

# Hidroksiklorokin Kullanımının Koroid, Santral Makula ve Fovea Kalınlığı ile Görme Alanı Sensitivitesi Üzerine Etkisi

## Effect of Hydroxychloroquine Usage on Choroid, Central Macula and Fovea Thickness and Visual Field Sensitivities

Çiğdem DENİZ GENÇ,<sup>a</sup>  
Nurşen ARITÜRK,<sup>a</sup>  
Nurullah KOÇAK<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Göz Hastalıkları AD,  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,

<sup>b</sup>Göz Hastalıkları Kliniği,  
Mehmet Aydın Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi  
Samsun

Received: 08.02.2017  
Received in revised form: 08.06.2017  
Accepted: 21.08.2017  
Available online: 24.04.2018

Correspondence:  
Çiğdem DENİZ GENÇ,  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Göz Hastalıkları AD, Samsun,  
TÜRKİYE/TURKEY  
cigdemdeniz85@hotmail.com

**ÖZET Amaç:** Hidroksiklorokin kullanımının koroid, santral makula ve fovea kalınlığı ile görme alanı üzerine olan etkisini araştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Romatoid artrit (RA) tanısı ile en az bir yıl düzenli hidroksiklorokin kullanımı olan 33 hastanın 66 gözü (Grup 1) ile benzer yaş grubunda 26 sağlıklı bireyin 52 gözü (Grup 2) kontrol grubu olarak çalışmaya dâhil edildi. Bütün hastalara spektral domain optik koherens tomografi (OKT) incelemesi uygulandı. Her iki grubun OKT bulguları birbiriyle karşılaştırıldı. Bütün hastalara 24-2 ve 10-2 Humphrey görme alanı (GA) testi yapıldı. Görme alanı ve OKT sonuçları arasındaki ilişki incelendi. **Bulgular:** Gruplar arasında ortalama yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Her iki grupta son kontrolde koroid, santral makula ve fovea kalınlığı açısından anlamlı fark bulunmadı. Grup 1'de 10-2 görme alanı testinde ortalama sapma değerinde anlamlı değişiklik saptandı. Grup 1'de 7 hastada tek gözde, 3 hastada her iki göz görme alanında periferik duyarlılık kaybı belirlendi. **Sonuç:** Ortalama 24 ay ve üzeri hidroksiklorokin kullanımının subfoveal koroid kalınlığı, santral makula ve fovea kalınlığı üzerine etkisi tespit edilmemesine rağmen, OKT değişiklikleri saptanmayan hastalarda 10-2 Humphrey görme alanı testinde ortalama sapma değerinde anlamlı değişiklik belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Optik koherens tomografi; hidroksiklorokin; görme alanı testi

**ABSTRACT Objective:** To investigate the effect of hydroxychloroquine use on choroid, central macula and fovea thickness and visual field. **Material and Methods:** This study included 66 eyes of 33 patients (Group 1) with rheumatoid arthritis (RA) diagnosis and at least one year of regular hydroxychloroquine use and 52 eyes of 26 healthy subjects in the same age group as control group (Group 2). Spectral domain optical coherence tomography (OCT) was performed in all cases. The OCT findings of both groups were compared with each other. In all cases 24-2 and 10-2 Humphrey visual field (GA) tests were performed. The relationship between visual field and OCT results was examined. **Results:** There was not a significant difference in terms of mean age and sex between two groups. There was no significant difference in choroid, central macula and foveal thickness in both groups. In Group 1, a significant change in the mean deviation was detected in the 10-2 visual field test. In Group 1, peripheral sensitization was detected in one eye in 7 patients and in both eyes in 3 patients. **Conclusion:** Although the effect of hydroxychloroquine on the mean of 24 months and over subfoveal choroidal thickness, central macula and foveal thickness was not detected, significant change in mean deviation in 10-2 Humphrey visual field test was found in cases with no OCT changes.

