



**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HİDROKSİKLOROKİN KULLANAN HASTALAR ve SAĞLIKLI
GÖNÜLLÜLERDE İKİ FARKLI ELEKTROT ile YAPILAN
MULTİFOKAL ELEKTRORETİNOGRAFI SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Mustafa SUBAŞI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**SAMSUN
HAZİRAN-2021**



**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HİDROKSİKLOROKİN KULLANAN HASTALAR ve SAĞLIKLI
GÖNÜLLÜLERDE İKİ FARKLI ELEKTROT ile YAPILAN
MULTİFOKAL ELEKTRORETİNOGRAFI SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Mustafa SUBAŞI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İnci GÜNGÖR**

**SAMSUN
HAZİRAN-2021**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, birikim ve klinik deneyimleri ile mesleki gelişimimde büyük emekleri bulunan, başta Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. İnci GÜNGÖR olmak üzere, Prof. Dr. Nurşen ARITÜRK, Prof. Dr. Yüksel SÜLLÜ, Prof. Dr. Hakkı BİRİNCİ, Doç. Dr. Ertuğrul CAN, Doç. Dr. Leyla NİYAZ ŞAHİN, Doç. Dr. Özlem EŞKİ YÜCEL, Dr. Öğr. Üyesi Hilal ESER ÖZTÜRK, Dr. Öğr. Üyesi Volkan YETER ve Dr. Öğr. Üyesi Nurullah KOÇAK'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte görev yaptığım asistan arkadaşlarıma, servis, poliklinik ve ameliyathanede görevli hemşirelerimize, başta ERG teknisyenimiz Özlem ERSÖZ olmak üzere teknisyenlerimize, sekreterlerimize, yardımcı sağlık personellerimize teşekkürlerimi sunarım.

Büyük bir emek ve özveri ile beni yetiştiren, tüm eğitim hayatım boyunca desteklerini her zaman hissettiğim anneme, babama ve kardeşime teşekkür ederim. Desteğini ve sevgisini her zaman hissettiğim sevgili eşim Tuğçe SUBAŞI'na ve hayat ışığım kızım Nilay'a tüm kalbimle sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla...

Dr. Mustafa SUBAŞI

Haziran 2021-SAMSUN

BEYAN

“Hidroksiklorokin kullanan hastalar ve sağlıklı gönüllülerde iki farklı elektrot ile yapılan multifokal elektoretinografi sonuçlarının değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdaki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, adı geçen ürünlerle hiçbir finansal ilintim olmadığını beyan ederim. Çalışma bütçesi PYO.TIP.1904.21.005 proje numaralı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi kapsamında desteklenmiştir.

Dr. Mustafa Subaşı

Haziran-2021

ÖZET

Amaç: Beş yıldan uzun süredir hidroklorokin kullanan hastalarda retinal toksisitenin iki farklı elektrot (JET ve H-K loop) kullanılarak multifokal elektoretinografi ile değerlendirilmesi; bu elektrotların sensitivite ve spesifitelerinin karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntem: Ekim 2020-Mart 2021 tarihleri arasında Kliniğimize ardışık başvuran çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan 10 hasta, 10 sağlıklı kontrol olmak üzere 20 katılımcının 20 gözü değerlendirildi. Tüm katılımcıların demografik verileri, hidroklorokin total kullanım süresi, günlük dozu kaydedildi. Katılımcıların vücut kitle indeksi ve yağsız vücut ağırlığı hesaplandı. Ayrıntılı oftalmolojik muayene, görme alanı, optik koherens tomografi, fundus otofloresans görüntüleme, son olarak iki farklı aktif elektrot (ilk olarak H-K loop ikinci olarak JET) kullanılarak multifokal elektoretinografi (mfERG) kaydı yapıldı.

Bulgular ve Tartışma: RMS(Root Mean Square-karelerin ortalamasının karekökü) ve N-1, P-1, N-2 dalgalarının amplitüdüleri her iki elektrot arasında ve hasta-kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı farklı sonuçlar elde edilmiştir. Hasta grubunda JET elektrotta tüm dalgalarda halka-1 etkilenirken; H-K loop elektrotta ise halka-2'nin etkilendiği görülmektedir. Bu, iki elektrot arasında uyumsuzluk gibi izlense de her iki elektrotun da kendi içerisinde bir tutarlılık sergilediği tespit edilmiştir. Etkilenen halkanın elektrotta göre değişimi nedeninin elektrotun lokalizasyonu ile ilgili olduğu düşünülmüştür. Cihazın normal değerlerine göre iki hastaya retinotoksisite tanı konulmuş olup; kendi kontrol grubumuza göre JET elektrotta altı hastada halka-1'de, H-K loop elektrotta beş hastada halka-2 ve 3'te anormal (%5 persentil altında kalan) değerler izlenmiştir.

