişlerdir (80). OKT-2000’de

Çözünürlük 10-20 mikron arasındadır. Stratus OKT, time domain OKT olarak da adlandırılır. OKT 1000'den 4 kat daha hızlı görüntüleme sağlar. Tarama süresi saniyede 0.5-1.0 B tarama ve 400 A tarama'dır. Stratus OKT, 1.28 saniyede 512 aksiyel tarama yaparak, aksiyel çözünürlüğü 10 µm ve transvers çözünürlüğü 20 µm olan iki boyutlu görüntü oluşturabilir. Otomatik olarak 3 ölçüm yapılarak ortalaması verilmektedir. Sistemde 19 tarama ve 18 analiz protokolü mevcuttur. Elde edilen imajlar arşivlenebilir ve renkli olarak yazdırılabilir. Stratus OKT'nin avantajları arasında referans düzleme ihtiyaç göstermemesi, yüksek tekrarlanabilirliğe sahip olması, gözün refraksiyonundan, aksiyel uzunluğundan ve nükleer sklerozundan etkilenmemesi sayılabilir. Hareket artefaktlarının olması ve nispeten düşük hız ve düşük çözünürlüğü en önemli sınırlılıklarıdır. 2006 yılında ise ilk yüksek hızlı, yüksek özünürlüklü OKT olan Fourier domain OKT (Spektral domain OKT) piyasaya sürülmüştür (79, 80). SD-OKT ilk üretilen 'Time Domain' cihazlara göre 100 kat daha hızlı ölçüm hızı, aynı anda birden çok derinlemesine ölçüm ve böylece retinanın dış tabakalarının daha detaylı değerlendirilmesi imkanı sunmuştur (81, 82).

SD-OKT'de gözden ve referans aynasından gelen ışık fotodedektör yerine spektrometre tarafından işlenir. Spektrometre, aktarma ızgarası ve hava boşluklu odaklanan lensten oluşur. Spektral domain OKT, saniyede 30 kare görüntü oluşturması nedeniyle prensip olarak televizyon ya da videoya benzer. Aynı şekilde göz 30 ardışık kareyi devamlı bir hareket gibi algılar (80). Spektral domain OKT ile çok yüksek hız ve çözünürlükteki 2 boyutlu görüntüler saniyenin 1/29'u sürede elde edilir. Saniyede 400 A tarama görüntü sağlayan time domain OKT'ye göre spektral domain OKT 14.600-29.200 A tarama görüntü alabilir. Spektral OKT, 0.17 saniyede 4000 aksiyel tarama yapar. Görüntü özünürlüğü 5-6 µm'ye kadar çıkabilir. Hareket artefaktları minimumdur.

Cirrus-HD OKT (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA), ticari olarak mevcut olan spektral domain OKT'lerden biridir. Bu cihaz, optik sinir üzerindeki 4000 noktayı (200x200) içeren 6x6 mm²'lik veri sağlar (80). OKT' de görüntü kalitesini ifade etmede sinyal/ gürültü oranı kullanılmaktadır. Bu oran OKT' nin son versiyonlarında sinyal kuvveti terimiyle gösterilmektedir. OKT ile elde edilen görüntülerin ve ölçümlerin güvenilir olduğunu kabul edebilmek için bu oranın 6 (yani 6/10) veya üzerinde olması gerekmektedir (80,82).

Tablo 0.2 OKT Tipleri

OKT Tipi	Tarama Süresi	Tarama Sayısı	Kesit Aralığı
Time-Domain Standart OKT (Zaman Zeminli OKT)	1.3 Saniye	512	10 Mikrometre
Fourier-Domain Yüksek Çözünürlüklü OKT (Spektral Zeminli OKT)	4 Saniye	600	3 Mikrometre
Yüksek Hızlı ve Yüksek Çözünürlüklü OKT (Spektral Zeminli OKT)	0.13 Saniye	2048	2 Mikrometre

Çok yakın bir zamanda SD-OKT cihazına koroidal tabakaların da in-vivo, kesitsel ve yüksek çözünürlükte görüntülenebilmesi, hatta histolojik kesitlere yaklaşan kalitede ölçümler sağlayan, Heidelberg Engineering tarafından geliştirilen enhanced depth imaging optical coherence tomography (EDI) programı eklendi. (Spectralis HRA+OKT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) (83,84,85).

EDI terimi ilk olarak Spaide ve arkadaşları tarafından Spectralis OKT sistemi ile koroidal görüntüleme tekniğini tariflemek için kullanıldı (84). Heidelberg OKT'de çekim yapan kişi EDI butonuna basınca program görüntüyü otomatik olarak ters çevirir. En iyi kalitede görüntü elde etmek için görüntüyü düz tutmak ve ters görüntüyü ekranın en üst kısmına yakın tutmak önemlidir. Eğer OKT cihazı göze çok yaklaştırılırsa ters ayna görüntüsü elde edilir. Bu ters ayna görüntüsü koroid derinliği ile ilgili düz görüntüden daha çok bilgi verir. OKT cihazının Spectralis'te olduğu gibi göz takibi (eye tracking) ve görüntüyü ortalama kapasitesi olursa sinyal/gürültü oranı artar ve koroidin sınırlarının daha belirgin görüntülenmesi sağlanır (86).

Cirrus HD OKT ve Spectralis OKT EDI modundaki ölçümleri önden arkaya olacak şekilde kornea, sklera ve koroid şeklinde ölçtüğümüz için sırasıyla kornea, sklera ve koroid tabakalarının anatomisinden bahsedeceğiz.

2.3 Kornea

Kornea gözün optik gücünün ortalama dörtte üçünden sorumlu olan, kan damarlarından yoksun, beslenme ve metabolik ürünlerin uzaklaştırılmasını esas olarak arka

yüzdeki aköz humör ve ön yüzde ise gözyaşı film tabakası tarafından yapılan karmaşık bir dokudur. Kornea trigeminal sinirin birinci dalı ile beslenen subepitelyal ve daha derinde yer alan stromal sinir ağları ile vücuttaki en yoğun innervasyona sahip dokudur (87).

Kornea globun ön polünü kaplayan, ortalama 12.6mm horizontal ve 11.7 mm vertikal ölçülerde avasküler bir dokudur. Korneanın santral üçte biri hemen hemen sferiktir ve normal gözde yaklaşık 4mm'lik bir kısmı oluşturur. Arka kornea yüzeyi, ön kornea yüzeyine göre daha eğimli olduğundan santral kornea kalınlığı (ortalama 0.52mm), periferik kornea kalınlığına göre (ortalama 0.7 mm) daha incedir. Kornea kalınlığı ölçümleri ise ultrasonik pakimetri , ön segment OKT ve korneal topografi yöntemleri kullanılarak değerlendirilebilir (88).

Kornea temel olarak beş tabakadan oluşur.

1. Epitel: Kornea epiteli histolojik olarak stratifiye, non-skumöz kervinize yapıdadır. Altta hemidezmozomlarla bağlı olan tek sıralı kolumnar bazal hücrelerle, üstünde iki-üç sıra kenar hücreleri ile, sonrasında iki sıra skuamöz yüzey hücreleri ile en dışta ise gözyaşı ve musin tabakasının yapıştığı mikrovilluslarla karakterizedir. Yüzeyel hücrelerin ömürleri bir kaç gündür ve sürekli göz yaşı tabakasına dökülerek yenilenirler.
2. Bowman Tabakası: Stromanın kollajen liflerinden oluşan, hücreden yoksun yüzeyel tabakasıdır.
3. Stroma: Kornea kalınlığının %90'ını oluşturur. Düzgün dizilim gösteren kollajen lifi tabakalarından oluşur. Kollajen lifleri arasındaki boşluk ise proteoglikan doku maddesi (kondroidin sülfat, keratin sülfat) ile doldurulur. Stromanın yenilenme yeteneği yoktur ve kollagenin düzgün bir sıra halinde dizilimi optik saydamlık açısından önem taşır.
4. Descement Membranı: Stromal kollagenden ayrı olarak kafes şeklinde dizilim gösteren ayrı bir kollagen tabakasından oluşur. Bu membran intrauterin yaşamda oluşur ve endotel için modifiye bir bazal membran görevi görür, yenilenme kapasitesi vardır.
5. Endotel: Tek sıralı poligonal hücrelerden oluşur. Endotel hücreleri stromadaki sıvıyı dışarı pompalayarak optik saydamlığı sağlar. Sağlıklı yetişkinlerde ortalama hücre sayısı 2500 hücre/mm² şeklindedir. Yenilenme kapasitesi yoktur, zamanla ölen hücrelerin yerini diğer hücreler genişleyerek kapatmaya

çalışır. Hücre sayısı mm^2 'de 500'ün altına düşerse kornea ödemi gelişir ve saydamlık bozulur (87).

2.4 Sklera

Sklera gözün dış tabakasını oluşturan, önde korneayı oluşturarak, ekvator ve arka kutbu da içine alacak şekilde gözü çepeçevre saran, fibroblastlar tarafından oluşturulmuş, yoğun fibröz kollajen ve proteoglikan bir matriksten oluşan bağ dokudur. Erişkin sklerası göz yüzeyinin yaklaşık %85'ini kaplar. Skleranın %70'i sudan oluşmaktadır ve skleranın kuru ağırlığının %75'ini ise kollajen oluşturmaktadır (89,90). Skleranın dış yüzeyi gevşek episklera ile kaplıdır ve iç yüzeyinde ise lamina fusca ve suprakoroidal aralık bulunur. Korneal kollajenden farklı olarak skleral kollajen düzgün ve belirgin bir lameller dizilim içinde değildir. Sklerada kollajen dağınık yerleşimlidir, bu yüzden sklera dokusu kornea gibi saydam değildir (91).

Normal gözlerde kan damarları sklerayı çaprazlar ancak direkt olarak beslemez. Bununla beraber skleral stroma beslenmesini direkt olarak kapiller yataktan değil, diffüzyon yoluyla çevre dokulardan yapar (92).

Skleranın toplam yüzey alanı yaklaşık olarak $17 \pm 1.5 \text{ cm}^2$ 'dir (93). Skleranın ortalama kalınlığı ise korneoskleral limbusta $0.53 \pm 0.14 \text{ mm}$, ekvatorunda ise $0.39 \pm 0.17 \text{ mm}$ 'dir. Optik sinir başına doğru ise artarak 0.9 ile 1.0 mm'ye kadar ilerler. Sklera yaşla birlikte inceler (93,94). Sklera kalınlığını ölçümleri ise ultrasonik biyometri (UBM), manyetik rezonans görüntüleme ve ön segment OKT kullanılarak yapılabilir (95,96).