**Keywords:** Optical coherence tomography; hydroxychloroquine; visual field tests

Hidroksiklorokin ve klorokin, diğer immünomodülatör ilaçlara göre daha az toksik olduğundan sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit (RA) gibi sistemik otoimmün hastalıkların tedavisinde yaygın kullanılan ilaçlardır.<sup>1</sup> Son yıllarda diabetes mellitus, kalp hastalığı ve kanser tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmalar sürmektedir.<sup>2</sup> İlaçların kul-

lanımı ile farklı oküler dokularda toksisite bulguları gözlenmektedir. Özellikle kornea, retina ve siliyer cismin toksisiteden en çok etkilenen göz dokuları olduğu gösterilmiştir.<sup>3</sup> Korneal tutulum iyi seyirli bir prognoza sahip iken, retinal tutulum nadir fakat ileri derecede görme kaybına sebep olabilmektedir.<sup>4</sup> Bu yüzden retina etkilenmeden hasarın saptanması önem taşımaktadır. Erken dönemde hastalar genellikle asemptomatiktir. Fundus muayenesinde herhangi bir patoloji gözlenmesizin zaman içerisinde renkli görme değişiklikleri ve görme alanında parasantral skotomlar oluşabilmektedir.<sup>5</sup> Retina toksisitesi mavi-sarı eksen değişiklikleri ile ortaya çıkıp kırmızı-yeşil eksen patolojileri ile devam etmektedir.<sup>6</sup>

Hidroksiklorokin toksisitenin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılan hayvan çalışmalarında ilk olayın retina ganglion hücrelerinde olduğu saptanmıştır.<sup>7</sup> Ancak histoloji, en çok etkilenen hücrenin perifoveal fotoreseptör hücresi olduğunu göstermiştir.<sup>8</sup> Bu durumun retina pigment epiteli (RPE) metabolizmasının bozulmasına sekonder olabileceği düşünülmektedir.<sup>9</sup> Hidroksiklorokin RPE lizozom fonksiyonunu bozduğu ve lipofuskin birikimine neden olduğu bilinmektedir.<sup>10,11</sup> Fotoreseptör dış segmentlerinin günlük fagositozu, RPE lizozomlarında olmakta ve RPE metabolizmasındaki değişiklikler retinada hasara neden olmaktadır.<sup>10,11</sup>

Histopatolojik incelemede, hidroksiklorokin melanin ile etkileşime girip iris ve RPE gibi melanin içeren dokularda biriktiği gözlenmiştir.<sup>12</sup> Hidroksiklorokin kullanımının ilerleyen dönemlerdeki rod ve kon kayıplarını, RPE'nin dejeneratif değişiklikleri izlemektedir. Takip eden süreçte, görme keskinliğinde azalma ve merkezi görme alanı hasarları ile karakterize olan öküç gözü makülopatisi gelişebilmektedir.<sup>12</sup> Erken evre değişiklikler ilaç kesilmesi ile kendiliğinden regrese olabilir iken, öküç gözü makülopati evresi geri dönüşümsüz olup gelişiminden önce erken toksik dönemde ilacın kesilmesi gerekmektedir. İlaç kesiminden sonra da retina dejenerasyonu devam edebilmektedir. Bu nedenle erken retinopatinin saptanması için düzenli tarama yapılması gerekmektedir. Tarama testi olarak görme alanı ve spekt-

ral domain optik koherens tomografi (OCT) önerilmektedir. Bunların dışında renkli görme değerlendirilmesi, fundus fluoresein anjiyografi, fundus fotoğrafları ve elektrofizyolojik testler kullanılmaktadır.<sup>13</sup> Ancak bu yöntemlerin çoğu yeterince duyarlı değildir. Bu yüzden rutin tarama konusunda fikir birliği oluşmamıştır.<sup>14</sup>

Literatürde, hidroksiklorokin retina üzerine olan etkilerini araştıran birçok çalışma olmakla birlikte koroid-hidroksiklorokin ilişkisini araştıran yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, RA tanısı ile hidroksiklorokin kullanan hastaların koroid, santral makula ve fovea kalınlığı ile görme alanı sensitivitesinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu prospektif çalışmaya, Ocak 2013-Eylül 2015 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'ne Romatoloji Kliniği'nde RA tanısı nedeni ile hidroksiklorokin başlanan ve göz muayenesi için konsülte edilen 33 hastanın 66 gözü dâhil edilmiştir (Grup 1). Kontrol grubu olarak polikliniğe rutin göz muayenesi için başvurmuş hidroksiklorokin kullanım öyküsü olmayan benzer yaş grubunda 26 sağlıklı bireyin 52 gözü incelenmiştir (Grup 2). Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan çalışma için izin alınmıştır. Her bir hastaya yapılan çalışma ile ilgili bilgi verilmiş ve hastalardan onam alınmıştır.