Sonuç: Hidroklorokin retinotoksisitesi nadir ama sekel bırakıcıdır. Bu nedenle erken teşhisi önemlidir. Elektrofizyolojik testlerin uygulama ve standardizasyon zorluğuna karşın multifokal elektoretinografinin çok daha erken evrede retinopatiji saptadığı düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda kendi kontrol grubumuzun normallerine göre; aktif elektrot ölçümlerinde saptadığımız anormal değerlere sahip göz sayısı; cihazın normallerine göre daha fazla sayıdadır. Her iki elektrotun kendi içinde tutarlı değerlerinin olması, daha fazla sayıda kontrol grubu ile oluşturulacak normal değerler ile H-K loop elektrotun da mfERG'de kullanılabilceğini düşündürmektedir. Bu nedenle her laboratuvarın kullanılan elektrot tipi de göz önünde bulundurularak kendi normal verilerini oluşturması gerekmektedir. Hasta ve kontrol gruplarındaki katılımcı sayısı daha yüksek olan daha geniş çaplı çalışmalar ile konunun gelecekte araştırılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: elektoretinografi, elektrot, hidroklorokin, makulopati, retinopati

ABSTRACT

Purpose: Evaluation of retinal toxicity by multifocal electroretinography using two different electrodes (JET and H-K loop) in patients using hydroxychloroquine for more than 5 years; and comparison of the sensitivity and specificity of these electrodes.

Material and Method: Twenty eyes of 20 patients, consisting of 10 patients and 10 healthy controls, who consecutively applied to our clinic between October 2020 and March 2021, and met the inclusion criteria, were evaluated. Demographic data, daily dose and total duration of hydroxychloroquine use of all participants were recorded. The body mass index and lean bodyweight of the participants were calculated. Detailed ophthalmological examination, visual field, optical coherence tomography, fundus autofluorescence imaging, and multifocal electroretinography (mfERG) recording was performed using two different active electrodes (first H-K loop, secondly JET).

Results and Discussion: There was a significant association between the both electrodes (buraya p degeri koymak iyi olur) and between the patient-control groups (buraya da p degeri iyi olur) in the amplitudes of RMS (Root Mean Square) and N-1, P-1, N-2 waves. In the patient group, the ring-1 was affected in all waves in the JET electrode whereas in the H-K loop electrode, the ring-2 was found as affected. Although it seems as an incompatibility between the two electrodes, it was seen that both electrodes exhibit a consistency within their own. The reason for the variation of the affected ring according to the electrode was thought to be related to the localization of the electrode. According to the normal values of the device, two patients were diagnosed with retinotoxicity; abnormal values (below the 5% percentile) were observed in six patients in the JET electrode in ring-1, and in five patients in ring-2 and 3 in the H-K loop electrode, compared to the control group.

Conclusion: Since hydroxychloroquine retinotoxicity is a rare but has sequelae forming condition, early diagnosis is important. Despite the difficulties in the application and standardization of electrophysiological tests, multifocal electroretinography is thought to detect retinopathy at a much earlier stage. In this study, the number of eyes with abnormal values detected in active electrode measurements are more than the abnormal values of the device in our control group. Because the both electrodes have self-consistent values, it can be thought that the H-K loop electrode can also be used in mfERG with normal values that are formed with a larger number of control groups. For this reason, each laboratory should create its own normal data, taking into account the type of electrode used. Further studies with the higher number of participants are needed to evaluate the relationship between the electroretinography and the retinotoxicity.

Key words: electroretinography, electrode, hydroxychloroquine, maculopathy, retinopathy

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 Retina Anatomisi	3
2.1.1 Retina pigment epiteli (RPE).....	3
2.1.2 Fotoreseptör tabaka (rodlar ve konlar).....	4
2.2 Antimalaryal İlaçlar: Klorokin ve Hidroksiklorokin.....	4
2.3 Antimalaryal İlaçların Retinal Toksisitesinin Özellikleri	5
2.3.1 Retinotoksisitenin patofizyolojisi.....	5
2.3.2 Makülopati insidansı.....	6
2.3.3 Hidroksiklorokin retinopatisi için risk faktörleri	6
2.3.4 Semptomlar	6
2.3.5 Klinik bulgular ve evreler	6
2.4 Retinal Toksisitenin Tanısında Muayene ve Testler	7
2.4.1 Oftalmolojik muayene.....	7
2.4.2 Amsler grid testi.....	8
2.4.3 Renkli görme testleri.....	8
2.4.4 Görme alanı testi	8
2.4.5 Optik koherens tomografi (OCT).....	9
2.4.6 Fundus otoflöresans (FAF) ve fundus floressein anjiyografi (FFA)	9
2.4.7 Mikroperimetri (MP).....	11
2.4.8 Elektrofizyolojik testler ve multifokal elektroretinografi (mfERG)	11
2.5 Toksisitenin Tedavisi	15
3 GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1 Hasta Seçimi	16
3.1.1 Çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	16
3.1.2 Çalışma dışı bırakılma kriterleri	16
3.2 Değerlendirme Parametreleri	17

