

HİDROKSİKLOROKİNİN NEDEN OLDUĞU RETİNAL TOKSİSİTE

RETINAL TOXICITY BECAUSE OF HYDROXYCHLOROQUINE

Hande Hüsniye TELEK, MD;¹ Gülten SUNGUR, MD;¹ Dr. Sencer KAYA, MD;¹ Özgür BALTA, MD;¹ Dicle Ö. HAZIROLAN, MD;¹ Selma UZMAN, MD;¹ Güner ÖZKAN, MD;¹ Evin ŞİNGAR, MD;¹ Firdevs ÖRNEK, MD¹

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş tarihi: 29/06/2016

Kabul tarihi: 27/01/2017

Yazarlar herhangi bir finansal destek kullanmamış olup yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

ÖZ

AMAÇ: Hidroksiklorokin kullanan romatoid artritli hastalarda retinal toksisitenin belirlenmesinde, görme alanı, fundus fotoğrafı, retina sinir lifi kalınlığı (RNFL), fundus otofloresans (FAF), multifokal elektroretinogram (mfERG) sonuçlarının karşılaştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: Şubat ile Haziran 2015 tarihleri arasında Ankara Eğitim ve Araştırma hastanesi göz polikliğine başvuran hidroksiklorokin kullanan 23 romatoid artritli hasta incelendi. Tüm hastaların düzeltilmiş görme keskinlikleri, biomikroskopik muayeneleri ve fundus muayeneleri yapıldı. Daha sonra, hastalara fundus fotoğrafı, Humphrey görme alanı testi, optik koherens tomografi (OCT), FAF, mfERG yapıldı.

BULGULAR: Çalışmaya yaşları ortalama $57,9 \pm 9,9$ yıl (35-75 yıl) olan 23 romatoid artritli hastanın 46 gözü alındı. Bunların 17'si kadın, 6'sı erkek idi. Tüm hastalar hidroksiklorokini güvenilir dozu olan 6,5 mg/kg/gün şeklinde almaktaydı. Hastalar ortalama $7,6 \pm 6,04$ ay (4-42 ay) hidroksiklorokin kullanmaktaydı. Hiçbir hastada fundus muayenesinde ve görme alanında patoloji saptanmadı. 46 gözün 8'inde (%17) RNFL'de incelmeye saptandı. 46 gözün 4'ünde (%8,69) FAF sonuçlarında patoloji görüldü. 46 gözün 10'unda (%22) mfERG'de anormallik saptandı.

SONUÇ: RNFL, FAF, mfERG; hidroksiklorokin nereden olduğu retinal toksisitenin belirlenmesinde son derece önemli olup, erken dönemdeki retinal değişikliklerin saptanmasında diğer testler oranla daha sensitiftirler. Retinal değişiklikleri erken belirlemek için, ilaç kullanımı süresince her 3 ayda bir bu testlerin yapılması önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Hidroksiklorokin, retinal toksisite, RNFL, FAF, mfERG

Yazışma adresi/Correspondence Address: Dr. Hande Hüsniye TELEK, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel: 0312 595 34 70

e-mail: handekaraguzel@yahoo.com

ABSTRACT

OBJECTIVE: *ATo compare visual field testing, fundus imaging, retinal nerve fiber layer thickness (RNFL), fundus autofluorescence (FAF) and multifocal electroretinography (mfERG) results in the detection of retinal toxicity of hydroxychloroquine use in patients with rheumatoid arthritis.*

MATERIAL AND METHODS: *Twenty three patients who were using hydroxychloroquine due to rheumatoid arthritis admitted to ophthalmology clinic of Ankara Training and Research Hospital as outpatients from February to June 2015 were enrolled in the study. In all patients, best-corrected visual acuity assessment, biomicroscopic examination, fundus examination, fundus photography, Humphrey visual field testing, optic coherence tomography (OCT), FAF and mfERG were performed.*