2.5 Koroid

Nöroretina ile sklera arasında olup önde koroidal stroma ile siliyer stromanın birleştiği sınır olan ora serrata ile biter, arkada optik sinire kadar uzanır. Koroid, optik sinir etrafında skleraya sıkıca yapışmıştır. Yine skleraya ekvatorun arkasında daha sıkı yapışmıştır. Siliyer cisim, koroidi irise çepeçevre bağlar. Kalınlığı ora serratada 0.1 mm iken optik sinire yaklaştıkça 0.22 mm'ye ulaşır. Özellikle makülada çok kalındır.

Koroid yüksek vaskülariteye sahip, melanositler ve ince bir bağ dokusundan meydana gelen bir membrandır. 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 suprakoroid lamina (damarsız, elastik liflerden oluşan ince bir zar) aracılığıyla sklerayla, iç yüzü ise retina pigment epiteliyle bağlantılıdır (97).

Koroidin en önemli fonksiyonu, dış retinal tabakanın ve optik sinirin bir kısmının beslenmesini, siliyer cisim ve irise damar ve sinirlerin ulaşmasını sağlamaktır (98). Koroiddeki kan akımı çok yüksektir ve venöz bölgedeki oksijen miktarı arteriyel bölgeden sadece %1-2 kadar düşüktür (99). Koroidin venöz drenajı sayıları 4-7 arasındaki vorteks venleri ile sağlanır (100). Koroid, esas olarak yoğun kapiller pleksus ve bu pleksusa kan götürüp getiren damarlardan oluşmuştur. Skleraya komşu damarlar daha büyük, retinaya komşu olanlar ise daha küçüktür (101). Koroid, uzun ve kısa siliyer arterler ve anterior siliyer arterlerin rekürren dallarıyla beslenir. Venöz kan ise vorteks sisteme boşalır (102).

Koroid Kalınlığı

Koroidal dolaşımı incelemek için FFA, İSYA ve OKT gibi kısıtlı sayıda yöntem tanımlanmıştır. OKT invaziv olmayan, kontakt olmayan, transpupiller görüntüleme yöntemidir. Retinanın yüksek çözünürlükte kesitsel görüntülenmesine olanak tanır. Fakat arka koroid ve skleranın görüntülenmesi 800 nm ışık kaynağı kullanan OKT sistemleri ile mümkün değildi. EDI-OKT en yeni tanımlanan, yüksek çözünürlükte görüntü sağlayıp koroid ve skleranın en doğru şekilde görüntülenmesini ve koroid kalınlığının ölçümünü sağlayan invaziv olmayan bir SD-OKT yöntemidir. Siyah üzerine beyaz görüntüler koroid değerlendirilmesi açısından daha avantajlıdır, hiperreflektif sklera dokusu daha belirgin görünür.

Koroid kalınlığı, retina pigment epitelinin dış sınırından skleranın iç yüzeyine kadar olan vertikal mesafedir. Bu mesafenin ölçümü için henüz otomatik bir program geliştirilememiştir, kaliperler kullanılarak manuel olarak ölçüm gerçekleştirilir. Ölçümler tekrarlanabilmektedir (103).

Koroid kalınlığı makülanın lokalizasyonu ile ilişkili olarak değişkenlik göstermektedir (104). Koroid kalınlığı retina kalınlığının tersine fovea altında en kalın olup temporale doğru gidildikçe inceler, nazalde ise en incedir. İlk olarak Spaide RF ve ark. 2008 yılında EDI-OKT kullanarak koroid kalınlığını fovea altında $287 \pm 76 \mu$ ölçmüşler, koroid kalınlığının yaş arttıkça her yıl 1.56μ m azaldığını göstermişlerdir. Şekil 2.4'te farklı yaşlarda 2 hastanın EDI-OKT görüntülerinin karşılaştırılması yer almaktadır. Fujiwara ve ark. ise koroid kalınlığını aksiyel uzunluktan etkilendiğini, her dioptri miyopi artışı için 8.7μ m azaldığını göstermişlerdir (105, 106). Şekil 2.5'te refraksiyon kusuruna göre EDI-OKT görüntülerinin karşılaştırılması yer almaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak 2014 ile Mayıs 2014 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi (BÜTF) Romatoloji Bilim Dalı'na müracaat eden hastalardan romatoid artrit tanısı ile takip edilen ve Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na refere edilen 36 kadın hasta dahil edildi. Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na rutin kontrole gelen 36 kadın sağlıklı birey ise kontrol grubu olarak çalışma kapsamına alındı. Çalışma öncesi BÜTF Bilimsel Araştırma Projeleri Danışma Kurulundan (BAPDAK) etik onay alındı (Proje no: KA 14/26). Tüm bireylerin dosyalarından, hastalık süreleri ve demografik bilgileri kaydedildi. Tüm bireylerin görme keskinliği, refraksiyon değerleri, biyomikroskopik muayeneleri ve fundus muayeneleri yapıldı.

Romatoid Artrit Grubu:

Amerikan Romatizma Birliği'nin romatoid artrit için tanımladığı tanı kriterlerinde tarif edilen şekilde (tablo 2.1) sabah sertliği, üç veya daha fazla eklemde artrit, eldeki eklemlerde artrit, simetrik artrit, romatoid nodüller, radyolojik değişiklikler kriterlerinden en az 4 tanesini karşılayanlar romatoid artrit olarak kabul edildi. Hastalığın patogenezi ve eklem dışı bulgulara RF'ye bağlı immün depozitlerin rolünü de göz önüne alarak RF pozitif olguları dahil edildi. Çalışmaya en az 2 yıldır romatoid artrit tanısı bulunan, 45-70 yaş arasındaki bayan hastalar dahil edildi.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- -Hastaların 45-70 yaş arasında bayan olması
- En az 2 yıldır romatoid artrit tanısı bulunması
- RF pozitif olması
- -Refraksiyon kusurunun ± 3 dioptriden büyük olmaması
- -Hafif nükleer sklerozdan fazla kataraktın ve ortam opasitesinin olmaması
- -Retinopatiye neden olabilecek sistemik veya oküler hastalıkların olmaması
- -Romatoid artrit dışında, herhangi bir bağ doku hastalığı bulunmaması
- -Korneada herhangi bir distrofi, dejenerasyon veya ödem bulunmaması
- -Sklera ve konjonktiva bütünlüğünü bozacak herhangi bir travma veya cerrahi öyküsünün olmaması
- -EDİ ölçümü yapılmadan 3 saat öncesinde kahve, sigara, çikolata, sıvı tüketilmemesi

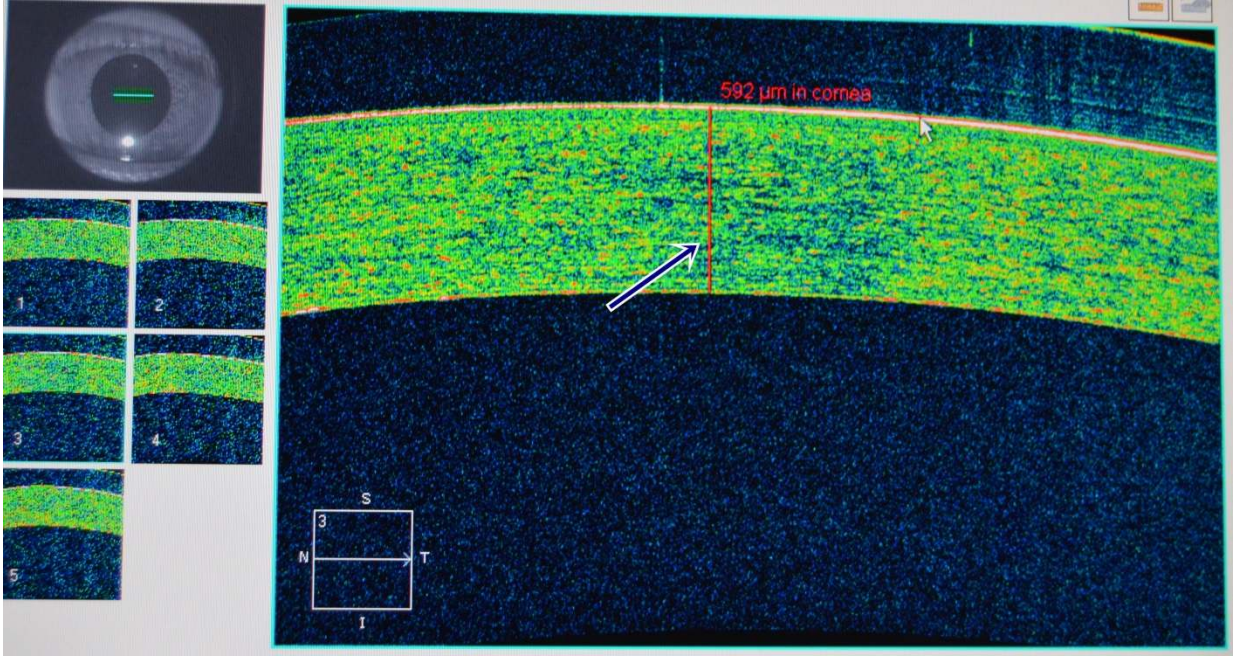
Kontrol grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- -Bireylerin 45-70 yaş arasında bayan olması
- -Düzeltilmiş görme keskinliğinin 0.8 ve üstü düzeyde olması
- -Refraksiyon kusurunun ± 3 dioptriden büyük olmaması
- -Hafif nükleer sklerozdan fazla kataraktın ve ortam opasitesinin olmaması
- -Retinopatiye neden olabilecek sistemik veya oküler hastalıkların olmaması
- -Herhangi bir bağ doku hastalığı bulunmaması
- -Korneada herhangi bir distrofi, dejenerasyon veya ödem bulunmaması
- -Sklera ve konjonktiva bütünlüğünü bozacak herhangi bir travma veya cerrahi öyküsünün olmaması
- -EDİ ölçümü yapılmadan 3 saat öncesinde kahve, sigara, çikolata,sıvı tüketilmemesi

Ölçüm Protokolü:

Bireylerin kornea ve sklera kalınlıkları Cirrus HD-OKT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) cihazı kullanılarak yapıldı. Koroid ve fovea kalınlıkları ölçümleri ise Heidelberg Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) cihazı kullanılarak yapıldı. Tüm hastaların ve kontrol grubunun kornea, sklera, koroid ve fovea kalınlıkları bağımsız iki kişi tarafından ölçüldü.