3.3	Görüntüleme Yöntemleri:	17
3.3.1	Görme alanı.....	17
3.3.2	Optik koherens tomografi, fundus otofloresans	18
3.3.3	Multifokal elektoretinografi.....	18
3.4	İstatistiksel Analiz.....	23
4	BULGULAR.....	24
4.1	Demografik Bulgular	24
4.2	Hastalıklar ve İlaç Dozu ile İlgili Bulgular	24
4.3	Oftalmolojik Muayene Bulguları	25
4.4	Makula Optik Koherens Tomografi Bulguları.....	25
4.5	Görme Alanı Bulguları.....	25
4.6	Multifokal ERG ile Elde Edilen Sonuçların Karşılaştırılması	25
4.6.1	Hasta-kontrol grupları arasında JET elektrot verilerinin karşılaştırılması	26
4.6.2	Hasta-kontrol grupları arasında H-K loop elektrot verilerinin karşılaştırılması 31	
4.6.3	Kontrol grubunda JET ve H-K loop elektrot verilerinin karşılaştırılması.....	36
4.6.4	Hasta grubunda H-K loop ve JET elektrot verilerinin karşılaştırılması.....	41
4.6.5	Kontrol grubundan elde edilen kısıtlı normotif verilerimize göre hasta bazında verilerin karşılaştırılması.....	46
OLGU-1	54
OLGU-2	58
5	TARTIŞMA	61
6	SONUÇLAR	69
7	KAYNAKLAR	71

KISALTMALAR VE SİMGELER

AAO: Amerikan Oftalmoloji Akademisi

EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

ERG: Elektoretinografi

FAF: Fundus Otoflöresans

GA: Görme Alanı

FFA: Fundus Flöresein Anjiografi

HCQ: Hidroksiklorokin

ISCEV: International Society for Clinical Electrophysiology of Vision

IS/OS: İç segment/Dış segment

K: Klorokin

mfERG: Multifokal elektoretinografi

MP: Mikroperimetri

OCT: Optik Koherens Tomografi

RMS: Root Mean Square-Karelerin ortalamasının karekökü

RPE: Retina Pigment Epiteli

SD: Standart sapma

SMK: Santral makula kalınlığı

nV: nanovolt

µV: mikrovolt

ms: milisaniye

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2-1. Klorokin ve Hidroksiklorokin molekül yapısı (15).....	4
Şekil 2-2. Renkli Görme Alanı Testi –Kontrol grubundan 3 numaralı hastanın tetkik sonucu	9
Şekil 2-3. Kontrol grubundan 3 numaralı hastanın sağ gözünün FAF görüntüsü.....	10
Şekil 2-4. ERG’ de oluşan dalga paternleri (48).....	11
Şekil 2-5. Multifokal ERG' de 61 ve 103 adet hegzagondan oluşan uyaranlar (49)...	12
Şekil 2-6. mfERG’ de oluşan dalgalar (56).....	13
Şekil 2-7. Kontrol grubundan 3 numaralı katılımcının JET elektrotla kaydedilmiş mfERG sonuçları.....	14
Şekil 2-8. Elektrot tipleri: 1- Gold-foil; 2- DTL; 3-Burian Allen; 4-JET; 5-Cilt; 6-C-glide. (61).....	15
Şekil 3-1. Kliniğimizdeki Elektrofizyoloji laboratuvarı	18
Şekil 3-2. Kliniğimizdeki Elektroretinografi cihazı.....	18
Şekil 3-3. Elektrotların konumu-Aktif elektrot: H-K loop elektrot	20
Şekil 3-4. Elektrotların konumu-Aktif elektrot: JET elektrot	20
Şekil 3-5. Multifokal ERG'de halka analizi lokalizasyonları.....	22
Şekil 4-1. ERG cihazındaki renklendirme skalası.....	46

TABLolar DİZİNİ

Tablo 4-1. Gruplar arası yaş istatistiği	24
Tablo 4-2. Gruplar arası vücut kitle indeksi istatistiği.....	24
Tablo 4-3. Gruplar arası refraksiyon kusuru istatistiği	25
Tablo 4-4. Gruplar arası santral makula kalınlığı istatistiği.....	25
Tablo 4-5. RMS Değerleri İçin Hasta-Kontrol grupları arasında JET elektrot verilerinin karşılaştırılması	26
Tablo 4-6. N-1 Dalga Değerleri İçin Hasta-Kontrol grupları arasında JET elektrot verilerinin karşılaştırılması	27
Tablo 4-7. P-1 Dalga Değerleri İçin Hasta-Kontrol grupları arasında JET elektrot verilerinin karşılaştırılması	28
Tablo 4-8. N-2 Dalga Değerleri İçin Hasta-Kontrol grupları arasında JET elektrot verilerinin karşılaştırılması	29
Tablo 4-9. P1/N1 Amplitüd Oranı İçin Hasta-Kontrol grupları arasında JET elektrot verilerinin karşılaştırılması	30
Tablo 4-10. RMS Değerleri İçin Hasta-Kontrol grupları arasında H-K loop elektrot verilerinin karşılaştırılması	31
Tablo 4-11. N-1 Dalga Değerleri İçin Hasta-Kontrol grupları arasında H-K loop elektrot verilerinin karşılaştırılması	32
Tablo 4-12. P-1 Dalga Değerleri İçin Hasta-Kontrol grupları arasında H-K loop elektrot verilerinin karşılaştırılması	33
Tablo 4-13. N-2 Dalga Değerleri İçin Hasta-Kontrol grupları arasında H-K loop elektrot verilerinin karşılaştırılması	34
Tablo 4-14. P1/N1 Amplitüd Oranı İçin Hasta-Kontrol grupları arasında H-K loop elektrot verilerinin karşılaştırılması	35
Tablo 4-15. Kontrol grubunda H-K loop ve JET elektrot ile elde edilen RMS değerlerinin istatistiksel karşılaştırması	36
Tablo 4-16. Kontrol grubunda H-K loop ve JET elektrot ile elde edilen N1 dalga değerlerinin istatistiksel karşılaştırması	37
Tablo 4-17. Kontrol grubunda H-K loop ve JET elektrot ile elde edilen P1 dalga değerlerinin istatistiksel karşılaştırması	38