RESULTS: *Mean age was $57,9 \pm 9,9$ years (range, 35-75). Forty six eyes of 23 patients were assessed. Seventy patients were female and 6 were male. All patients were receiving the safe dose of hydroxychloroquine of 6.5 mg/kg/day. Mean time of hydroxychloroquine use was $7,6 \pm 6,04$ months (range, 4-42 mo). No pathology was encountered in fundus examination and visual field testing in any of the patients. In 8 eyes (17%) thinning in RNFL was detected. Pathology in FAF was observed in 4 eyes (8.69%). Abnormality in mfERG was observed in 10 eyes (22%).*

DISCUSSION: *RNFL, FAF, mfERG analysis is quite important in the detection of retinal toxicity secondary to hydroxychloroquine. They are also more sensitive in the detection of early retinal changes than other tests. For early detection of retinal changes, these tests can be performed regularly at every 3 months.*

Keywords: *Hydroxychloroquine, retinal toxicity, RNFL, FAF, mfERG*

GİRİŞ

Romatoid artrit(RA) simetrik, destrüktif, inflamatuvar poliartrpati ile karakterize, geniş ekstraartiküler tutulumlarla birliktelik gösteren,romatoid faktör (RF) olarak adlandırılan antikorların kanda bulunabildiği, kronik, otoimmün, inflamatuvar bir hastalıktır. Anti malaryal ilaçlar 20.yüzyılın ikinci yarısından itibaren birçok hastalık için kullanılmıştır [1].

Klorokin ve hidroksiklorokinin retinadaki klasik toksite paterni öküz gözü (bull's eye) makulopatisi olarak bilinen foveanın korunduğu RPE depigmentasyonudur. Bu hastaların görme keskinliği çok bozulmamış görünse de; hastalar okumalarını etkileyen parasantral skotomlardan şikayet ederler. Biomikroskopik muayenede RPE değişikliğinin fark edilmeden önce hastalığın tanısının konulması önemlidir. Bunun için görme alanı ve mfERG kullanılmaktadır[2-4]. Eğer ilaç kullanımı devam ederse; toksik etkiler foveal bölgeyi de etkileyecek ve sonuçta görme keskinliği de etkilenecektir. İleri

vakalarda tüm retinada görülen RPE değişikliklerinin fark edildiği ve sonuçta hem görme keskinliğinin hem periferel görüşün hem de gece görüşünün etkilendiği bilinmektedir[5].

Hidroksiklorokin klorokine göre bu yan etkileri daha az gösterdiği bilinmektedir. Bu sebeple; hidroksiklorokin daha sık kullanılmaya başlanmıştır[4-7]. İlaç öncesi tam oftalmolojik muayene özellikle en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve dilate fundus muayenesi önemlidir. Periferel makulayı da içerecek şekilde düzenlenmiş görme alanı testi alınmalıdır. Takiplerde optik koherans tomografi (OKT) de kullanılabilir. Yeni yüksek çözünürlük gösteren OKT teknolojileri ile retina tabakaları daha detaylı görülebilmektedir. [8].

Fundus otoflorosans (FAF) görüntüleme gizli RPE değişikliklerini değerlendirmede kullanılabilir. Erken dönem retina pigment epitel etkilenmesini göstermesi açısından otoflorosansdaki azalma veya fotoreseptör hücre

etkilenmesini göstermesi açısından otoflorosansdaki artış (dış segment debris birikimi ile) önemlidir[9,10]. Florosein anjiyografiye göre hızlı olması ve girişimsel olmaması bakımından üstündür. Bazı otoritelere göre görme alanına göre daha sensitif olan FAF'ın diğer testlerle de ilişkisinin anlaşılması için çalışma yapılması gerekir.

mfERG tüm retina alanlarında lokal ERG cevapları oluşturarak lokalize bir parasantral depresyonunu göstermesi ve dolayısıyla toksisitenin erken fark edilmesinde kullanılmaktadır[2,4,9-12]. Erken dönem toksisitenin gösterilmesinde, mfERG'nin görme alanından daha sensitif olduğunu gösteren çalışmalar vardır. mfERG bu anlamda bir çok klinik tarafından kullanılmaktadır[5].