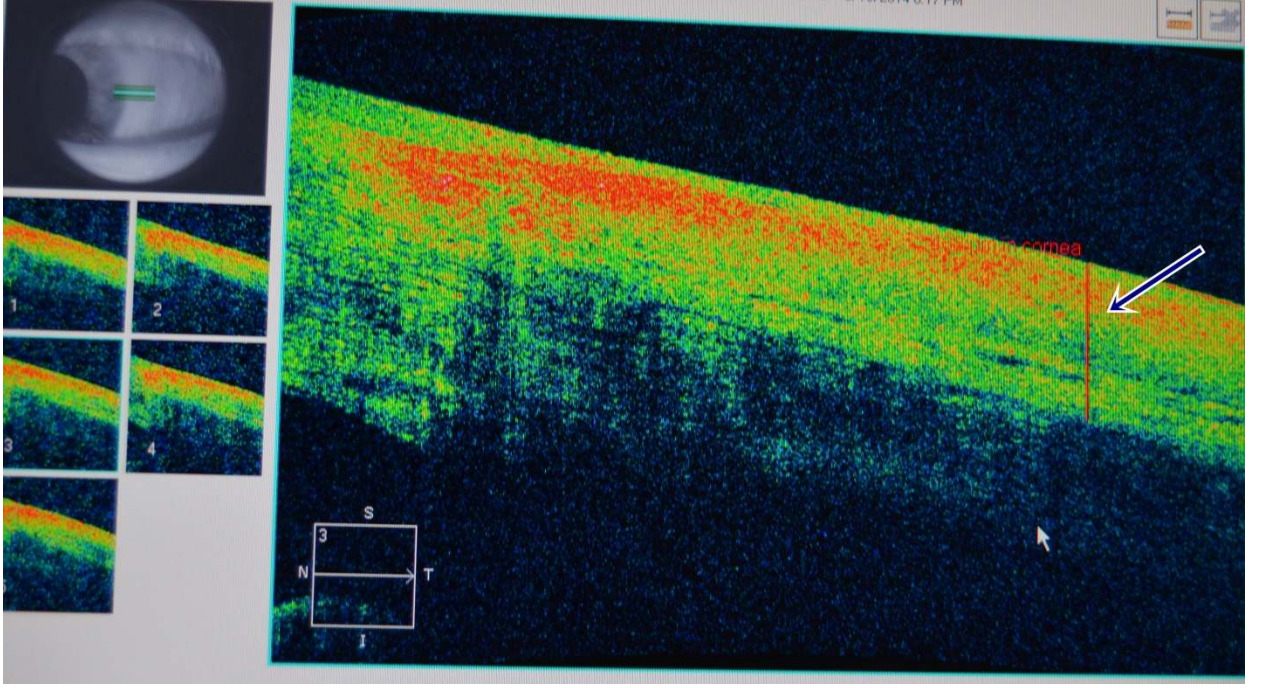
Kornea kalınlığı Cirrus HD-OKT ile hasta sabit bir şekilde düz karşıya bakış pozisyonunda ön segment modu ile çekilen görüntüler üzerinden ölçüldü. Kalınlık ölçümleri ise manuel olarak kornea santralinden yapıldı. (şekil 3.1).



(Hastanın gözü düz karşıya bakar pozisyonda bir objeye odaklanmışken çekilen ön segment OKT üzerinden vertikal olarak yapılan santral kornea kalınlığı ölçümü)

Şekil 3.1 Kornea santralinden kalınlık ölçümü

Sklera kalınlıkları Cirrus HD-OKT ile hasta 45 derece temporale bakar pozisyonda ön segment modu ile çekildi. Kalınlık ölçümleri ise manuel olarak korneaoskleral limbusun birleşme bölgesinin 2mm temporalinden vertikal olarak yapıldı. (şekil 3.2)

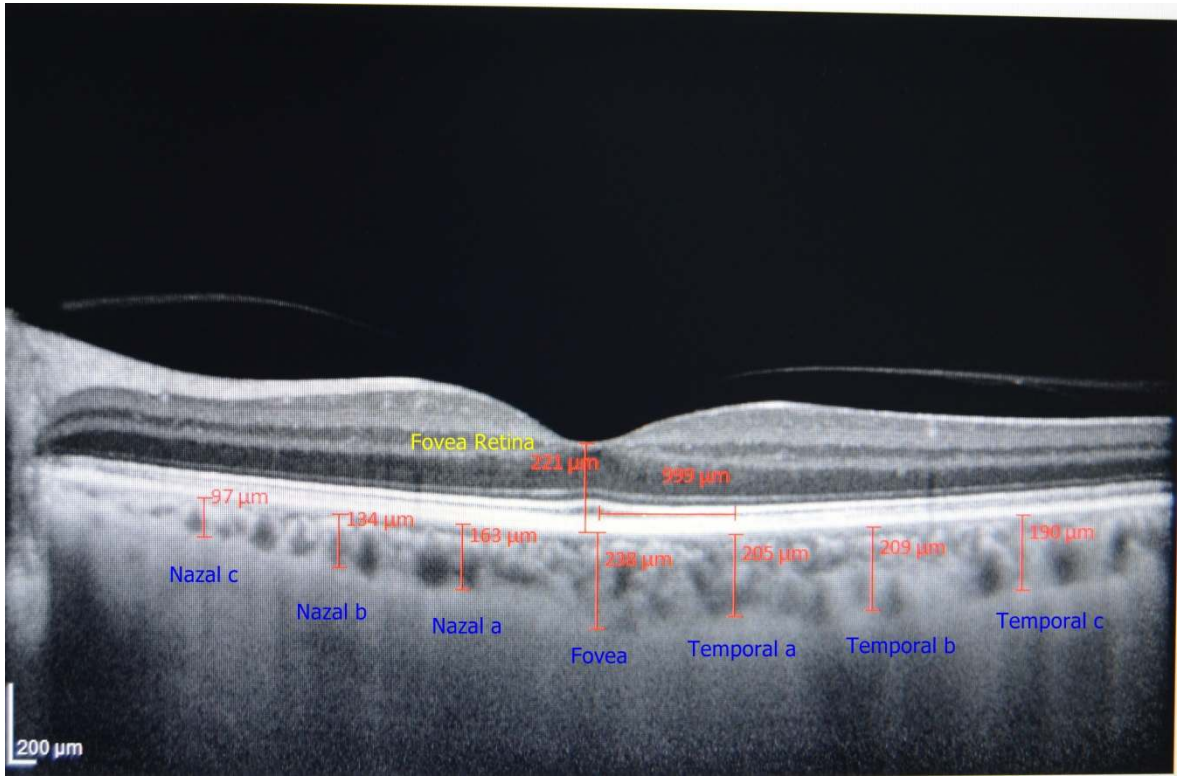


(Hasta 45 derece temporale bakar pozisyonda çekilen ön segment OKT’de limbusun 2mm temporalinden yapılan vertikal skleral kalınlık ölçümü)

Şekil 3.2 Limbusun 2mm temporalinden yapılan skleral kalınlık ölçümü

Koroid kalınlıkları ve fovea kalınlığı hasta sabit bir şekilde düz karşıya bakış pozisyonunda, EDİ modunda çekilen görüntüler üzerinden incelendi. Heidelberg Eye Explorer 1.8.6.0 versiyonu ve görüntüleme modülü kullanıldı. Koroid kalınlığı retina pigment epiteli sınırından skleraya kadar olan mesafenin Heidelberg Spectralis OCT yazılımının kaliperiyle vertikal olarak ölçülmesi sonucu elde edildi. Ölçümler, foveadan başlayarak 1000µm ara ile nazalde ve temporalde 3000µm’ye kadar olmak üzere toplam 7 noktadan yapıldı. Fovea kalınlığı, foveal çukurluğun merkezinden internal limitan membrandan başlayarak retina pigment epitelini de içine alacak şekilde manuel olarak ölçüldü (şekil 3.3).

Hasta ve kontrol gruplarının kornea, sklera, fovea, 7 bölgedeki koroid kalınlıkları ve toplam ortalama koroid kalınlığı birbirleri arasında karşılaştırılarak istatistiksel analiz yapıldı.



(nazal a: foveanın 1mm nazali, nazal b:foveanın 2 mm nazali, nazal c:foveanın 3mm nazali, temp a:foveanın 1mm temporalı, temp b:foveanın 2mm temporalı, temp c:foveanın 3mm temporalı ve yukarıda fovea santralinden vertikal ölçülen retina kalınlığı)

Şekil 3.3 EDI-OKT ile koroid kalınlığı ölçümü: Üst sınır retina pigment epiteli, alt sınır sklera olmak üzere koroid kalınlığı kaliperle vertikal olarak 1000 µm ara ile fovea merkezinden nazal ve temporal yöne doğru ölçüldü

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmeler “Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 20.0 for Windows” programı kullanılarak yapıldı. Shapiro-Wilk testi ile grupların normalite analizleri yapıldı. Grupların arasındaki kalınlık farkını değerlendirmek için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Hastalık süresi ile sklera kalınlığı ve kornea kalınlığı ile sklera kalınlığı arasında Spearman’s rho testi kullanılarak korelasyon analizi yapıldı. Sonuçlar için % 95’lik güven aralığında; $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

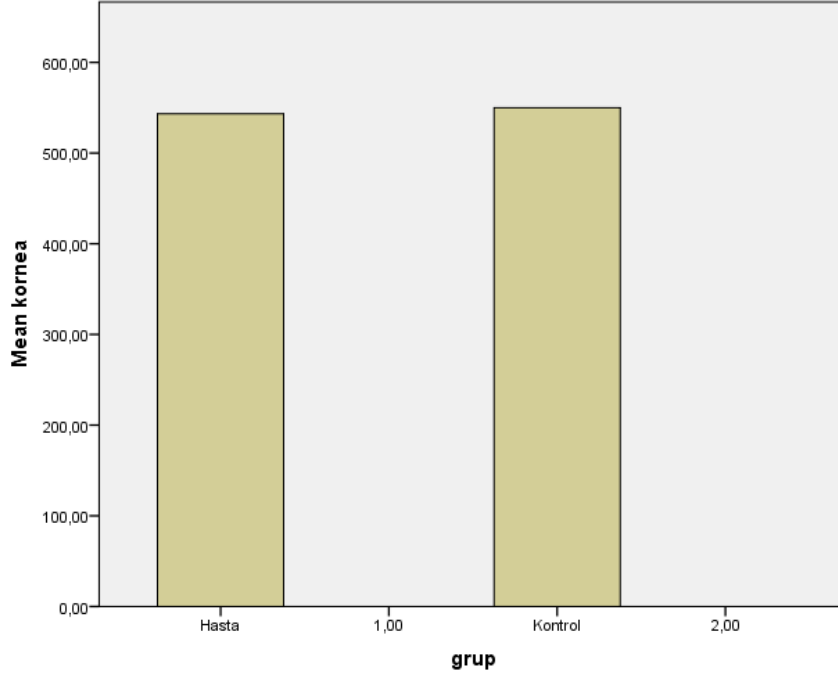
4. BULGULAR

Çalışmaya 36 romatoid artrit, 36 kontrol grubu olmak üzere 72 olgu dahil edildi. Hastaların ve kontrol grubunun tamamı kadın olup yaş ortalamaları $56.61 \pm 1.24 \mu\text{m}$, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $58.5 \pm 1.3 \mu\text{m}$ idi ve kontrol grupları arasında yaş ortalamaları arasında istatistiksel fark bulunmadı (Mann Whitney U, $p=0.232$). RA grubunun ortalama hastalık süresi 8.6 ± 1.3 yıl idi (Tablo 4.1). Hastaların tamamı immün baskılayıcı tedavi altında takip edilmekteydi, klinik muayenede hastaların hiç birinde episklerit ve sklerite rastlanmadı. RA grubunda 13 hastanın (%36.1) kobalt mavisi altındaki florescein boyama ile göz yaşı film tabakasındaki kırılma süresin 10 saniyenin altında bulundu ve 7 hastada (%19.4) hafif-orta düzey korneal epitelyal boyanma tespit edildi.