Tablo 4-18.Kontrol grubunda H-K loop ve JET elektrot ile elde edilen N2 dalga değerlerinin istatistiksel karşılaştırması	39
Tablo 4-19. Kontrol grubunda H-K loop ve JET elektrot ile elde edilen P1/N1 dalga amplitüd oranının istatistiksel karşılaştırması	40
Tablo 4-20.Hasta grubunda H-K loop ve JET elektrot ile elde edilen RMS değerlerinin istatistiksel karşılaştırması	41
Tablo 4-21.Hasta grubunda H-K loop ve JET elektrot ile elde edilen N-1 dalga değerlerinin istatistiksel karşılaştırması	42
Tablo 4-22.Hasta grubunda H-K loop ve JET elektrot ile elde edilen P-1 dalga değerlerinin istatistiksel karşılaştırması	43
Tablo 4-23. Hasta grubunda H-K loop ve JET elektrot ile elde edilen N-2 dalga değerlerinin istatistiksel karşılaştırması	44
Tablo 4-24.Hasta grubunda H-K loop ve JET elektrot ile elde edilen P1/N1 dalga amplitüd oranının istatistiksel karşılaştırması	45
Tablo 4-25. RMS değerleri için kısıtlı normotif verilerle hasta bazında değerlendirme	47
Tablo 4-26.N-1 dalga değerleri için kısıtlı normotif verilerle hasta bazında değerlendirme.....	48
Tablo 4-27. P-1 dalga değerleri için kısıtlı normotif verilerle hasta bazında değerlendirme.....	49
Tablo 4-28. N-2 dalga değerleri için kısıtlı normotif verilerle hasta bazında değerlendirme.....	50
Tablo 4-29. P-1/N-1 dalga amplitüd oranı için kısıtlı normotif verilerle hasta bazında değerlendirme.....	51
Tablo 4-30. Cihaz ve kendi normal verilerimize göre Halka 1-2-3'te anormal değerler izlenen hastalar.....	53

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Klorokin (K) ve hidroklorokin (HCQ), antimalaryal, zayıf anti-inflamatuar ve immünmodülatör ajanlar olup diğer immünmodülatör ilaçlara göre daha az yan etkiye sebep olduklarından ve daha iyi tolere edilebildiklerinden romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu ve diğer otoimmün hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (1).

Klorokin ve HCQ melanotropik özellikleri nedeni ile silier cisim, iris ve retina pigment epitelinde (RPE) birikirler. Bu ilaçların çeşitli sistemik yan etkilerine ek olarak en ciddi yan etkilerinden biri toksik retinopatidir (2).

Klorokine bağlı retinal toksisite ilk olarak 1959 yılında, HCQ içinse 1967 yılında rapor edilmiştir (3, 4). Klorokin ve HCQ'nun tedavi dozu ve toksik olan dozları farklı olmasına rağmen benzer retinopati tablosu oluşturmaktadırlar (5). Retinal toksisite patofizyolojisini araştırmak için hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarda patolojik değişikliklerin ilk olarak retina ganglion hücrelerinde meydana geldiği gösterilmiştir (6). Klinik çalışmalarda ise RPE hücrelerinde lizozomal fonksiyonların bozulması sonucu lipofuksinin RPE'de biriktiği ve bunun da toksik hasara neden olduğu belirtilmiştir (7, 8).

Retinal toksisite bazen herhangi bir semptomu neden olmazken bazen de santral veya parasantral skotomlar, görme keskinliğinde azalma, niktalopi, fotofobi, fotopsiye neden olabilir (9, 10). Fundusta erken bulgular maküler alanda granüler pigmentasyon oluşumu ve fovea refleksi kaybıdır. Zamanla yuvarlak bir depigmentasyon bandının pigmentasyon halkasını çevrelenmesiyle "Bull's eye" (öküz gözü) görünümü oluşur. İlaç kullanımının devamıyla pigment değişiklikleri yaygınlaşır ve perifer de dahil olmak üzere pigment değişiklikleri görülebilir. Klinik olarak fark edilebilir evrelerden itibaren tespit edilen bulgular kalıcıdır hatta ilaç kesildikten sonra dahi ilerleme gözlenebilir. Bundan dolayı tedavi sonlandırıldığında da oftalmolojik bulgular stabilize olana kadar hasta takibi sürdürülmelidir (9).