Bu çalışmanın amacı; HCQ kullanan RA 'li hastalarda retinal toksisitenin saptanmasında fundus fotografi, görme alanı , RNFL ,FAF ve mfERG sonuçlarının karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya : Şubat ile Haziran 2015 tarihleri arasında Ankara Eğitim ve Araştırma hastanesi göz polikliğine başvuran hidroklorokin kullanan 23 romatoid artritli hasta dahil edildi. Tüm hastaların düzeltilmiş görme keskinlikleri, biomikroskopik muayeneleri ve fundus muayeneleri yapıldı. Daha sonra, hastalara fundus fotografi, Humphrey görme alanı testi, optik koherens tomografi (OCT), FAF , mfERG yapıldı.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Hastaların 35-75 yaş arasında 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

Olguların tümüne tam oftalmolojik muayene uygulandı. Otorefraktometre cihazı ile refraktif kusurlar ölçüldü. Snellen eşeli ile her iki göz için ayrı ayrı en iyi düzeltilmiş görme keskinliği tespit edildi. Biomikroskopik muayene ile ön segment değerlendirildi. GİB'ları ölçüldü ve midriazis sağlandıktan sonra kontakt olmayan fundus lense (SuperFieldVolkLens) ile indirekt oftalmoskopik muayene yapıldı.

Hastalara, oftalmoloji pratiğinde sıklıkla kullanılan "Stratus Optical Coherence Tomography version 6.0.2 (Carl Zeiss Meditec)" marka optik koherans tomografi (OKT) cihazı ile retinal sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlık analizi yapıldı. Bu ölçüm için "Fast RNFL thickness" protokolü kullanıldı. Protokole uygun olarak optik disk çevresinde çapı 3.4 mm olan, diski merkez alan 360 dairesel tarama yapıldı.

RNFL çekimlerinde sirküler halkanın merkezi optik disk santraline gelecek şekilde OKT kesiti fikse edilerek çekim gerçekleştirildi. Temporal, superior, nasal ve inferior kadrantlardaki RNFL sonuçları ayrı ayrı kaydedildi. Ölçüm süresince video monitöründen izlenerek, gerektiğinde çekim tekrarlanarak, hastanın fiksasyon noktasının işaret noktasında sabit kalması sağlandı.

Çalışma "Helsinki Deklerasyonu son versiyonu"na ve "İyi Klinik Uygulamalar Yönerge"sine uygun olarak yürütüldü.

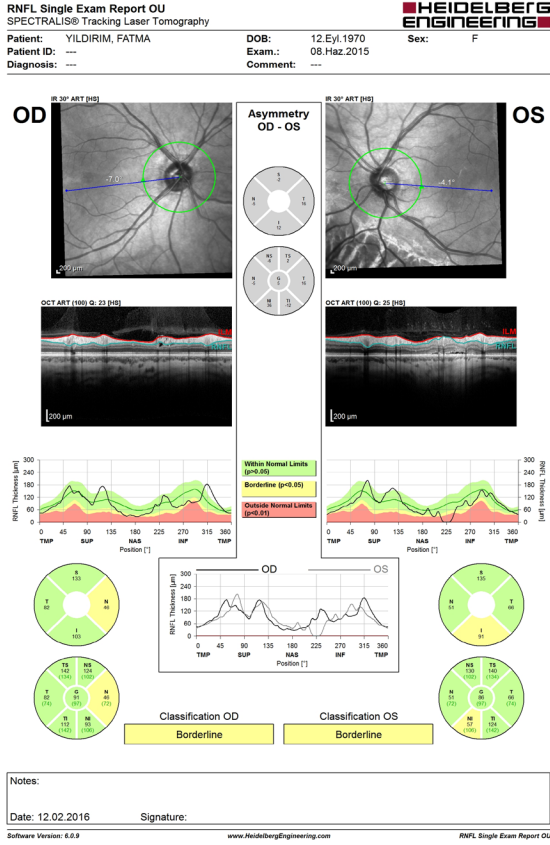
BULGULAR

Çalışmaya yaşları ortalama $57,9 \pm 9,9$ yıl (35-75 yıl) olan 23 romatoid artritli hastanın 46 gözü alındı. Bunların 17 'si kadın, 6'sı erkek idi. Tüm hastalar hidroklorokin güvenli dozu olan 6,5 mg/kg/gün şeklinde almaktaydı.