Tablo 4.1 Hasta ve kontrol gruplarının ortalama yaşları ve hastalık süreleri

	Hasta Grubu Ortalama$\pm$SE; Ortanca(Minimum;Maximum) μm	Kontrol Grubu Ortalama$\pm$SE; Ortanca(Minimum;Maximum) μm
Yaş ortalama	56.6 ± 1.2 56.5 (45;69)	56.5 (45;69) 60 (45;68)
Hastalık Süresi (yıl)	8.6 ± 1.3 5.5 (2;40)	

Hasta grubunun ortalama kornea kalınlığı $543.3 \pm 5.6 \mu\text{m}$ iken, kontrol grubunda bu değeri $549.9 \pm 4.9 \mu\text{m}$ olarak tespit edildi ve aralarında istatistiksel olarak bir anlam bulunmadı. ($p > 0.05$). (Şekil 4.1, Tablo 4.2)

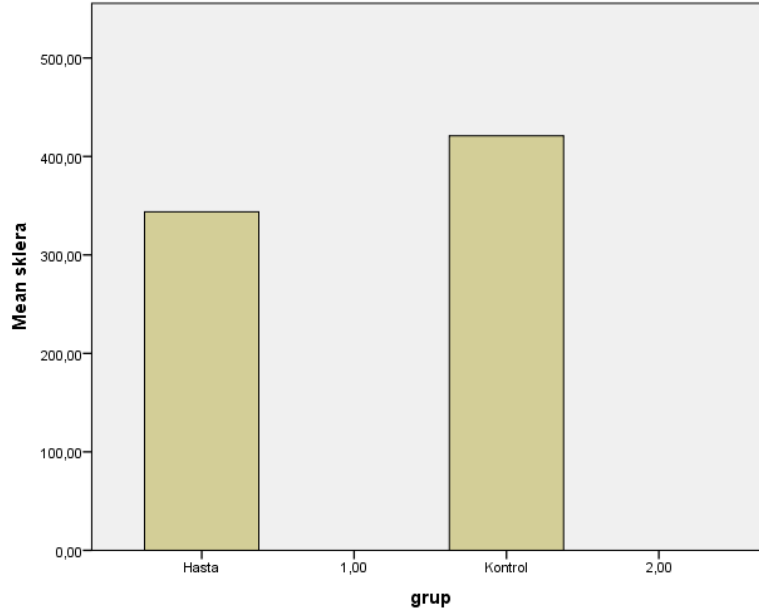


Şekil 4.1 Hasta ve kontrol grubunun kornea kalınlıkları ortalamasının karşılaştırılması

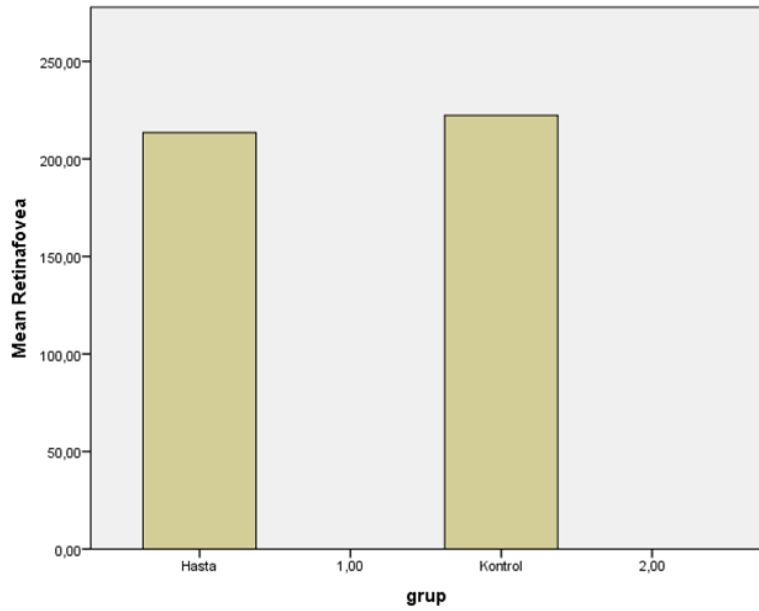
Tablo 4.2 Hasta ve kontrol gruplarının kornea kalınlığı, sklera kalınlığı ve foveadan ölçülen retina kalınlıklarının ortalama ve ortanca değerlerinin birbirleri arasında karşılaştırılması ve P değerleri

	Hasta Grubu μm		Kontrol Grubu μm		P
	<i>Ortalama $\pm$ SE</i>	<i>Ortanca (Min;Max)</i>	<i>Ortalama $\pm$ SE</i>	<i>Ortanca (Min;Max)</i>	
Kornea	543.3 ± 5.6	542 (444;612)	549.9 ± 4.9	550 (496;596)	0.388
Sklera	343.7 ± 9.5	332 (268;596)	420.9 ± 7.0	420 (345;544)	0.000
Fovea	213.5 ± 3.1	218 (153;249)	222 ± 2.5	222 (180;256)	0.68

Hasta grubunda ortalama sklera kalınlığı $343.7 \pm 9.5 \mu\text{m}$ iken, kontrol grubunda bu değeri $420.9 \pm 7.0 \mu\text{m}$ olarak tespit edildi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). (Şekil 4.2, Tablo 4.2)

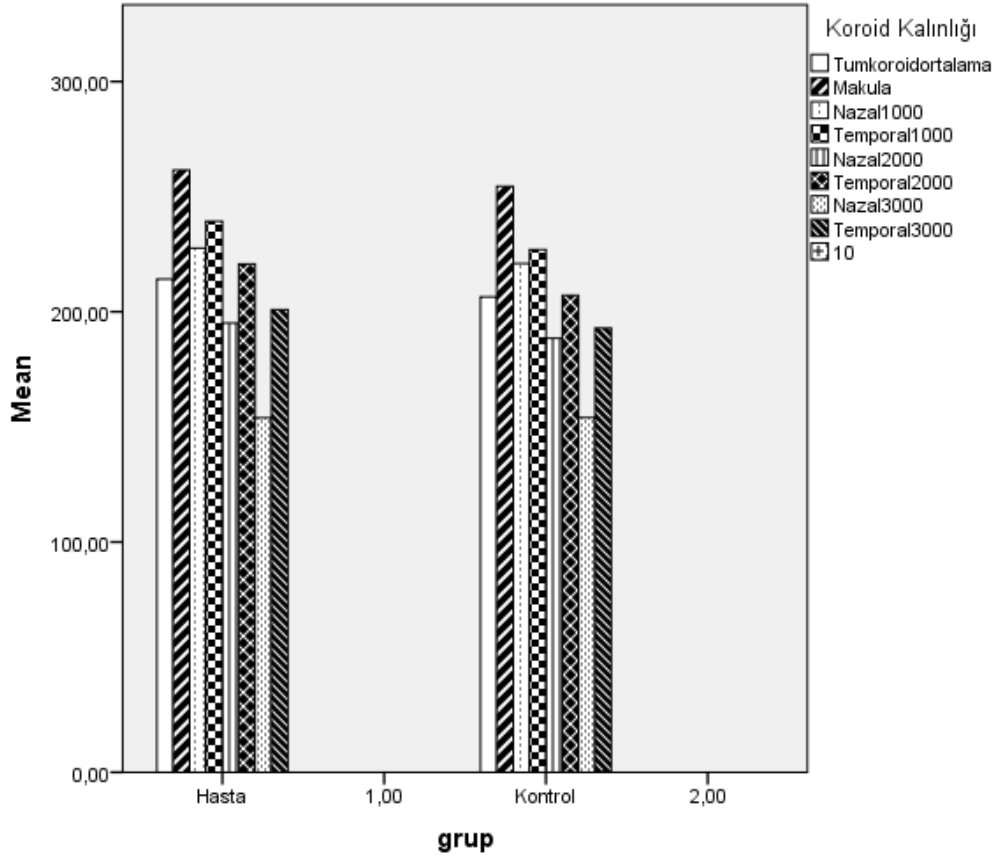


Şekil 4.2 Hasta ve kontrol grubunun sklera kalınlıkları ortalamasının karşılaştırılması



Şekil 4.3 Hasta ve kontrol grubunun fovea merkezinden ölçülen retina kalınlıkları ortalamasının karşılaştırılması

Hasta grubunda fovea merkezinden vertikal olarak retina pigment epitelini de içine alacak şekilde olarak ölçülen ortalama retina kalınlığı $213.5 \pm 3.1 \mu\text{m}$ iken, kontrol grubunda bu değer $222 \pm 2.5 \mu\text{m}$ olarak tespit edildi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. ($p > 0.05$). (Şekil 4.3, Tablo 4.2)



(Grafikte sırasıyla tüm koroidin ortalama kalınlığı, fovea altı koroid kalınlığı, 1000 μm aralıklarla nazaldeki ve temporaldeki alanların karşılaştırılması gösterilmiştir.)