Amerikan Oftalmoloji Akademisi(AAO)'nin 2016 yılında hazırladığı raporda eğer hasta risk grubunda ise yıllık takip, risk grubunda değilse ilaca başladıktan beş yıl sonrasında yıllık takip önerilmektedir (5).

Hidroksiklorokin kullanımına bağlı retinal toksisitenin erken tespit edilmesinde Amsler kartı, renkli görme muayenesi ve santral görme alanı (GA) rutin taramalarda uygulanan yöntemlerdir. Ayrıca bu hastaların takibinde optik koherens tomografi (OCT), fundus otoflöresans (FAF), multifokal elektretografi (mfERG), mikroperimetri (MP) sıkça kullanılmaktadır (11).

Biz de çalışmamızda düzenli olarak 5 yıldan uzun süredir, günlük en az 200 mg HCQ kullanan hastalara ayrıntılı göz muayenesi, OCT, FAF, renkli 30-2 görme alanı testi uygulayıp sonrasında ilk olarak H-K loop elektrot ardından JET elektrot aktif elektrot olacak şekilde mfERG testi uyguladık. Aynı işlemlerin tamamını demografik verileri hasta grubuyla benzer sağlıklı gönüllülere de uyguladık. Her iki elektrot ile hasta ve kontrol grubu arasındaki mfERG sonuçlarını ve kontrol grubunda iki elektrot ile yapılan mfERG sonuçlarını birbiri ile karşılaştırdık. Böylece iki farklı elektrot ile yapılan mfERG testlerinde, kendi kontrol grubumuza göre hasta sayılarını belirlemeyi aynı zamanda kontrol grubunda iki elektrot sonuçlarının karşılaştırılması ile konfor ve maliyet açısından tercih edilen H-K loop elektrotun, kendi normal değerlerimiz oluşturularak mfERG’de güvenle kullanılıp kullanılamayacağını araştırmayı amaçladık.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Retina Anatomisi

Retina; RPE ve sensoriyel retinadan oluşur (12).

Histolojik olarak retina 10 tabakaya ayrılmaktadır:

1. İç limitan membran
2. Sinir lifi tabakası
3. Ganglion hücre tabakası
4. İç pleksiform tabaka
5. İç nükleer tabaka
6. Dış pleksiform tabaka
7. Dış nükleer tabaka
8. Dış limitan membran
9. Fotreseptör tabaka (rodlar ve konlar)
10. Retina pigment epitel tabakası

2.1.1 Retina pigment epiteli (RPE)

Sensoriyel retina ile koroid tabakası arasında bulunan melanin pigmenti içeren epitelyal tabakadır. Nöro-ektoderm kökenli, tek katlı, kuboidal hücrelerden oluşmaktadır. Her bir RPE hücresinin apikal bölgedeki villöz çıkıntıları fotoreseptörlerin dış kısmını sararak dış kan retina bariyerini oluşturur. Makula bölgesindeki RPE hücreleri 10-14 µm çapında, uzun ince yapıda olup periferde göre daha fazla melanozom içerirler. Periferde doğru gittikçe RPE hücreleri düzleşir, pigment içeriği azalır ve hücre çapı 60 µm'nin üzerine çıkar (12, 13).

RPE'nin rejenerasyon kapasitesi düşüktür. Retina fonksiyonu için şu önemli görevleri vardır:

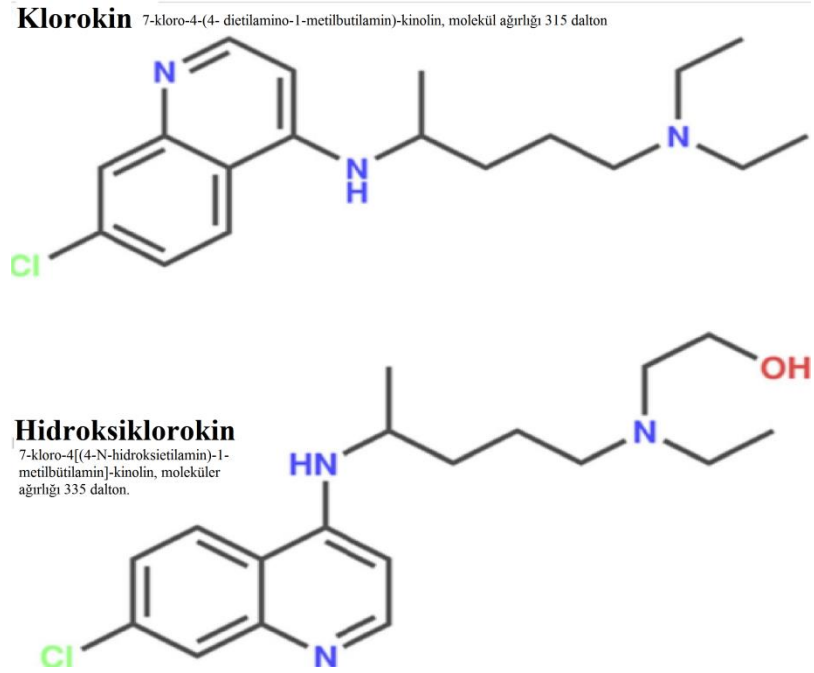
- Oksijen difüzyonu
- Işığı absorbe etmek
- Subretinal aralıktan sıvı transportu
- Dış kan-retina bariyerinin oluşturulması
- Fotreseptörler için A vitamini depolanması
- Fotreseptör dış segmentlerin pigmentle örtülmesi ve fagositozu (13)