Hastalar ortalama $7,6 \pm 6,04$ ay (4-42 ay) hidroklorokin kullanmaktaydı. Hiçbir hastada fundus muayenesinde ve görme alanında patoloji saptanmadı.

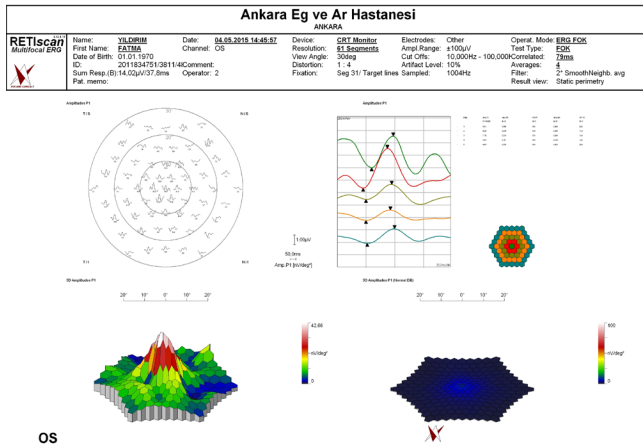
46 gözün 8'inde (%17) RNFL'de inceltme saptandı (Resim -1). 46 gözün 10 'unda (%22) mfERG 'de anormallik saptandı (Resim -2) (Tablo-1). 46 gözün 4'ünde (%8,69) FAF sonuçlarında patoloji görüldü (Resim -3).

Resim -1: Örnek bir RNFL görüntüsü



46 gözün 8'inde (%17) RNFL'de inceleme saptandı. Bu gözlerin 3'ünde mfERG'de patoloji saptanırken, 1 gözde FAF'ta multifokal hipofloresan odaklar saptandı. Bu bulgular birbirleri ile korele idi.

Resim -2: Örnek bir mfERG görüntüsü (perisantral bölgede pattern kayıp)



46 gözün 10'unda (%22) mfERG'de anormallik saptandı. 7 gözde, perisantral bölgede pattern kayıp mevcuttu. 2 gözde, sadece periferde pattern kayıp saptandı. Sadece 1 gözde tüm alanlarda pattern kayıp saptandı (Tablo-1).

Resim -3: Hipofloresans gösteren bir FAF görüntüsü



46 gözün 4'ünde (%8,69) FAF sonuçlarında multifokal hipofloresan odaklar saptandı.

Tablo-1: mfERG pattern kayıp bulguları

Loss Pattern	R1	R^R2	R1/R3	R1/R4	R1/R5
Pericentral			+	+	+
Pericentral			+		+
Only peripheral					+
Pericentral		+			
Pericentral			+		+
Only peripheral					+
Full-field		+	+	+	+
Pericentral		+	+		
Pericentral		+			
Pericentral		+			

+ = the multifocal electroretinography ring ratio was outside the 99% limit of normal for that eye.

TARTIŞMA

Hidroksiklorokin ve/veya klorokin bazı ciddi sistemik hastalıkların tedavi sürecinde birçok hasta için etkili ve güvenilir ilaçlardır. Bu ilaçların kesilmesinden altta yatan hastalığın kötüleşmesine yol açtığı ya da ciddi yan etkileri olabilen steroid ve anti metabolit ilaçların kullanılması gerekliliği doğurduğu için kaçınılır. Bu sebeple bu ilaçların kesilmesi ya da değiştirilmesi süreci hastanın romatoloji doktoru ile birlikte verilmelidir.

Günlük ilaç alım dozunun toksisite oluşumunda önemli olduğu bilinmektedir. Günde 6.5 mg/kg dan fazla hidroksiklorokin alan hastalar, ilacı 5 yıl veya daha fazla kullanan hastalar, 60 yaş üstü hastalar, yağ oranı yüksek hastalar, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan yada eşlik eden retina hastalığı olan hastaların toksisite riski fazla olarak değerlendirilmektedir[1].