Korneal, retinal, koroidal, optik sinir patolojisi ve glokom öyküsü olmayan, RA tanısı ile en az bir yıl düzenli hidroksiklorokin kullanan hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastalar yaş, cinsiyet, ırk, klinik bulgular, tek/çift taraflı tutulum açısından incelenmiştir. Tüm hastaların oftalmolojik muayene ve görüntüleme tetkikleri yapılmıştır. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği Snellen eşeli ile değerlendirilmiştir. Göz içi basıncı Goldman aplanasyonu ile ölçülmüş, hastalar 2 ay aralıklarla kontrole çağırılmıştır. Hastalar her kontrolde kornea ve retina patolojileri açısından biyomikroskop ve non-kontakt 90 dioptri lens ile taranmıştır. Görme alanı ve OKT çekimleri en az 3 kez tekrarlanmıştır. Çe-

kimler tek kişi tarafından ve günün aynı saatinde yapılmıştır. Romatoloji kliniği ile yapılan protokol gereği hastalara hidroksiklorokin başlanmadan önce de görme alanı ve OKT çekilmiştir. Her hastanın en son yapılan muayenesindeki çekimler karşılaştırılmıştır. En son yapılan muayene zamanı, hidroksiklorokin kullanım başlangıcından ortalama 24 ay sonrası olarak saptanmıştır. Romatoloji kliniğinde hastalara 200 mg/gün hidroksiklorokin başlanmıştır (max. 400mg/gün).

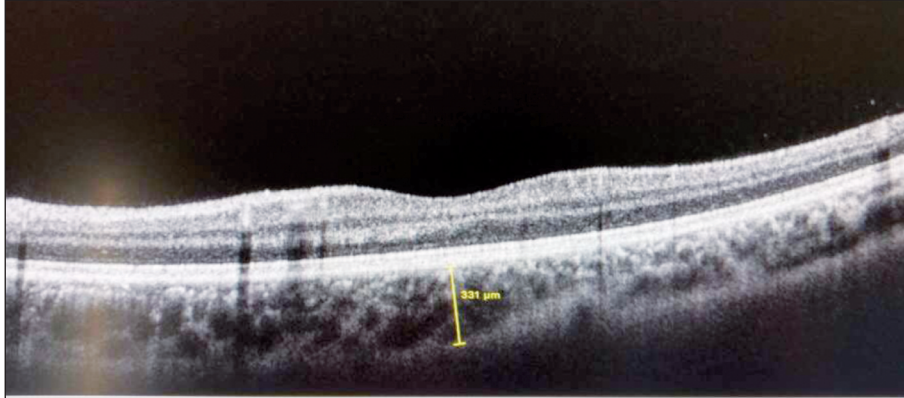
Hastalar Zeiss Cirrus EDI OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, ABD) ile incelenmiş, sinyal gücü 6'nın altında olanlar çalışmaya alınmamıştır. Koroid, santral makula ve fovea kalınlığı iki grup arasında karşılaştırılmıştır. Maküler koroid kalınlığını değerlendirmek için, cihazda makula line seçilip koroid modunda çekimler yapılmıştır. Subfoveal koroid kalınlığı ölçülmüştür (Resim 1, 2). Koroidal kalınlık RPE dış sınırı ile koroid-sklera bileşkesi

arasındaki mesafe işaretlenerek manuel olarak ölçülmüştür.