2.1.2 Fotoreseptör tabaka (rodlar ve konlar)

Göze yönlendirilen görüntüyü nöral sinyallere çevirerek görme olayını başlatan hücrelerdir. Retinada koni ve rod olmak üzere iki tip fotoreseptör hücresi vardır. Rodlar alaca-karanlıkta, koniler aydınlıkta görme işlevi görürler. Foveolada sadece koniler vardır. Rod hücreleri foveoladan 0,5 mm uzaklıkta görülmeye başlar; foveoladan 5-6 mm uzaklıkta ise en yoğun bulunurlar. Konilerin sayısında merkezden periferde doğru hızlı bir düşüş gözlenir. Koniler ışıktaki renk ayırımı, aydınlıkta görme ve keskin görmeden sorumludur (14).

2.2 Antimalaryal İlaçlar: Klorokin ve Hidroksiklorokin

Klorokin ve hidroksiklorokin 4-aminokinolin türevidir (1). Hidroksiklorokin, K'nin yan zincirinin ucuna tek bir hidroksil grubu eklenmiş formudur. Klorokin ve HCQ'nun moleküler yapısı görülmektedir (Şekil 2-1).



Şekil 2-1. Klorokin ve Hidroksiklorokin molekül yapısı (15)

Klorokin ve HCQ'nun SARS-CoV-2'nin viral replikasyonunu inhibe ettiği yönünde umut verici klinik sonuçlar gösterilmiştir (16). Virüsler replikasyon için endozom, lizozom ve golgi kompleksinde asidik pH'a ihtiyaç duyar. Klorokin ve HCQ,

lizozomlarda ve diğer hücre içi organellerde ortamın pH'ını yükselten aminokinolinlerin birikimiyle anti-viral etki ve pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini azaltarak anti-inflamatuar etki sağlamaktadır (17, 18).

Hidroksil grubu sayesinde HCQ, kan-retina bariyerinden klorokine göre daha az miktarda geçerek retinal toksisiteye daha az neden olmaktadır. Bu özelliği sayesinde HCQ, günümüzde tercih edilen antimalaryal ilaç haline gelmiştir (19).

Hidroksiklorokin karaciğerde yıkılır ve %70'i idrarla metabolize olmadan atılır. Yan etkileri: ciltte döküntü, baş ağrısı, dispeptik yakınmalardır. Oftalmolojik açıdan en ciddi seyreden, görme kaybıyla sonuçlanan ve tedavisi olmayan yan etkisi retinopattır (20). Ayrıca oküler dokulardan kornea tutulumunda kornea vertisilata; silier cisim tutulumunda akomodasyon bozukluğu oluşturarak bulanık görme; lens tutulumunda arka kapsül opasiteleri oluşumu izlenmektedir (21, 22).

Obezitesi olanlarda HCQ retinopati riskinin arttığı izlenmiştir (23, 24). Bunun nedeni antimalaryal ilaçların yağ dokusunda birikmemesidir. Bazı yazarlar doz hesaplanmasında yağsız vücut ağırlığı kullanılmasını gerektiğini savunmaktadır (25, 26).

2.3 Antimalaryal İlaçların Retinal Toksisitesinin Özellikleri

2.3.1 Retinotoksisitenin patofizyolojisi

Hayvan deneylerinde elde edilen ilk bulgular klorokine bağlı toksik etkinin ganglion hücre tabasında olduğu yönündedir (6).

RPE'de fotoreseptör dış segmentlerinden dökülen muhtemel lipid bazlı materyallerin tam olarak lizozomal sindirime uğramamış hali olan lipofuksin granülleri fagosite edilmektedir; bu granüller yaşla birlikte de artmaktadır (27). Hücrelerde lipofuksin miktarının artması, sitoplazmayı daraltarak metabolik aktiviteyi bozmakta ve apoptozise neden olmaktadır. Antimalaryal ilaçlara bağlı retinal toksisitenin etiolojisinde, RPE hücre hasarı ve buna sekonder gelişen fotoreseptör kaybının etkili olduğu gösterilmiştir. Klinik çalışmalar, HCQ'nun melanotropik bir ilaç olması sebebiyle RPE hücrelerinde birikerek bu hücrelerde lizozomal fonksiyonların bozulmasına neden olduğunu, lipofuksinin fagosite edilemediğini ve RPE hücrelerinde biriktiğini ve dış kan-retina bariyerinin bozulduğunu göstermektedir (7, 28).