Hidroksiklorokinin retina toksisitesi yaptığı yıllardır bilinmektedir. Berstein ve arkadaşları 1983 yılında retinal toksisiteyi premakulopati ve retinopati olarak sınıflandırmışlardır [13]. Premakulopati olarak sınıflandırılan hastalar, asemptomatiktir. Retina muayenesinde ise makular pigment değişiklikleri olabilse de görme keskinliği ve görme alanı defekti oluşmaz. Bernstein'in retinopati oluştuğunu belirttiği hastaları ise tedavileri 9 ay veya daha fazla kullanan ve kalıcı görme keskinliği kaybı veya görme alanı defekti oluşan hastalardır[13].

Retinopati insidansı çeşitli serilerde %0 - %4 arasında değerlendirilmiştir. Mavrikakis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 526 hasta 15 yıl izlendi ve hidroksiklorokin toksisite insidansı %0.38 olarak bulundu [14]. Wolke F ve Marmor MF'nin yaptığı daha yakın tarihli bir çalışmada ise toksisite riski kullanım yılı ile ilişkili bulunup 5 yıla kadar çok az olan toksisite insidansı, 5 yıldan sonra hızlı bir şekilde artış %1'e çıkmıştır [15].

Aynı çalışmada toksisite riskinin yaşla ya da günlük alınan dozla ilişkili olmayıp; kullanım süresi ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. 5 yıl kullanım sonrası hızlı bir şekilde riskin arttığı vurgulanmıştır. Buna rağmen Amerikan Oftalmoloji Akademisi (AAO) kümülatif dozun risk faktörü olduğunu savunmaktadır. Bunun bilincinde olan romatoloji doktorlarının hastaların vü-

cut ağırlığına göre doz ayarlaması yapması ile retinopati vakalarında azalma sağlanmıştır [16].

Hidroksiklorokine bağlı retinal toksisite mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Erken değişiklikler ganglion hücrelerinin ve fotoreseptörlerin sitoplazmalarında gerçekleşse de; ilacın melanine bağlandığı retina pigment epitelinin de tutulması ile ilacın kronik etkileri oluşmaya başlar[17]. Toksisitenin macular lokalizasyonu açıklamak için bir diğer öne sürülen hipotez ise ışık emiliminin en çok orada olmasıdır. Ayrıca kon hücreleri metabolizması değişiklikleri de aynı şekilde önemli olabilir. Hidroksiklorokinin renal metabolizması aylar sürebileceği için ilaç kesiminden sonra bile retinal hasar devam edebilir[14]. Klorokin toksisitesi ilk kez 1960 larda açıklanmıştır. Klorokin ve hidroksiklorokin aynı amaçla kullanılan iki farklı ilaç olup; toksik dozları farklı olduğu için hidroksiklorokin kullanımı daha çok önerilmektedir.

Klorokin retina kan bariyerini daha kolay geçebildiği için hidroksiklorokinden daha çok retinal hasar vermektedir[18]. Retinal toksisitenin ilk zamanlarında hasta asemptomatiktir. Sonrasında okumada zorluk çeken hastalar, renkli görmede azalma farkedebilirler. En sonunda ise görme keskinliğinde azalma olur. Retinal hasarın dışında korneaya da toksik olabilen bu ilaçlar korneada halkasal bir tutulum yaparlar. Hidroksiklorokin daha nadir olarak bu tutulumu yaptığı bilinmekle birlikte bu toksik etkinin geçici olduğu da bilinmektedir [7].

Toksisitenin başlangıcındaki skotomlar gizli olup tespit edilemez. 10 derecelik fiksasyon aralığında sıklıkla superior alanda farkedilir [19]. Zamanla bu skotomlar genişler ve görme keskinliğini azaltır. Santral skotom oluşmuş olsa bile biomikroskopik muayenede patoloji saptanmayabilir.