Şekil 4.4 Hasta ve kontrol grubunun koroid kalınlıkları ortalamasının karşılaştırılması

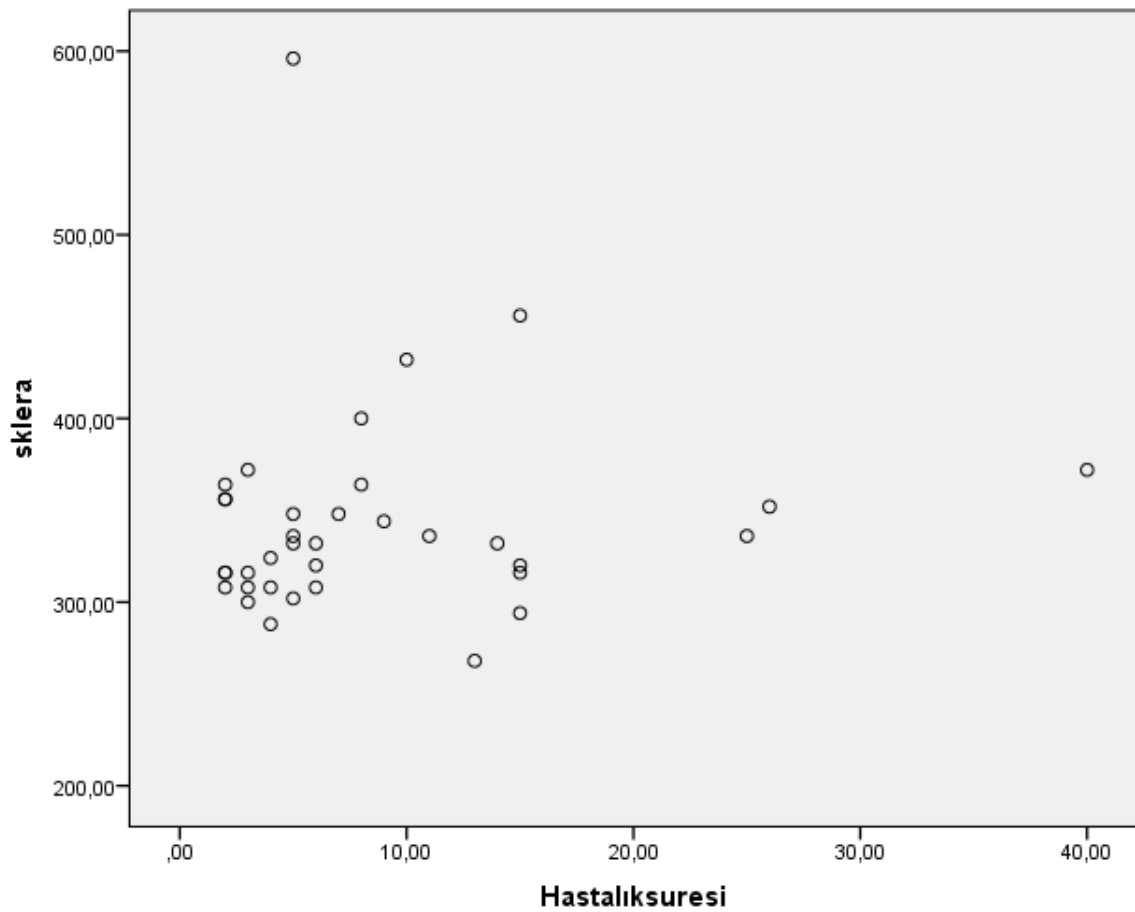
Hastaların ve kontrol grubunun foveadan başlayarak 1000 μm ara ile nazalde ve temporalde 3000 μm 'ye kadar olmak üzere toplam 7 noktadan yapılan koroid kalınlık ölçümleri foveanın nazalindeki ve temporalindeki her 1000 μm için nazal a,b,c ve temporal a,b,c olarak değerlendirildi ve bütün bölgelerin ortalaması toplam koroid olarak birbirleri arasında karşılaştırıldı. Yedi bölgenin ölçümü ve toplam koroid kalınlığı ortalaması kontrol grubuyla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmadı ($p > 0.05$, şekil 4.4, tablo 4.3).

Tablo 4.3 Hasta ve kontrol grubunda 1000 µm aralıklarla fovea altından başlanarak ölçülen 7 bölgenin ve toplam koroid kalınlığının ortalamasının birbirleriyle karşılaştırılması

	Ortalama±SE µm		Ortanca(Min;Max) µm		P
	Hasta	Sağlam	Hasta	Sağlam	
Fovea	261.5±10.3	254.4±9.4	258 (107;445)	238 (145;402)	0.270
Nazal a	227.6±10.6	221 ± 8.4	226 (95;438)	226 (124;345)	0.822
Temporal a	239.5±9.7	226.9±9.7	233 (102;428)	217 (129;469)	0.130
Nazal b	195.0±9.1	188.4±8.7	197 (86;314)	196 (90;337)	0.608
Temporal b	220.7±7.7	207±8.8	211 (116;365)	197 (109;331)	0.139
Nazal c	153.9±8.1	154±7.3	155 (56.284)	158 (70;248)	0.954
Temporal c	200.8±9.4	192±8.3	192 (104;457)	190 (104;338)	0.652
Tüm Koroid Ortalama	214.6±8.4	206.4±6.9	206 (95;362)	106 (112;295)	0.517

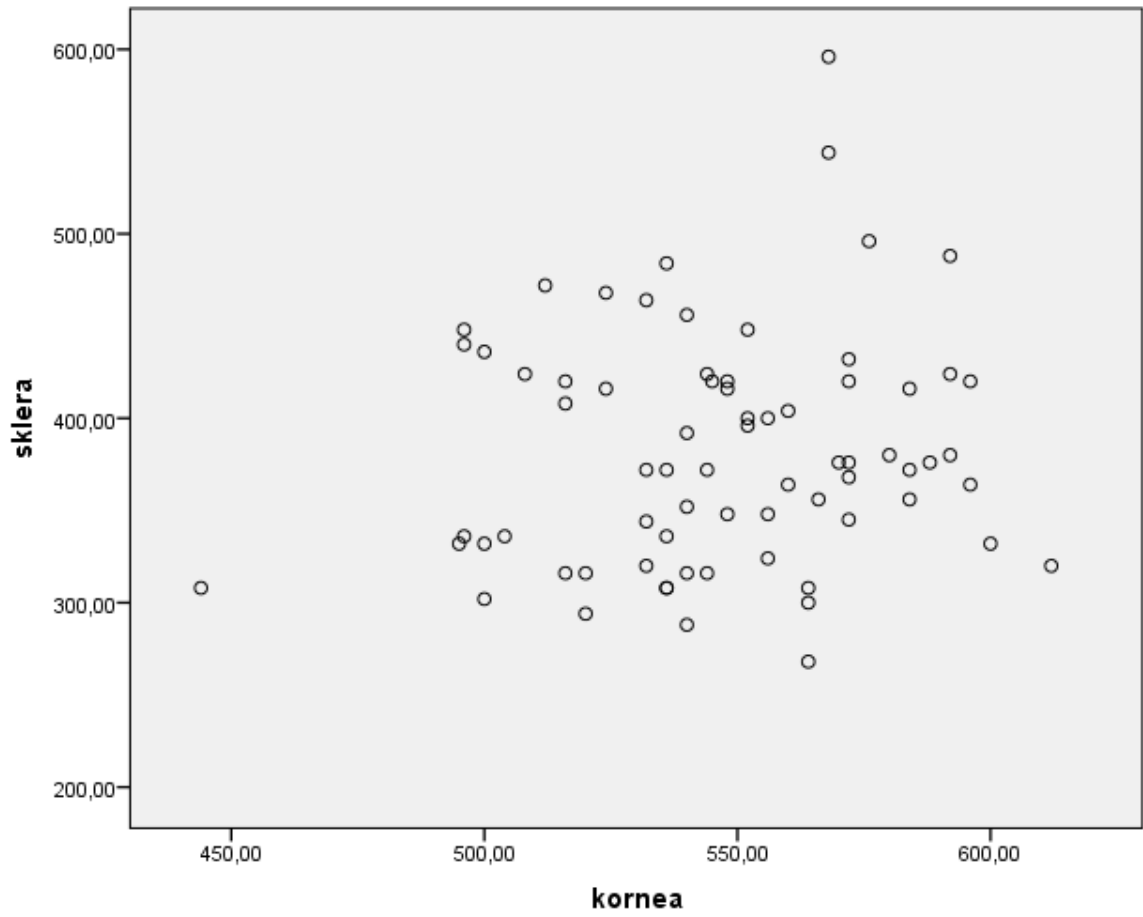
Fovea: Subfoveal, Nazal a: Foveanın 1000 µm nazali, Nazal b: Foveanın 2000 µm nazali, Nazal c: Foveanın 3000 µm nazali, Temporal a: Foveanın 1000 µm temporalı, Temporal b: Foveanın 2000 µm temporalı, Temporal c: Foveanın 3000 µm temporalı

Hastalık süresi ile sklera kalınlığı arasında Spearman's rho testi kullanılarak yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamadı (Şekil 4.5).



Şekil 4.5 Hastalık süresi ile sklera kalınlığı arasında Spearman's rho testi kullanılarak yapılan korelasyon analizi

Tüm gruplardaki kornea kalınlığı ile sklera kalınlığı arasında Spearman's rho testi kullanılarak yapılan korelasyon analizinde de p değeri 0.316 tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamadı ($p>0.05$, şekil 4.6).



Şekil 4.6 Tüm gruplarda kornea kalınlığı ile sklera kalınlığı arasında Spearman's rho testi kullanılarak yapılan korelasyon analizinde düzensiz dağılım gözlenmektedir

5. TARTIŞMA

Romatoid artritte eklem dışı bulgular sıklıkla birliktelik göstermektedir. Mayo Clinic’de 1955-1994 yılları arasındaki 609 olguluk RA hastaları retrospektif olarak incelendiğinde, 247 hastada (%41) en az bir eklem dışı bulgunun RA’e eşlik ettiği gösterilmiştir (107). RA’da eklem dışı bulguların gelişiminde IL-1, IL-6 ve TNF-a gibi inflamatuvar sitokinlerin rol oynadığı düşünülmektedir, nitekim infliximab gibi anti TNF-a etkili ajanların etkinliği bu durumu desteklemektedir (108). RA patogenezinde hastanın kendi Ig-G’lerine karşı geliştirilen ve B lensofitler tarafından üretilen Ig-M türündeki otoantikörlara RF denilmektedir. Bu otoankörlar immunkompleks oluşturarak damar çevresinde birikmekte ve doku hasarına sebebiyet vermektedir (33).

Kornea matriksi yüksek derecede organize olmuş kollagen fibriler lameller ve glikozaminoglikanlar tarafından oluşturulur. Bu yapı fibroblastlar ile makrofaj, lenfosit ve mononükleer lökositlerin salgıladığı enzimlerin bir dengesi sonucu sürekli yıkılıp yenilecek şekilde bir denge içerisinde. Bu dengeden matriks metalloproteinazlar ve doku inhibitör metalloproteinazlar sorumludur. RA’da gelişen otoinflamatuvar süreç sonucunda bu denge MMP-1 lehine bozulur ve genellikle ciddi vaskülitin eşlik ettiği RA olgularında perilimbal korneadan başlayan, merkeze yayılan, skleritin eşlik edebildiği keratit ile kornea perforasyonlarına varabilen korneada erimeler görülür (31).

Kornea kalınlığını değerlendirilmesi bir çok klinik uygulama ve araştırma için çok önemli bir yer teşkil etmektedir. Merkezi kornea kalınlığının ölçümü refraktif cerrahi öncesi planlama, glokom tanısı ve korneal ödemin takibi için neredeyse vazgeçilmez bir ölçüm yöntemidir. Merkezi kornea kalınlığı ölçümünde ultrasonik pakimetri altın standart olarak kabul görse de günümüzde merkezi kornea kalınlığı scheimplug görüntüleme sistemleri ve ön segment OKT’lerle hasta gözüne temas etmeden çok daha pratik ve güvenilir yöntemlerle değerlendirilebilmektedir (109). 1869 ve 1999 yılları arasında yapılan bir meta-analizde normal insan kornea kalınlığının 0.460 ile 0.680 mm arasında değiştiği tespit edilmiştir (110). Yapmış olduğumuz çalışmada hasta gözüne temas etmeden Cirrus HD-OKT cihazı elde ettiğimiz ölçümler kontrol grubunda $549,9 \pm 4,9$ µm ve RA grubunda ise $543,3 \pm 5,6$ µm bulunmuş olup normal sınırlar içerisinde kabul edilmektedir.