Shroyer ve ark. yaptığı genetik bazlı çalışmada hidrosiklorokin toksisitesi gelişen hastalarda, ABCR (ABCA4) gen mutasyonunu kontrol grubuna göre daha yüksek sıklıkta saptamış, genetik faktörlerin HCQ toksisitesinde önemli risk oluşturabileceğini bildirmiştir (29).

2.3.2 Makülopati insidansı

Klorokin için makülopati insidansı %7,4 olarak bildirilmiştir (30). Ancak HCQ makulopatisi insidansı halen tartışmalı olmakla birlikte yaklaşık %1 olduğu kabul görmektedir (31).

2.3.3 Hidrosiklorokin retinopatisi için risk faktörleri

- Özellikle 65 yıl üzeri olmak üzere yaş
- Tedavi süresinin uzun olması (5 yıl üzeri)
- Kullanılan dozun 400 mg/gün üzerinde olması
- Kümülatif ilaç dozunun 1000 g'dan fazla olması
- Karaciğer veya böbrek hastalığı var olması
- Obezite
- Ek retinal patoloji bulunmasıdır (32-34).

2.3.4 Semptomlar

Genel olarak parasantral veya santral skotomlarla ilişkilidir. Diğer semptomlar ise; görme keskinliğinde azalma, fotofobi, fotopsi, gece körlüğü, bulanık görme ve kontrast duyarlılıkta azalmadır. Bazen makülopati varlığına rağmen asemptomatik de olabilir (4).

2.3.5 Klinik bulgular ve evreler

Premakulopati: Hastanın görme keskinliği normaldir. Tespit edildiğinde geri dönüşümlü olabilen evredir. Görme alanında parasantral 4° ve 9° arasındaki bölgede yerleşmiş kırmızı hedefe karşı oluşan skotomla karakterizedir. Tespiti için en duyarlı testler Hardy-Rand-İshihara testi ve Adams Desaturasyon-15 testidir (35).

Erken Makulopati: Görme keskinliğinin 6/9-6/12'ye kadar düştüğü; retina muayenesinde pigmentini kaybetmiş RPE atrofisi ile sarılmış merkezi foveolar pigment adacağı görünümü ile kendini gösteren (belli belirsiz bir öküç gözü/hedef

tahtası görünümü) evredir. RPE'deki pencere defektine bağlı olarak floresein anjiografide bulgu vermektedir. İlaç kesilmesine rağmen ilerleme izlenebilir (35).

Orta Dereceli Makulopati: Görme keskinliğinin 6/8-6/24 olduğu ve bariz olarak makulada öküz gözü (Bull's eye) manzarasının izlendiği evredir (35).

Ciddi makulopati: Görme keskinliğinin 6/18-6/24 olduğu ve makulayı çevreleyen yaygın RPE atrofisi görünümü ile karakterizedir (35).

Son evre makulopati: Görme keskinliğinde belirgin azalma, retina muayenesinde koroid tabakasındaki kan damarlarının dahi izlendiği RPE atrofisi mevcuttur. Periferik retinada pigment kümeleri izlenebilir (35).

2.4 Retinal Toksisitenin Tanısında Muayene ve Testler

Retinal toksisitenin erkenden tespiti önemlidir. Ancak halen toksisite gelişmeden saptayabilecek altın standart test mevcut değildir. Takipte önerilen yöntemler:

- Oftalmolojik Muayene
- Amsler grid testi
- Renkli görme testleri
- Santral görme alanı testi
- Optik Koherens Tomografi (OCT)
- Mikroperimetri (MP)
- Kontrast duyarlılığı değerlendirilmesi
- Fundus otoflöresans (FAF) ve multimodal görüntüleme
- Fundus flöresein anjiografi (FFA) ve fundus fotoğrafları
- Elektrofizyolojik testler ve multifokal elektroretinografi (mfERG) (5)

2.4.1 Oftalmolojik muayene

Düzeltilmiş görme keskinliği ölçümü, ön segment muayenesi, göz içi basınç ölçümü ve özellikle makula olmak üzere perifer ve damarsal yapıları da içeren fundus muayenesi yapılmalıdır. Fakat erken retinal değişimler fark edilemeyebilir özelliktedir. Geri dönüşümsüz hasar öncesinde muayene bulgusu tespit

edilemeyebilir. Avrupa kökenlilerde hasarın ilk bulguları parafoveal bölgede izlenirken Asya kökenlilerde periferik ekstra-makuler bölgelerde izlenebilir (36, 37).

2.4.2 Amsler grid testi

Bu testteki bozulmalar HCQ makulopatisinde geç dönemde ortaya çıktığından günümüzde önceliğini kaybetmiştir (5). Avantajı hızlı, kolay, ucuz, tekrarlanabilir olması ve hastanın kendi kendine uygulayabilmesidir (30).