Biomikroskopik muayenede tespit edilebilen bulgular arasında retina pigment epitel değişiklikleri ve foveal refleksinin alımında değişiklikler gösterilebilir. Bu evreye bazı yazarlar premakulopati evresi adını verirler. Sıklıkla foveanın inferior kısmından başlamak üzere foveayı çevreleyen bu pigmentasyon değişiklikleri ileri evresinde öküz gözü (bull's eye) paterni olarak adlandırılan bir görünüm verir. Hidroksiklorokin retinada genel bir atrofi yapmakla birlikte görmeyi üç farklı şekilde etkileyebilir.

Görme keskinliğini, gece görüşünü yada periferel görmeyi bozabilir [5]. İlacın başlanmasından önce tam bir göz muayenesi önerilir. Takiplerinde retinal muayeneler çok önemlidir; ama toksisitenin başlangıcında sensitivitesi çok fazla olmadığı için takiplerde görme keskinliği, kornea ve fundus muayeneleri, görme alanı testi, fundus fotoğrafı alınması ve fundus otoflorosans (FAF), mfERG, OKT gibi objektif verilerle bu takiplerin yapılması önerilir. Retinadaki öküç gözü makulopatisi ileri evrede olduğu için ve geri dönüşümsüz hasarı gösterdiği için tarama testi olarak önerilmektedir [8,20].

Fundus otoflorosans (FAF) makular toksisiteyi göstermede kullanılabilen bir diğer testtir. FAF'ta hücre hasarına bağılı hipotoflorosans da retina pigment epitel hasarına bağılı hiperotoflorosans da görülebilir [21].

mfERG; retinal toksisitenin başlangıcında lokalize olarak depresyon gösterebilir ve bu önemlidir [13]. Ayrıca toksistenin devamında öküç gözü toksisitesinin dökümente edilmesinde de önemlidir [14]. mfERG uluslararası klinik görme elektrofizyolojisi grubunun belirlediği kriterlere uygun olmalı ve parafoveal alanlardaki sinyal düşüklüğünü gösterebilmelidir [22]. mfERG'nin parasantral alandaki fonksiyon kaybını göstermede görme alanı testinden daha sensitif olduğunu söyleyen yayınlar mevcuttur [20]. Aynı şekilde SD-OCT'nin (yüksek çözünürlüklü OKT) retinal tabakalardaki incelmeyi göstererek görme alanından daha erken teşhis koyabildiğini gösteren yayınlar da mevcuttur [23].

Amsler testi, renkli görme muayenesi, fluorescein anjiyografi, tam alan elektroretinogram ve elektrookulogram artık tavsiye edilen muayene araçları değildir [5]. Hiçbir biomikroskopik muayene bulgusu olmadan erken dönem toksisiteyi gösterebilen yeni ve objektif testler daha sık kullanılmaya başlanmıştır.

Hastalar retinal toksisite riskinden haberdar edilmeli ve erken dönem değişikliklerin tespiti ve görme kaybının önlenmesi için rutin kontrollerinin yapılması için bilinçli olmalıdırlar. Hastalar 3 aylık izlem aralıkları ile takip edilmelidir. Retinal toksistenin başladığından şüphe duyulduğu anda hasta, romatoloji doktoru ve of-

talmolog ilacı kesme konusunda ortak bir karar vermek zorundadır. mfERG'nin erken dönem toksisiteyi gösterme konusunda anahtar test olduğunu belirten bazı yayınlar mevcuttur [2,10,11,24].

mfERG'nin avantajı retina üzerindeki lokal alanlara iletiler göndererek lokalize düşüşleri gösterebilmesidir [5]. Klinisyen ayrıca mfERG'nin %30 oranında farklı cevaplar verebileceğini bilmeli ve karar verme aşamasında bu sapma payını düşünmesi gerekir [2,10,11,24].

Retinal toksisite insidansı %0 ile %4 arasında değişebilmektedir [14]. Mavrikakis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 526 hasta 15 yıl ve üzerinde takip edilmiş, hidroklorokin retinal toksisite insidansı %0.38 bulunmuştur [14].