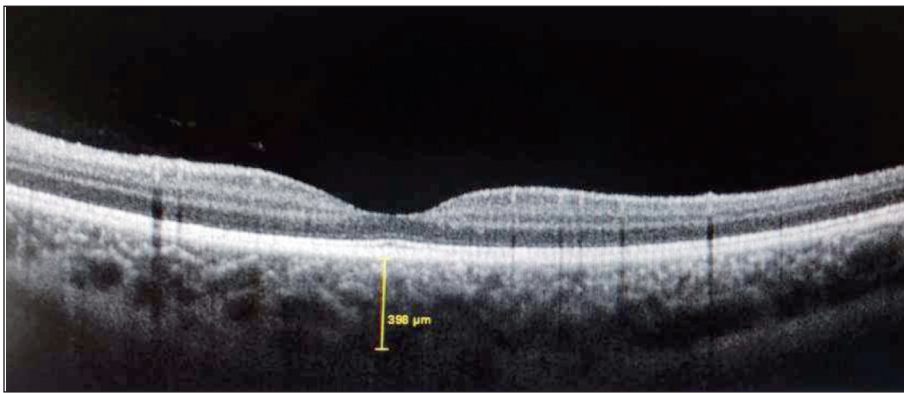
Tüm hastaların görme alanı testleri Humphrey bilgisayarlı perimetri (HF II 750, Carl zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, ABD) cihazında yapılmıştır. Hastaların görme alanı muayenelerinde 24-2 ve 10-2 "white on white" test paterni ile Swedish Interactive Threshold Algorithm (SITA) standart eşik test stratejisi kullanılmıştır. Görme alanı duyarlılığı ortalama sapma ve patern standart sapma değerleri üzerinden karşılaştırılmıştır.

### İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde SPSS 15.0 programı kullanıldı. Grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametreler Student t-testi, normal dağılım göstermeyen parametreler ise Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Korelasyon analizi için Spearman's rho testi kullanıldı. Değerlendir-



RESİM 1: Hidroksiklorokin kullanan hastada koroid kalınlığının subfoveal ölçülmesi.



RESİM 2: Sağlıklı bireyde koroid kalınlığının subfoveal ölçülmesi.

meler %95 güven aralığında yapıldı ve  $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan hidroksiklorokin kullanan hastaların yaş ortalaması  $53,1\pm 9,1$  (39-77) yıl, kontrol grubunda ise  $51,7\pm 11,2$  (34-78) yıl olarak saptandı. Grup 1'de 33 hastanın 31 (%93,9)'i kadın 2 (%6,1)'si erkek; Grup 2'de 26 sağlıklı bireyin 9 (%34,6)'u kadın 17 (%65,4)'si erkek katılımcıdan oluşmakta idi. Gruplardaki bireylerin demografik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Grup 1'deki hastaların ortalama hidroksiklorokin kullanım süresi  $24\pm 8,3$  (12-38) ay olarak saptandı. Tüm hastaların OKT ölçümleri (ortalama koroid, santral makula ve fovea kalınlıkları) her iki grupta Tablo 2'de görülmektedir.

Ortalama koroid, santral makula ve fovea kalınlıkları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0,069$ ;  $0,366$ ;  $0,086$ ).

Tüm hastalara Humphrey 24-2 ve 10-2 görme alanı testi uygulandı. İlaç kullanan grupta 7 hastada

tek gözde, 3 hastada her iki gözde periferik duyarlılık kaybı görüldü. Hiçbir hastada görme alanında parasantral ve santral skotom gözlenmedi. İlaç kullanan grupta 10-2 görme alanında ortalama sapma değerlerinde anlamlı değişiklik saptandı ( $p<0,05$ ). Grupların başlangıç ve son kontrolde 10-2 ve 24-2 görme alanında ortalama sapma ve patern standart sapma değerleri Tablo 3 ve 4'te görülmektedir.

İlaç kullanım süresi ile ortalama koroid, santral makula ve fovea kalınlık değerleri arasında ve 10-2 ile 24-2 görme alanı arasında korelasyon analizi yapıldı. Her iki grupta da korelasyon saptanmadı.

## TARTIŞMA

Hidroksiklorokin ve klorokin, RA, sistemik lupus eritematozus ve başka otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan antimalarial ilaçlardır. 1950 yılından beri kullanılan bu ilaçların en ciddi yan etkisi retinopati olduğu için çalışmalar bunun üzerinde yoğunlaşmıştır. Retinopati, ilaç kullanımının geri dönüşümsüz bulgusu olan öküz gözü makulopati ortaya çıkmadan erken toksik dönemde fark edilmeli ve ilaç alımı durdurulmalıdır. Önceki çalışmalarda, hidroksiklorokin ve klorokin retinopati prevalansı uzun dönem ilaç kullanan ve sadece ciddi toksisitesi olan hastaları içermekte idi.<sup>3</sup> Lozier ve ark., 2009 yılında 2.361 hasta üzerinde yaptıkları çalışma ile görme alanı ve Spectral Domain OKT kullanarak fundus muayenesinde bulgu vermeden toksisiteyi göstermişlerdir.<sup>3</sup> Yapılan büyük çalışmalar uzun süre ilaç kullananlarda toksisitenin nadir olmadığını göstermiştir. Toksikite riski 5 yıl ilaç kullananlarda %1'in altında iken, 10 yıl ilaç