Prada J. ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada RA’e bağlı korneal ülserasyonlu yedi olgunun kornealarını parafin kesitlerle incelemişler ve TNF-alfa ve IL-6’ya seçici gen problemleriyle bu hastalarda TNF-a ve IL-6 ekspresyonunu artmış olduklarını

tespit etmişlerdir. Bu proinflatuvar sitokinler korneada matriks metalloproteinaz proteinlerini aktive ederek korneada katalitik süreci başlatmakta ve korneada erimeye neden olmaktadır (111). Romatoid artritte korneadaki bu inflamatuvar süreç sonucunda kornea kalınlığını azalmaktadır. Bizim çalışmamızda ise hasta grubun ortalama kornea kalınlığı $543,3 \pm 5,6$ μm olarak bulunmuş olup kontrol grubunu ise $549,9 \pm 4,9$ μm olarak tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiksel bir ilişki bulunmamıştı ($p > 0,05$). RA'da korneadaki incelmeler ve perforasyonlar genellikle ileri derecedeki ciddi sistemik vaskülitin eşlik ettiği, yüksek mortalite oranının görüldüğü RA olgularında gözlenmektedir. Çalışmamızdaki hastaların tamamının immün baskılayıcı tedavi altında olması ve düzenli takip altında olmasının sistemik vaskülit gelişimini ve hastalığın ilerleyişini engellemesine bağlı olarak korneada incelmelere neden olmadığını düşünmekteyiz.

RA ilişkili inflamatuvar göz hastalıkları arasında KKS, üveit, sklerit ve keratit bulunmaktadır. Kuru göz veya KKS romatoid artitte bildirilen sık göz bulgudur.(112,113). Dikkatli bir biyomikroskopik incelemede gözyaşı film tabakasının erken kırılması ve zayıf gözyaşı menisküsü RA'de görülen KKS hakkında bilgi verebilmektedir. Romatoid artritteki bu kuruluk RA'e ikincil gelişen Sjögren Sendromu sonucu gelişmektedir. RA dışında sistemik lupus eritematozus, diffüz skleroderma, poliarteridis nodosa, polimyozit ve psoriatik artrit gibi diğer bir çok bağ doku hastalığında da ikincil Sjögren Sendromuna bağlı olarak KKS görülebilmektedir. Andonopoulos ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada romatoid artritteki KKS'yı tanımlamada Rose Bengal boyamanın Schirmer Testi'nden daha değerli olduğu gösterilmiştir (114). Bizim çalışmamızda 13 hastanın (%36,1) kobalt mavisi altındaki florescein boyama ile göz yaşı film tabakasındaki kırılma süresinin 10 saniyenin altında olması ve 7 hastadaki (%19,4) hafif-orta düzey korneal epitelyal boyanmanın hastaların yaklaşık %20 ile 35'inde KKS olabileceğini desteklemektedir.

Sklera gözün koruyucu dış katmanı olarak kollajen, elastin ve proteoglikanlardan oluşur. Limbustan başlayarak önde kornea ile devam eder, arkada ise optik kanalla son bulur. Damarsız bir doku olmasına karşılık altta koroid pleksus ve üstte episkleral pleksus arasında yoğun damar tabakaları arasında yer alır (23,115). Skleritin patogenezi ise halen tam olarak anlaşılamamış olup patolojik preparatlarda makrofajlara ve T lenfositlere rastlanılmıştır. Antikor depozitlerinin birikiminin gösterildiği yayınlar da mevcuttur (116).

RA'da skleritin prevalansı %0.67 ile %0.63 arasında bildirilmiştir (14). Skleritli hastalara yaklaşık %40'ında otoimmün hastalıklar eşlik edebilmektedir. Bu hastalıklar içerisinde ise RA %18-33'lük bir oranla birinci sırada yer almaktadır (117). Sklerit klinikte

dört formda ortaya çıkabilir bunlardan en sık görüleni lokal sklera inflamasyonu ile karakterize ön sklerittir. Bu tip korneal infiltratlarla, incelmeyle ve stromal keratitle birliktelik gösterebilir. İnflamatuvar nekrotizan skleritte ise yoğun ağrı ve kızarıklıkla beraber vaskülit sonucunda perikapiller vasküler yataktaki tıkanıklık sonucu sklerada nekroz ve perforasyon gelişebilir. Skleradaki bu nekroz ciddi bir sistemik vaskülitin göstergedir, hızla yayılır ve ölümcül seyreder. Skleromalasia perforans ise çok nadir bir formdur, prekapiller arteriollerin RA'de vaskülitik tıkanması sonucu gelişir, yavaş ilerler, asemptomatik gidebilir. Posterior sklerit ise ön sklerit ile izole veya diffüz bulunabilir, arka kutbu etkileyerek görmeyi tehdit edebilir. RA'da bu formların tamamına klinik olarak karşılaşılabilmektedir ancak bizim çalışmamızda sklerit veya episkleritli bir olguya rastlanmadı (1,14).

İnsanlarda sklera kalınlığını değerlendiren çalışmalar arasında Vurgese ve arkadaşlarının enükleasyon uygulanan 238 insan gözünde yaptıkları inceleme en büyük çalışma olup sklera kalınlıklarının limbus hizasında 0.50 ± 0.11 mm, ora serratada 0.43 ± 0.14 mm, ekvatorunda 0.65 ± 0.15 mm ve arka kutupta 0.94 ± 0.18 mm bulmuşlardır. Sklera kalınlığının limbal bölgeden ekvatora gittikçe azaldığını, ekvatorundan da arka kutba doğru ise giderek arttığını belirtmişlerdir (118). Bizim çalışmamızda bulmuş olduğumuz limbal gölgenin 2mm temporalinden ölçüm yaptığımız kontrol grubundaki ortalama sklera kalınlığı $420,9\pm7,0$ µm olup bu çalışmadaki değerlerle benzerlik göstermektedir.

Oliviera C. ve arkadaşları ultrasonik biyometri kullanarak yaptıkları bir çalışmada kornea kalınlıkları ve sklera kalınlıklarını karşılaştırarak skleral mahmuz hizası dışında kornea ve kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Kornea kalınlığının bir çok kişide geniş bir dağılım aralığında bulunabildiğini, skleral mahmuz hizasında kornea ve skleranın bir bütün halinde olduğunu ancak diğer kısımlarda kornea kalınlığının sklera kalınlığından bağımsız bir değişken olduğunu bildirmişlerdir (119). Bizim çalışmamızda da yaptığımız kornea kalınlığı ve sklera kalınlığı arasındaki korelasyon analizin de anlamlı bir sonuç bulunamamıştır ($p>0.05$).

Sklera kalınlığının ön segment OKT ile ölçülmesi ilk defa 2011 yılında Yoo C. ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada ön segment OKT ile glokomlu hastalarda sklera kalınlıklarını ölçerek, glokomda kornea ve sklera kalınlığı arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışma sonucunda primer açık açılı glokom ve kontrol grubunda kornea ve sklera kalınlıkları arasında anlamlı bir fark tespit edilmezken, normotansif glokomlu grupta kornea kalınlığının sklera kalınlığı ile incelendiği bulunmuştur (96). Taban ve arkadaşları ise yine ön segment OKT ile sklera kalınlığını ölçerek göz içine yapılan

fluosinolon asetonid implantasyonunun sklera kalınlığını incelttiğini belirtmişlerdir (120). Bizim bilgilerimize göre yaptığımız bu çalışma sklera kalınlığının ön segment OKT ile ölçüldüğü üçüncü çalışmadır. Yaptığımız bu çalışmada RA grubunda sklera kalınlığını $339,7 \pm 7,0$ μm olarak tespit ettik ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında RA grubunda skleranın anlamlı olarak ince olduğunu tespit ettik ($p < 0.001$).

RA'da sklera genellikle inflamatuvar vaskülit veya nadir olarak skleromalasia perforans gibi prearterioler kapillerlerin oklüzyonu sonu gelişmektedir. Ancak bizim grubumuzdaki RA hastalarının tamamı RF pozitif olmasına rağmen immün baskılayıcı tedavi altında olup hiç birinde geçirilmiş sklerit, episklerit ve scleromalasia perforans öyküsü yoktu. Sklera dokusu avasküler bir doku olmasına karşın suprakoroidal ve episkleral yoğun bir damar tabakasının arasında yer almaktadır, bu tabakalarda zaman içerisinde biriken immün kompleksler sklerada incelmeye neden olabilir ancak bu konuda daha çok histopatolojik araştırmaya ihtiyaç vardır . (14).

Sklera kalınlığı ve hastalık süresi arasında yaptığımız korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır, ancak hasta grubumuzun kısıtlı olması, belirli bir yaş aralığı içerisinde olması ve tanı konulan hastaların bir kısmının ileri yaşlarda geç tanı almasının bu sonucu etkilediği düşünülebilir.

Diyabetes mellitus, retinal ven tıkanıklığı, yaşa bağlı makula dejenerasyonu gibi hastalıklarda retinada ödeme bağlı retina kalınlığında değişiklikler olabilmektedir (121). Biz çalışmamızda RA hastalarında ortalama subfoveal retina kalınlığını 213.5 ± 3.1 μm olarak bulduk, kontrol grubu ile kıyasladığımızda arada anlamlı bir fark bulunmamaktaydı ($p > 0.05$). RA' da vaskülitik tutulum dışında makülada ödem yapabilecek ve retina kalınlığını değiştirebilecek tanımlanmış bir patofizyolojik bir mekanizma bulunmamaktadır, bu sebepten romatoid artrit retina kalınlığını etkilemediğini söyleyebiliriz.

Koroid tabakası gözdeki damar yoğunluğu en fazla olan tabaka olmasından dolayı bir çok göz hastalığının patofizyolosinde rol alabilir. Voght Koyanagi Harada, yüksek myopi, koryoretinal atrofiler, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, Behçet Hastalığı ve polipoidal koroidal vaskülopati gibi bir çok hastalıkta değişkenlik gösterebilmektedir (122). Behçet ve Vogt–Koyanagi–Harada gibi vaskülitik hastalıklarda hastalığın erken dönemlerinde koroid kalınlığı artmış olarak bulunabilirken, yaşa bağlı makula dejenerasyonu gibi koroidde atrofi yapabilecek hastalıklarda geç dönemde koroid kalınlığında azalma gözlenebilmektedir (122,123). Kliniğimizde yapılan inaktif durumdaki

sarkoidoz üveitli hastalarda da normal popölasyona göre koroid kalınlığı ince bulunmuştur (124).