Bu çalışmalarda mfERG, OKT, FAF ve bu testlerin farklı kombinasyonları takipte kullanılmıştır. Kesin bir takip aracı gösterilemediğinden bu testleri kombine şekilde kullanmanın sensitiviteyi artıracığı düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızdaki bulgular da daha önceki çalışmalardaki gibi OKT, FAF ve mfERG'nin referans test olarak seçilebileceğini göstermektedir [5,10-12,24].

FAF hem fotoreseptör ve retina pigment epitel tabakası stresine bağılı olarak hiperotoflorosans gösterebilmekte; hem de fotoreseptör kaybına bağılı olarak hipotoflorosans gösterebilmektedir. Buna karşın mfERG testinde bipolar hücreler, hücresel strese bağılı olarak elektrofizyolojik bozukluklar gösterir. Elektrofizyolojik testlerdeki bozukluklar OKT veya FAF da gösterilebilen anatomik bozukluklardan daha önce gözlemlenebilir [5].

FAF veya OKT de gösterilen parafoveal değişiklikler, görme alanındaki bozukluklar, fundus muayenesindeki pigment değişiklikleri ve mfERG'deki depresyon muhtemel hasarı gösterir ve geri dönüşümsüz olabilir [5].

Erken dönemde toksisite gelişmeden risk öngörüsünde bulunmak ise kolay değildir [5]. mfERG'deki değişiklikler bu öngörüde yardımcı olabilir. mfERG'deki yüksek oranlı anormal sonuçlar ise bu anormalliğin ilaca

bağlı toksisteden mi kaynaklanıp kaynaklanmadığı konusunda klinisyenin aklında şüphe oluşturur. Sonraki çalışmalarda retinal toksisiteye bağlı erken dönem değişikliklerin mfERG'de tam saha ERG'den daha güvenilir sonuçlar verdiğini göstermektedir [11,24]. mfERG'deki sonuçların daha yeni teknolojiler olan OKT ile karşılaştırılması ile tutarlı sonuçlar ortaya çıkmıştır [5,12,13,16,21].

AAO'nun son önerilerine göre takiplerde mfERG görme alanından önceliklidir. AAO'nun önerilerine göre yüksek risk gösteren hastalarda, görme şikayetleri gelişen hastalarda mfERG ilk tercih test olarak kullanılmaktadır [5]. Klinisyenler de bu sebeplerle erken teşhisde mfERG'yi öncelikli olarak tercih etmelidirler.

Obez hastalar özellikle kısa boylu ve vücut yağ oranı fazla olan hastalar, böbrek ve karaciğer rahatsızlığı olan hastalar, yüksek risk grubunda yer almaktadırlar. Ayrıca yaşlı hastalar, daha önce retinal bir hastalığı olduğu bilinen hastalar ve 5 yıl ve uzun süre ilaç kullanımı olan hastalar daha sık takip edilmelidirler. AAO'nun önerilerine göre mfERG hastalara her yıl çekilmelidir. Toksisiteden şüphelenildiği takdirde romatologlarının da katılımıyla tedavi düzenlenmesi düşünülmelidir.

SONUÇ

Çalışmamızdan aldığımız sonuçlara görede; RNFL, FAF, mfERG; hidroksiklorokinin neden olduğu retinal toksisitenin belirlenmesinde son derece önemli olup, erken dönemdeki retinal değişikliklerin saptanmasında diğer testler oranla daha sensitiftirler.

Bizim sonuçlarımızda göstermektedir ki, mfERG, RNFL ve FAF ile kıyaslanınca patolojiyi çok daha erken saptamaktadır ve daha sensitiftir. Tüm bu sonuçlara göre retinal değişimleri erken belirlemek için ilaç kullanımı süresince her 3 ayda bir bu testlerin yapılması önerilebilir.

KAYNAKLAR

- 1)Payne JF, Hubbard GB, Aaberg TM, Yan J. Clinical characteristics of hydroxychloroquine retinopathy. British Journal of Ophthalmology. 2011; 95: 245-50.
- 2)Lai TY, Chan W-M, Li H, Lai RY, Lam DS. Multifocal electroretinographic changes in patients receiving hydroxy-

chloroquine therapy. American journal of ophthalmology. 2005; 140: 794-807.