**TABLO 1:** Çalışmadaki gruplara dâhil edilen hastaların demografik özellikleri.

	Grup 1	Grup 2
Hasta sayısı/göz	33/66	26/52
Yaş (yıl)	$53,1\pm 9,1$	$51,7\pm 11,2$
Cinsiyet (K/E)	31/2	9/17
Sistemik hastalık		
Diyabet	4	2
Hipertansiyon	3	2
Romatoid artrit	33	0

**TABLO 2:** Hastaların başlangıç ve son kontroldeki ortalama koroid, santral makula ve fovea kalınlıklarının kontrol grubu ile karşılaştırılması.

	Koroid kalınlığı		Makula kalınlığı		Fovea kalınlığı	
	Ort.±SS (µm)		Ort.±SS (µm)		Ort.±SS (µm)	
	Başlangıç	Son kontrol	Başlangıç	Son kontrol	Başlangıç	Son kontrol
Grup 1 (n: 33)	$241,7\pm 47,5$	$234,9\pm 48$	$232,6\pm 25,9$	$225,9\pm 25,5$	$235\pm 24,3$	$230\pm 24,3$
Grup 2 (n: 26)	$244\pm 26,7$	$237,3\pm 26,9$	$240,9\pm 28,7$	$232,9\pm 27,4$	$239,8\pm 22,3$	$233,8\pm 21,6$
p	$p=0,069$		$p=0,366$		$p=0,086$	

n: Hasta sayısı, Ort.±SD: Ortalama ± standart sapma, µm: Mikron metre.

**TABLO 3:** Grup 1'de görme alanında ortalama sapma ve patern standart sapma ortalamaları.

	Başlangıç	Son	p
<b>10-2 görme alanı</b>			
Perimetrik MD (dB)	-1,27±0,6	-3,10±0,8	<0,001
Perimetrik PSD (dB)	+1,76±0,6	+1,88±0,6	0,736
<b>24-2 görme alanı</b>			
Perimetrik MD (dB)	-1,53±0,5	-1,64±0,6	0,056
Perimetrik PSD (dB)	+2,41±0,5	+2,34±0,5	0,372

MD: Ortalama sapma, PSD: Patern standart sapma, dB: Desibel.

**TABLO 4:** Grup 2'de görme alanında ortalama sapma ve patern standart sapma ortalamaları.

	Başlangıç	Son	p
<b>10-2 görme alanı</b>			
Perimetrik MD (dB)	-1,36±0,6	-1,49±0,6	0,605
Perimetrik PSD (dB)	+1,73±0,4	+1,83±0,4	0,875
<b>24-2 görme alanı</b>			
Perimetrik MD (dB)	-1,11±0,7	-1,27±0,8	0,206
Perimetrik PSD (dB)	+2,02±0,4	+2,20±0,4	0,342

MD: Ortalama sapma, PSD: Patern standart sapma, dB: Desibel.

kullananlarda %2'nin altında saptanmıştır. Çalışmamızdaki hastaların ortalama ilaç kullanım süresi 24±8,3 ay olarak bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda toksisite için majör risk faktörlerinin yüksek doz ve uzun süre ilaç kullanımını olduğu gösterilmiştir. Hidroksiklorokin yağ dokusunda kötü dağıldığından obez insanlarda yüksek doz alımını azaltmak için doz, ideal vücut ağırlığına göre hesaplanmalıdır. 2011 yılında yapılan bir çalışmada, gerçek vücut ağırlığına göre 6,5 mg/kg/gün'ün (400 mg/gün) altında hidroksiklorokin verilen birkaç hastada ciddi retinal toksisite görülmüştür. Doz, çok zayıf insanlarda ideal vücut ağırlığına göre hesaplandığında, yüksek risk altında olduğu görülmüştür. Bu yeni çalışmada, değişen uyum ve beden yapısından dolayı gerçek ağırlığa göre ortalama 5 mg/kg hidroksiklorokin kullanılmıştır. Toksikite riskinin %1'in altında olduğu görülmüştür.<sup>13</sup> Çalışmamızdaki hastalar 200 mg/gün hidroksiklorokin kullanmıştır.