Çalışmamızda romatoid artrit grubunda subfoveal ölçülen koroid kalınlığını $261.5 \pm 10.3 \mu\text{m}$, toplam ortalama koroid kalınlığını $261.5 \pm 10.3 \mu\text{m}$ olarak bulduk, kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda ise her iki değer açısından da anlamlı bir fark bulunmamaktaydı ($p > 0.05$). Hastalarımızın tamamının immun baskılayıcı tedavi altında olması, keratokonjonktivitis sicca bulguları dışında aktif göz tutulumu olmaması ve vaskülitik romatoid artrit bulunmaması koroid kalınlığının etkilenmemesini açıklayabilir.

Literatürde romatoid artritli hastalarda koroid kalınlığının değerlendirildiği hiç bir çalışma bulunmamaktadır. Bu bakımdan çalışmamız romatoid artritli hastalarda koroid kalınlığının ölçüldüğü ilk çalışma olmuştur.

6. KAYNAKLAR

1. O'Dell JR: Rheumatic disease. In Goldman L, Ausiello D, editors: Cecil medicine, ed. 23, Philadelphia, 2007, Saunders.
2. Lipsky PE: Rheumatoid Arthritis. In Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, editors: Harrison's principles of internal medicine, ed. 17, New York, 2008, McGraw-Hill.
3. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum.* 2002 Mar;46(3):625-31
4. Başkan BM, Doğan YP, Eser F, Barça N, Özoran K, Bodur H. Romatoid Artritli Hastalarda Cinsiyet ile Hastalık Aktivite Kriterleri, Fonksiyonel ve Psikolojik Durum Arasındaki İlişki. *FTR Bil Der* 2010;13(1):15-20
5. Hallert E, Thyberg I, Hass U, Skargren E, Skogh T. Comparison between women and men with recent onset rheumatoid arthritis of disease activity and functional ability over two years (the TIRA project). *Ann Rheum Dis* 2003;62:667-70.
6. Tengstrand B, Ahlmen M, Hafström I. The influence of sex on rheumatoid arthritis: a prospective study of onset and outcome after 2 years. *J Rheumatol* 2004;31:214-22.
7. Kaçar C, Gilgil E, Tuncer T, Bütün B, Urhan S, Arikan V, Dündar U, Oksüz MC, Sünbuloğlu G, Yildirim C, Tekeoğlu I, Yücel G. Prevalence of rheumatoid arthritis in Antalya, Turkey. *Clin Rheumatol.* 2005 Jun;24(3):212-4.
8. Akar S, Birlik M, Gurler O, Sari I, Onen F, Manisali M, Tirpan K, Demir T, Meral M, Akkoc N. The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey. *Clin Exp Rheumatol.* 2004 Jul-Aug;22(4):416-20.
9. Rosenberg AE : Bones, Joints, and Soft Tissue Tumors. In Kumar M, Abbas AK, Aster JC, editors: Robbins's basic pathology, ed. 9, Philadelphia, 2013, Saunders.
10. Gregerson PK, Silver J, Winchester RJ: The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 30: 1205, 1987.
11. Depper JM, Zvaifler NJ: Epstein-Barr virus: Its relationship to the pathogenesis of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 24: 755, 1981.
12. Connors MS, Brasington RD, Padousis JR, Lubniewski AJ: Corneal disease in Rheumatoid arthritis. In Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors: Cornea, ed. 2, Philadelphia, 2005, Mosby.
13. Dana R, Chong E, Foster CS: Adult Rheumatoid Arthritis. In Albert DM, Miller JW, editors: Albert Jakobiec's principles and practice of ophthalmology, ed. 3, Philadelphia, 2008, Saunders.
14. McGavin DD, Williamson J, Forrester JV et al: Episcleritis and scleritis: a study of their clinical manifestations and association with rheumatoid arthritis, *Br J ophthalmol* 60: 192, 1976.

15. Hanada K, Shimazaki J, Shimmura S et al: Multilayered amniotic membrane transplantation for severe ulceration of the cornea and sclera, *Am J Ophthalmol* 131: 324, 2001.
16. Fujita M, Igarashi T, Kurai T et al: Correlation between dry eye and Rheumatoid arthritis activity, *Am J Ophthalmol* 140: 808, 2005.
17. Villani E, Galimberti D, Viola F et al: Corneal involvement in Rheumatoid arthritis: An in vivo confocal study, *Invest Ophthalmol & Visual Science* 49: 560, 2008.
18. Sainz de la Maza M, Foster CS, Jabbur NS: Scleritis associated with rheumatoid arthritis and with other systemic immune-mediated diseases, *Ophthalmology* 101: 1281, 1994.
19. Rosenthal JW, Williams GT: Scleromalacia perforans as a complication of rheumatoid arthritis, *Am J Ophthalmol* 54: 862, 1962.
20. Hamideh F, Prete PE. Ophthalmologic manifestations of rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 2001 Feb;30(4):217-41. Review.
21. McCluskey PJ, Watson PG, Lightman S et al: Posterior scleritis: Clinical features, systemic associations, and outcome in a large series of patients, *Ophthalmology* 106: 2380, 1999
22. Renard G: Scleromalacia and perforating scleromalacia, *Arch Ophthalmol* 15: 479, 1955.
23. Fong LP: Immunopathology of scleritis, *Ophthalmology* 98: 472, 1991.
24. Brown SI, Grayson M: Marginal furrows: a characteristic corneal lesion of rheumatoid arthritis, *Arch Ophthalmol* 83: 667, 1970.
25. Jabs DA, Mudun A, Dunn JP et al: Episcleritis and scleritis: clinical features and treatment results, *Am J Ophthalmol* 130: 469, 2000.
26. Ormerod LD, Fong LP and Foster CS: Corneal infection in mucosal scarring disorders and Sjogren's syndrome, *Am J Ophthalmol* 105: 512, 1988.
27. Kervick GN, Pflugfelder SC, Haimovici R et al: Paracentral rheumatoid ulceration: clinical features and cyclosporine therapy, *Ophthalmology* 99: 80, 1992.
28. Glasser DB, Bellor J: Necrotizing scleritis of scleral flaps after transscleral suture fixation of an intraocular lens, *Am J Ophthalmol* 113: 529, 1992.
29. O'Donoghue E, Lightman S, Tuft S et al: Surgically induced necrotizing sclerokeratitis (SINS) - precipitating factors and response to treatment, *Br J Ophthalmol* 76: 17, 1992.
30. Sainz de la Maza M and Foster CS: Necrotizing scleritis after ocular surgery, *Ophthalmology* 98: 1720, 1991.

31. Squirrel DM, Winfield J and Amos RS: Peripheral ulcerative keratitis „corneal melt“and rheumatoid arthritis: a case series, *Rheumatology* 38: 1245, 1999.
32. Foster CS, Foster SL and Wilson LA: Mortality rate in rheumatoid arthritis patientsdeveloping necrotizing scleritis or peripheral ulcerative keratitis, *Ophthalmology* 91:1253, 1984.
33. Messmer EM, Foster CS. Vasculitic peripheral ulcerative keratitis. *Surv Ophthalmol.* 1999 Mar-Apr;43(5):379-96. Review.
34. Konishi T, Saida T and Nishitani H: Orbital apex syndrome caused by rheumatoid nodules. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49: 460, 1986.
35. Sarnat RC and Jampol LM: Hyperviscosity retinopathy secondary to polyclonal gammopathy in a patient with rheumatoid arthritis, *Ophthalmology* 93: 124, 1986.
36. Killian PJ, McClain B and Lawless OJ: Brown’s syndrome: an unusual manifestation of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 20: 180, 1977.
37. Pulido JS, Bakri SJ, Baratz KH et al: Anti cyclic citrullinated peptide, rheumatoid factor and ocular symptoms typical of Rheumatoid arthritis, *Trans Am Ophthal Soc* 106: 75, 2008.
38. American college of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of Rheumatoid Arthritis, *Arthritis Rheum* 46: 328, 2002.
39. Tripathi KD: Additional drugs for Rheumatoid arthritis and drugs for Gout: In Tripathi KD editor: *Essentials of Medical pharmacology*, ed. 5, New Delhi, 2003, Jaypee.
40. Calonge M: The treatment of dry eye, *Surv ophthalmol* 45: 5227, 2001.
41. Tsubota K, Goto E, Fujita H et al: Treatment of dry eye by autologous serum application in sjogren’s syndrome, *Br J Ophthalmol* 83: 390, 1999.
42. McGavin DD, Williamson J, Forrester JV et al: Episcleritis and scleritis: a study of their clinical manifestations and association with rheumatoid arthritis, *Br J Ophthalmol* 60: 192, 1976.
43. Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME et al: Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes, *Arch Ophthalmol* 118: 1489, 2000.
44. Kunert KS, Tisdale AS, and Gipson IK: Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine, *Arch Ophthalmol* 120: 330, 2002.
45. Goto E, Shimazaki J, Monden Y et al: Low-concentration homogenized castor oil eye drops for noninflamed obstructive meibomian gland dysfunction, *Ophthalmol Source* 11: 2030, 2002.

46. Wu D, Meydani M and Leka LS: Effect of dietary supplementation with black currant seed oil on the immune response of healthy elderly subjects, *Am J Clin Nutr* 70: 536, 1999.
47. Yen MT, Pflugfelder SC and Feuer EJ: the effect of punctal occlusion on tear production, tear clearance, and ocular surface sensation in normal subjects, *Am J ophthalmol* 131: 314, 2001
48. Murube J and Murube E: Treatment of dry eye by blocking the lacrimal canaliculi, *Surv Ophthalmol* 40: 463, 1996.
49. Stalmer JF and Tse DT: A simple and reliable technique for permanent lateral tarsorrhaphy, *Arch Ophthalmol* 108: 125, 1990.
50. Kirkness CM, Adams GG, dilly PN et al: Botulinum toxin A-induced protective ptosis in corneal disease, *Ophthalmology* 95: 473, 1988.
51. Liegner JT, Yee RW and Wild JH: Topical cyclosporine A for ulcerative keratitis associated with rheumatoid arthritis, *Am J Ophthalmol* 109: 610, 1990.
52. Krachmer JH and Laibson PR: Corneal thinning and perforation in Sjogren's syndrome, *Am J Ophthalmol* 78: 917, 1974.
53. Pfister RR and Murphey GE: Corneal ulceration and perforation associated with Sjogren's syndrome, *Arch Ophthalmol* 98: 89, 1980.
54. Romero-Rangel T, Stavrou P, Cotter J et al: Gas permeable scleral contact lens therapy in ocular surface disease, *Am J Ophthalmol* 130: 25, 2000.
55. Croasdale RC and Brightbill FS: Subconjunctival corticosteroid injection for nonnecrotizing anterior scleritis, *Archives of Ophthalmol* 117: 966, 1999.
56. Hwang Y-S, Chen Y-F, Lai C-C et al: Infectious scleritis after use of immunomodulators, *Arch Ophthalmol* 120: 1093, 2002.
57. Messmer EM and Foster CS: Destructive corneal and sclera disease associated with rheumatoid arthritis. Medical and surgical management, *Cornea* 14: 408, 1995.
58. Smith VA, Hoh HB and Easty DL: Role of ocular matrix metalloproteinases in peripheral ulcerative keratitis, *Br J Ophthalmol* 83: 1376, 1999.
59. Jabs DA, Rosenbam JT, Foster CS et al: Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendation of an expert panel, *Am J Ophthalmol* 130: 492, 2000.
60. Jabs DA, Rosenbam JT, Foster CS et al: Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendation of an expert panel, *Am J Ophthalmol* 130: 492, 2000.
61. Sloper CM, Powell RJ and Dua HS: Tacrolimus (FK506) in the treatment of posterior uveitis refractory to cyclosporine, *Ophthalmology* 106: 723, 1999.