- 3)Kellner S, Weinitz S, Kellner U. Spectral domain optical coherence tomography detects early stages of chloroquine retinopathy similar to multifocal electroretinography, fundus autofluorescence and near-infrared autofluorescence. British Journal of Ophthalmology. 2009; 93: 1444-47.

- 4)Kellner U, Renner AB, Tillack H. Fundus autofluorescence and mfERG for early detection of retinal alterations in patients using chloroquine/hydroxychloroquine. Investigative ophthalmology & visual science. 2006; 47: 3531-38.

- 5)Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. Ophthalmology. 2011; 118: 415-22.

- 6)Rynes RI. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. British journal of rheumatology. 1997; 36: 799-805.

- 7)Tehrani R, Ostrowski RA, Hariman R, Jay WM. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. Seminars in ophthalmology. 2008; 23: 201-9.

- 8)Rodriguez-Padilla JA, Hedges TR, Monson B, et al. High-speed ultra-high-resolution optical coherence tomography findings in hydroxychloroquine retinopathy. Archives of ophthalmology. 2007; 125: 775-80.

- 9)Lai TY, Ngai JW, Chan WM, Lam DS. Visual field and multifocal electroretinography and their correlations in patients on hydroxychloroquine therapy. Documenta ophthalmologica. Advances in ophthalmology. 2006; 112: 177-87.

- 10)Maturi RK, Yu M, Weleber RG. Multifocal Electroretinographic Evaluation of Long-term Hydroxychloroquine Users. Archives of ophthalmology. 2004; 122: 973-81.

- 11)Lyons JS, Severns ML. Detection of early hydroxychloroquine retinal toxicity enhanced by ring ratio analysis of multifocal electroretinography. American journal of ophthalmology. 2007; 143: 801-09.

- 12)Lyons JS, Severns ML. Using multifocal ERG ring ratios to detect and follow Plaquenil retinal toxicity: a review. Documenta ophthalmologica. 2009; 118: 29-36.

- 13) Bernstein HN. Ophthalmologic considerations and testing in patients receiving long-term antimalarial therapy. The American journal of medicine. 1983; 75: 25-34.

- 14)Mavrikakis I, Sfrikakis PP, Mavrikakis E, et al. The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: a reappraisal. Ophthalmology. 2003;

110: 1321-26.

15) Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research*. 2010; 62: 775-84.

16) Easterbrook M. Monitoring patients on antimalarials: where are we now? *Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie*. 2012; 47: 465-70.

17) Rosenthal AR, Kolb H, Bergsma D, Huxsoll D, Hopkins JL. Chloroquine retinopathy in the rhesus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1978; 17: 1158-75.

18) Raines M, Bhargava S, Rosen E. The blood-retinal barrier in chloroquine retinopathy. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1989; 30: 1726-31.

19) Hart WM, Jr., Burde RM, Johnston GP, Drews RC. Static perimetry in chloroquine retinopathy. Perifoveal patterns of visual field depression. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*. 1984; 102: 377-80.

20) Marmor MF. Comparison of screening procedures in

hydroxychloroquine toxicity. *Archives of ophthalmology*. 2012; 130: 461-69.

21) Kellner S, Weinitz S, Kellner U. Spectral domain optical coherence tomography detects early stages of chloroquine retinopathy similar to multifocal electroretinography, fundus autofluorescence and near-infrared autofluorescence. *The British journal of ophthalmology*. 2009; 93: 1444-7.

22) Hood DC, Bach M, Brigell M, et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG)(2011 edition). *Documenta Ophthalmologica*. 2012; 124: 1-13.

23) 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. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 2009; 107: 28.

24) Chang WH, Katz BJ, Warner JE, Vitale AT, Creel D, Digre KB. A novel method for screening the multifocal electroretinogram in patients using hydroxychloroquine. *Retina*. 2008; 28: 1478-86.