Toksikite için diğer risk faktörleri karaciğer ve böbrek hastalığıdır. Yapılan laboratuvar çalışmaları

göstermiştir ki; ilaçlar primer olarak melanotik dokular, karaciğer ve böbrekte birikmektedir. Kas, yağ ve diğer dokularda konsantrasyonları düşüktür. Ayrıca, ilaçlar büyük oranda böbrek tarafından temizlendiğinden böbrek hastalığı olanlarda dikkatli kullanılması gerekmektedir.<sup>15</sup>

Bazı insanlarda hidroksiklorokin toksisitesine genetik yatkınlık mevcuttur (ABCA4 gen anormallikleri).<sup>16</sup> Sitokrom p-450 gen polimorfizmi kan konsantrasyonunu etkileyebilmektedir.<sup>17</sup>

Hidroksiklorokin toksisitesi geri dönüşümsüz olduğundan erken dönemde RPE hasarından önce farkedilir ise, ilaç kesiminden sonra hafif progresyon olmaktadır.<sup>18</sup> Tarama, hasarı önlememekte; ancak görmenin ciddi derecede etkilenmesini engellemektedir. Bu yüzden ilaç başlanmasının ilk yılında hastalara göz muayenesi yapılmalı ve majör risk faktörü yoksa yıllık izlemlere gelmeleri söylenmelidir. Toksikite yavaş geliştiğinden yıllık tarama, ilaca maruz kalınan ilk 5 yılda ertelenebilmektedir. İzlemlerde hedeflenen amaç erken toksisitenin belirlenmesidir. Bunun için birçok yöntem önerilmektedir. Bunlar; a) Oftalmolojik değerlendirme, b) Görme alanı testi, c) Renkli görme değerlendirilmesi, d) OKT, e) Fundus fluorescein anjiyografi ve fundus fotoğrafları ve f) Elektrofizyolojik testlerdir.<sup>15</sup> Rutin birincil tarama olarak otomatik görme alanı ve spektral domain OKT birlikte kullanılması tavsiye edilmektedir. Görme alanı potansiyel olarak daha duyarlı; ancak test güvenilirliği, hasta kooperasyonu ve fiksasyon instabilitesi nedeni ile sınırlı; spektral domain OKT ise objektif, spesifitesi yüksek ve hasar seviyesini göstermede sensitivitesi oldukça yüksek bir yöntemdir.

Spektral domain OKT, fundus muayenesi ve görme alanında etkilenmemiş görülen alanlardaki anormallikleri sergilemektedir. Shroyer ve ark., bu anormalliklerin hidroksiklorokin toksisitesi için prelinik dönemi temsil edebileceğini göstermişlerdir.<sup>16</sup>

Hidroksiklorokin toksisitesinin spektral domain OKT'de erken bulgusu, iç retinal tabaka hasarını içeren parafoveal incelmedir.<sup>19</sup> Fakat, toksisitenin gelişimi ile RPE hasarı klinik olarak gö-

rülmesinden çok daha önce parafoveal fotoreseptörlerde progresif kayıp mevcuttur.<sup>19</sup> Bernstein'in yapmış olduğu çalışmada, retinopati ilerledikçe İSOS bandında perifoveal fotoreseptör kaybı, dış retinal incelleme, iç retinanın RPE'ye doğru yer değiştirmesi gibi değişiklikler görüldüğü rapor edilmiştir.<sup>1,7,20</sup> Bu değişiklikler parasantral skotomu ve görme alanında ileri derece makülopatisi olanlarda saptanmaktadır. Hastalarımızın hiçbirinde bu değişiklikler görülmemiştir.