62. Goldstein DA, Fontanilla FA, Kaul S et al: Long term follow-up of patients treated with short term high-dose chlorambucil for sight threatening ocular inflammation, *Ophthalmology* 109: 370, 2002.
63. Larkin G and Lightman S: Mycophenolate mofetil. A useful immunosuppressive in inflammatory eye disease, *Ophthalmology* 106: 370, 1999.
64. Smith JR, Levinson RD, Holland GN et al: Differential efficacy of tumor necrosis factor inhibition in the management of inflammatory eye disease and associated rheumatic disease, *Arthritis Rheum* 45: 252, 2001.
65. Sainz de la Maza M, Tauber J and Foster CS: Scleral grafting for necrotizing scleritis, *Ophthalmology* 96: 306, 1989.
66. Taffet S and Carter GZ: The use of fascia lata graft in the treatment of scleromalacia perforans, *Am J Ophthalmol* 52: 693, 1961.
67. Merz EH: Scleral reinforcement with aortic tissue, *Am J Ophthalmol* 57: 766, 1964.
68. Koeing SB, Sanitato JJ and Kaufman HE: Long-term follow-up study of scleroplasty using autogenous periostem, *Cornea* 9: 139, 1990.
69. Mauriello JA and Pokorny K: Use of split thickness dermal grafts to repair corneal and sclera defects – a study of 10 patients, *Br J Ophthalmol* 77: 327, 1993.
70. Leahey AB, Gottsch JD and Stark WJ: Clinical experience with n-butyl cyanoacrylate (nexacryl) tissue adhesive, *Ophthalmology* 100: 173, 1993.
71. Feder RS and Krachmer JH: Conjunctival resection for the treatment of rheumatoid corneal ulceration, *Ophthalmology* 91: 111, 1984.
72. Hanada K, Shimazaki J, Shimmura S et al: Multilayered amniotic membrane transplantation for severe ulceration of the cornea and sclera, *Am J Ophthalmol* 131: 324, 2001.
73. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 113:325-332, 1995.
74. Fujimoto JG. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nat Biotechnol* 119:1361-67, 2003.
75. Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG, Duker JS, Optical Coherence Tomography of Ocular Diseases. First Edition. Slack Incorporated, Thorofare, 1996
76. Fercher AF, Mengedoth K, Werner W. Eye-length measurement by interferometry with partially coherent light. *Opt Lett* 13:1867-1869, 1988.
77. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA. Optical coherence tomography. *Science* 254: 1178-1181, 1991.

78. Swanson EA, Izatt JA, Hee MR et al: In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Opt Lett* 18:1864, 1993.
79. Izatt JA, Hee MR, Swanson EA et al: Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 112:1584, 1994
80. Özçetin H. Optikale Koherens Tomografi. Birinci Baskı. Ankara. Pozitif Matbaacılık Ltd Şti, 2007
81. Menke MN, Sato E, Van De Velde FJ, Feke GT. Combined use of SLO microperimetry and oct for retinal functional and structural testing. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 244(5):634-8, 2006
82. Landa G, Rosen RB, Garcia PM, Seiple WH. Combined three-dimensional spectral OCT/SLO topography and microperimetry: steps toward achieving functional spectral OCT/SLO. *Ophthalmic Res* 43(2):92-8, 2010
83. Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus HD optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 150(3):325-329, 2010
84. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 146(4):496-500, 2008
85. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol* 147(5):811-815, 2009
86. Manjunath V, Fujimoto JG, Duker JS. 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* 30(8):1320-1321, 2010
87. Kanski JJ: Kornea. In Kanski JJ, Bowling B, editörler: Klinik oftalmoloji sistematik yaklaşım, 7. Baskı, Oxford, 2011, Elsevier
88. Akyol F: Kornea anatomisi. In Tamçelik N, editör: Kornea, Türk oftalmoloji derneği eğitim yayınları no:11, 1. Baskı, 2009, türk oftalmoloji derneği.
89. McBrien NA, Jobling AI, Gentle A. Biomechanics of the sclera in myopia: extracellular and cellular factors. *Optom Vis Sci.* 2009 Jan;86(1):E23-30.
90. Weinreb RN. Enhancement of scleral macromolecular permeability with prostaglandins. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2001;99:319-43.
91. Keeley FW, Morin JD, Vesely S. Characterization of collagen from normal human sclera. *Exp Eye Res* 1984;39:533-542.
92. Bill A. Movement of albumin and dextran through the sclera. *Arch Ophthalmol* 1965;74:248-252

93. Olsen TW, Aaberg SY, Geroski DH, et al. Human sclera: Thickness and surface area. *Am J Ophthalmol* 1998;125:237-241.
94. Olsen TW, Edelhauser HF, Lim JI, et al. Human scleral permeability. Effects of age, cryotherapy, transscleral diode laser, and surgical thinning. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1893-1903.
95. Lam A, Sambursky RP, Maguire JI. Measurements of scleral thickness in uveal effusion syndrome in. *Am J Ophthalmol*. 2005 Aug;140(2):329-31
96. YooC, EomYS, SuhYW, KimYY.
Central corneal thickness and anterior scleral thickness in Korean patients With Open-angle glaucoma: an anterior segment optical coherence tomography study. *J Glaucoma*. 2011 Feb;20(2):95-9.
97. Gray H, Gray's Anatomy, 37th Edition. Bannister.Williams Warwick Dyson, 1180-1207, 1989
98. Weingeist TA, Liesegang TJ, Grand MG. Fundamentals and Principles of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course (Rao NA, Cousins S, Forster D, Meisler D, Opremcak EM, Turgeon P. Ed) USA. The Foundation of the American Academy of Ophthalmology, 61-70, 2000.
99. Türk oftalmoloji Derneği Ankara Şubesi akademik eğitim programı 23. Ulusal oftalmoloji kursu: Uvea Hastalıkları ve Tedavis, Ankara, 12-17, 2003.
100. Ophthalmology (Yanoff M, Duker J, ed) Second Edition. St.Louis, Mosby, 1105-12, 1986.
101. Lang GK. Uveal Sistem Ophthalmology, A Short textbook, First edition. Newyork. Georg Thieme Verlag, 199-217, 2000.
102. Weingeist TA, Liesegang TJ, Grand MG. Fundamentals and Principles of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course (Rao NA, Cousins S, Forster D, Meisler D, Opremcak EM, Turgeon P. Ed) USA. The Foundation of the American Academy of Ophthalmology, 61-70, 2000.
103. Rahman W, Chen FK, Yeoh J, Patel P, Tufail A, Da Cruz L. Repeatability of manual subfoveal choroidal thickness measurements in healthy subjects using the technique of enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 52(5):2267-71, 2011.
104. Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, Slakter JS, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 148(3):445-450, 2009.
105. Krumpaszky HG, Klauss V. Cause of blindness in Bavaria. Evaluation of a representative sample from blindness compensation records of Upper Bavaria. *Klin Monbl Augenheilkd* 200;142-6, 1992.
106. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 146(4):496-500, 2008

107. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* 2003;62:722-7.
108. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. *Cell* 1996;85:307-10.
109. Huang J, Ding X, Savini G, Jiang Z, Pan C, Hua Y, Wu F, Feng Y, Yu Y, Wang Q. Central and midperipheral corneal thickness measured with scheimpflug imaging and optical coherence tomography. *PLoS One*. 2014 May 22;9(5):e98316.
110. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol*. 2000 Mar-Apr;44(5):367-408.
111. Prada J, Noelle B, Baatz H, Hartmann C, Pleyer U. Tumour necrosis factor alpha and interleukin 6 gene expression in keratocytes from patients with rheumatoid corneal ulcerations. *Br J Ophthalmol*. 2003 May;87(5):548-50.
112. Thompson M, Eadie S. Keratoconjunctivitis sicca and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1956;5:21-3.
113. Matsuo T, Kono R, Matsuo N, Ezawa K, Natsumeda M, Soda K, Ezawa H. Incidence of ocular complications in rheumatoid arthritis and the relation of keratoconjunctivitis sicca with its systemic activity. *Scand J Rheumatol* 1997;26(2): 113-6.
114. Andonopoulos AP, Drosos AA, Skopouli FN. Secondary Sjogren's syndrome in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1987; 14(6):1098-103.
115. Okhravi N, Odufuwa B, McCluskey P, Lightman S. Scleritis. *Surv Ophthalmol* 2005;50(4):351-63.
116. Bernauer W, Buchi ER, Daicker B. Immunopathological findings in posterior scleritis. *Int Ophthalmol* 1994;18(4):229-31.
117. Galor A, Thorne JE. Scleritis and peripheral ulcerative keratitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007 Nov;33(4):835-54.
118. Vurgese S, Panda-Jonas S, Jonas JB. Scleral thickness in human eyes. *PLoS One*. 2012;7(1):e29692.
119. Oliveira C, Tello C, Liebmann J, Ritch R. Central corneal thickness is not related to anterior scleral thickness or axial length. *J Glaucoma*. 2006 Jun;15(3):190-4.
120. Taban M, Lowder CY, Ventura AA, Sharma S, Nutter B, Hayden BC, Dupps WJ, Kaiser PK. Scleral thickness following fluocinolone acetonide implant (Retisert). *Ocul Immunol Inflamm*. 2010 Aug;18(4):305-13.
121. Shin HJ1, Shin KC, Chung H, Kim HC. Change of retinal nerve fiber layer thickness in various retinal diseases treated with multiple intravitreal antivascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Apr 15;55(4):2403-11.

122. Chhablani J, Wong IY, Kozak I. Choroidal imaging: A review. *Saudi J Ophthalmol.* 2014 Apr;28(2):123-8.
123. Kim M1, Kim H, Kwon HJ, Kim SS, Koh HJ, Lee SC. Choroidal thickness in Behcet's uveitis: an enhanced depth imaging-optical coherence tomography and its association with angiographic changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Sep 5;54(9):6033-9.
124. Güngör SG, Akkoyun I, Reyhan NH, Yeşilırmak N, Yılmaz G. Choroidal Thickness in Ocular Sarcoidosis during Quiescent Phase Using Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography. *Ocul Immunol Inflamm.* 2014 Aug;22(4):287-93.