Bu çalışmada, RA'lı ve sağlıklı bireylerin koroid, santral makula ve fovea kalınlığı değerlendirilmiştir. RA'lı hastalardaki sonuçların sağlıklı bireylerle benzer olduğu görülmüştür. Koroid kalınlığı bazı göz hastalıklarında değişebilmektedir. Ding ve ark., yaş ve koroid kalınlığı arasında belirgin negatif korelasyon olduğunu rapor etmişlerdir.<sup>21</sup> Bu çalışmaya, benzer yaş grubunda hasta dâhil edilmiştir. Kim ve ark., yaşa bağlı makula dejenerasyonu, santral seröz korioretinopati, polipoidal koroidal vaskülopati ve sağlıklı bireylerde koroid kalınlığını karşılaştırmışlardır. Polipoidal koroidal vaskülopati ve santral seröz korioretinopati hastalığında koroidin diğer gruplara göre daha kalın olduğu gösterilmiştir.<sup>22</sup>

Hidroksiklorokin toksisitesi Humphrey 24-2 ve 10-2 görme alanı ortalama sapma ve patern standart sapma değerleri ile değerlendirilmiştir. Hidroksiklorokin toksisitesi tipik olarak 10-2 görme alanı ile değerlendirilmektedir. Humphrey görme alanı, görme fonksiyonunu ölçen yaygın kullanılan bir testtir.<sup>23</sup> İlker ve ark., makülopati teşhisinde görme alanı testinin, diğer yöntemlere oranla daha duyarlı olduğunu bildirmişlerdir.<sup>24</sup> Normalden düşük ortalama sapma değeri bu hastalarda genel retinal duyarlılığı hakkında yararlı bilgiler verebilmektedir. Çalışmamızda da hidroksiklorokin kullanan grupta 10-2 görme alanında ortalama sapma değerlerinde azalma saptanmıştır.

Hidroksiklorokin kullanımına bağlı retinal hasarı önlemek zor olmasına rağmen, taramanın amacı fonksiyonel görme kaybı gelişmeden toksisitenin saptanmasıdır. İlaç kullanan hastalarda görme alanı duyarlılığındaki önemli değişiklikler, birden fazla tarama yöntemine ihtiyaç olduğunu göster-

mektedir.<sup>25</sup> Cukras ve ark., hidroksiklorokin toksisitesinin belirlenmesinde Humphrey 10-2 görme alanı testi ile OKT kombinasyonunun etkili olduğunu göstermişlerdir.<sup>26</sup> Çalışmamızda birtakım eksik yönler bulunmaktadır. Koroid cinsiyet, yaş ve aksiyel uzunluktan etkilenmektedir. Bu çalışmada, refleksiyon kusurları değerlendirilmemiştir. Ayrıca, gruplarda hasta sayısı rölatif olarak az idi. Küçük çaplı bir çalışma olmasına rağmen çalışmamız, hidroksiklorokin kullanan ve OKT ölçümlerinde değişiklik olmayan hastalarda görme alanında ortalama sapma değerinde değişiklik olabileceğini göstermektedir. Hidroksiklorokin kullanan hastalarda toksik retinopatinin erken evrede saptanmasında uzun süreli, çok sayıda hastayı içeren ve daha çok testi kapsayan çalışmalar, hangi test kombinasyonunun kullanılması gerektiğini ortaya koyabilecektir.

## SONUÇ

Çalışmamızda, OKT değişiklikleri saptanmayan hastalarda 10-2 Humphrey görme alanı testinde ortalama sapma değerinde anlamlı değişiklik gözlemlenmiştir. Hidroksiklorokin toksisitesinde erken tanı, tedavinin kesilmesi ve daha ileri hasarın önlenmesinde önemlidir. Hangi test kombinasyonunun kullanılması gerektiğini ortaya koyabilmek için uzun süreli, çok sayıda hastayı içeren ve daha çok testi kapsayan çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

### **Finansal Kaynak**

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### **Çıkar Çatışması**

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### **Yazar Katkıları**

*Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.*

## KAYNAKLAR

1. Stepien KE, Han DP, Schell J, Godara P, Rha J, Carroll J. Spectral-domain optical coherence tomography and adaptive optics may detect hydroxychloroquine retinal toxicity before symptomatic vision loss. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2009;107(1):28-33.
2. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(12):1453-60.
3. Lozier JR, Friedlaender MH. Complications of antimalarial therapy. *Int Ophthalmol Clin* 1989;29(3):172-8.
4. Şahin Tuğ U, Bardak Y, Çekiç O, Yıldız AA, Tunç E, Şahin M. [Systemic hydroxychloroquine use and short term alterations in macular functions]. *Ret-Vit* 2007;15(2):111-4.
5. Neubauer AS, Samari-Kermani K, Schaller U, Welge-Lübtaen U, Rudolph G, Berninger T. Detecting chloroquine retinopathy. Electrooculogram versus color vision. *Br J Ophthalmol* 2003;87(7):902-8.
6. Grütznert P. Acquired color vision defects secondary to retinal drug toxicity. *Ophthalmologica* 1969;158(5-6):592-604.
7. Bernstein HN, Ginsberg J. The pathology of chloroquine retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1964;71(2):238-45.
8. Sundelin SP, Terman A. Different effects of chloroquine and hydroxychloroquine on lysosomal function in cultured retinal pigment epithelial cells. *APMIS* 2002;110(6):481-9.
9. Rosenthal AR, Kolb H, Bergsma D, Huxsoll D, Hopkins JL. Chloroquine retinopathy in the rhesus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978;17(12):1158-75.
10. Mahon GJ, Anderson HR, Gardiner TA, McFarlane S, Archer DB, Stitt AW. Chloroquine causes lysosomal dysfunction in neural retina and RPE: implications for retinopathy. *Curr Eye Res* 2004;28(4):277-84.
11. Pasadhika S, Fishman GA. Effects of chronic exposure to hydroxychloroquine or chloroquine on inner retinal structures. *Eye (Lond)* 2010;24(2):340-6.
12. Aylward JM. Hydroxychloroquine and chloroquine: assessing the risk of retinal toxicity. *J Am Optom Assoc* 1993;64(11):787-97.
13. Pandya HK, Robinson M, Mandal N, Shah VA. Hydroxychloroquine retinopathy: a review of imaging. *Indian J Ophthalmol* 2015;63(7):570-4.
14. Alarcón GS. How frequently and how soon should we screen our patients for the presence of antimalarial retinopathy? *Arthritis Rheum* 2002;46(2):561.
15. Chiang E, Jampol LM, Fawzi AA. Retinal toxicity found in a patient with systemic lupus erythematosus prior to 5 years of treatment with hydroxychloroquine. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(11):2001.
16. Shroyer NF, Lewis RA, Lupski JR. Analysis of the ABCR (ABCA4) gene in 4-aminoquinoline retinopathy: is retinal toxicity by chloroquine and hydroxychloroquine related to Stargardt disease? *Am J Ophthalmol* 2001;131(6):761-6.
17. Lee JY, Vinayagamoorthy N, Han K, Kwok SK, Ju JH, Park KS, et al. Association of polymorphisms of cytochrome P450 2D6 with blood hydroxychloroquine levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(1):184-90.
18. Marmor MF, Hu J. Effect of disease stage on progression of hydroxychloroquine retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(9):1105-12.
19. Chen E, Brown DM, Benz MS, Fish RH, Wong TP, Kim RY, et al. Spectral domain optical coherence tomography as an effective screening test for hydroxychloroquine retinopathy (the "flying saucer" sign). *Clin Ophthalmol* 2010;4(1):1151-8.
20. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2016;123(6):1386-94.
21. Ding X, Li J, Zeng J, Ma W, Liu R, Li T, et al. Choroidal thickness in healthy Chinese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(1):9555-60.
22. Kim SW, Oh J, Kwon SS, Yoo J, Huh K. Comparison of choroidal thickness among patients with healthy eyes, early age-related maculopathy, neovascular age-related macular degeneration, central serous chorioretinopathy, and polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2011;31(1):1904-11.
23. Jivrajka RV, Genead MA, McAnany JJ, Chow CC, Mieler WF. Microperimetric sensitivity in patients on hydroxychloroquine (Plaquenil) therapy. *Eye (Lond)* 2013;27(9):1044-52.
24. İker SS, Çakırbay H, Arapcioğlu O, Civitçi B, Tatar T, Bilgiç F. Differences between methods for the detection of chloroquine retinopathy in patients with rheumatoid arthritis. *Optimal Medicine Journal* 1994;7(3):97-100.
25. Marmor MF. Comparison of screening procedures in hydroxychloroquine toxicity. *Arch Ophthalmol* 2012;130(4):461-9.
26. Cukras C, Huynh N, Vitale S, Wong WT, Ferris FL 3rd, Sieving PA. Subjective and objective screening tests for hydroxychloroquine toxicity. *Ophthalmology* 2015;122(2):356-66.