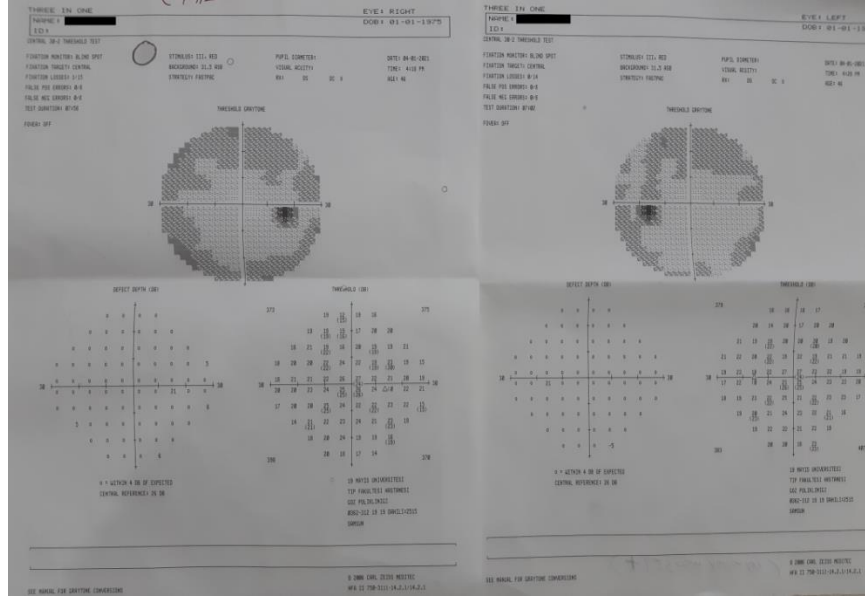
2.4.3 Renkli görme testleri

İshihara renkli görme testi erken retinopatide daha çok skotom tanınmasında kullanılır (22). İleri evre makulopatilerde mavi-sarı tritan aksı kırmızı-yeşilden daha çok etkilenir. Bu nedenle Farnsworth Panel D- 15 testi faydalı olabilir (25). Ancak AAO'nun 2016'da yayınladığı kılavuzda renkli görmenin test edilmesinin sensitif veya spesifik olmaması nedeniyle tarama testi olarak önerilmemektedir (5).

2.4.4 Görme alanı testi

Muayenede saptanabilecek değişimlerden önce paramaküler fonksiyon kaybı görüldüğü için, görme alanı (GA) testi toksisitenin saptanmasında oldukça önemlidir. Ancak görme alanı testi ile erken toksisite tespiti zor olabilir. Başlıca takip yöntemi olarak 10-2 beyaz statik görme alanı önerilmektedir. 10-2 GA maküla sınırları içinde yüksek çözünürlüğe sahiptir ve Avrupa kökenli hastalar için yeterli olmakla birlikte Asya kökenli hastalarda daha geniş alanda çözünürlük sağlayan 24-2 veya 30-2 protokolleri kullanılabilir (5).

Görme alanında başlangıç bulgusu olarak erken dönemde genel depresyon ve zayıf depresyon noktaları izlense de karakteristik lezyon parasantral skotomdur. En sık inferotemporal skotom dikkat çekmektedir (38). Santral ya da parasantral skotom izlendiğinde test tekrarı önerilir. Tekrar edilen testte de aynı skotom görülürse Amerikan Oftalmoloji Akademisi (AAO)'nin önerdiği objektif testlere (OCT, FAF, MP, Elektrofizyolojik testler-mfERG) başvurulmalıdır (5).



Şekil 2-2. Renkli Görme Alanı Testi – Kontrol grubundan 3 numaralı hastanın tetkik sonucu

2.4.5 Optik koherens tomografi (OCT)

OCT, retinanın mikro yapısındaki dokulardan yansıyan ışığın gecikme zamanını ve şiddetini hesaplayarak yüksek çözünürlükte retinal kesit görüntüleri sunan görüntüleme yöntemidir (39). Super luminesent diod laser cihazından yönlendirilen ~800 nm dalga boyundaki ışık, ışın ayırıcı olan yarısaydam bir aynadan geçmektedir. Işın demeti bu yarısaydam aynada ikiye ayrılıp yarısı dedektöre mesafesi bilinen ve bu mesafenin değiştirilebildiği referans aynasına, diğer yarısı da göze gönderilmektedir. Göze gönderilen ışık, geçtiği doku katmanlarının yapısına bağlı olarak farklı şiddet ve gecikme zamanıyla dalgalara ayrılarak geriye döner. Referans aynasına yönelen ışık ise bilinen bir mesafeden bilinen bir gecikme zamanıyla tek dalga olarak dedektöre ulaşır. Gözden yansıyan farklı şiddet ve gecikme zamanı olan ışık sinyali; referans aynasından gelen referans ışık sinyali ile interferometrede birleştirilir (40).

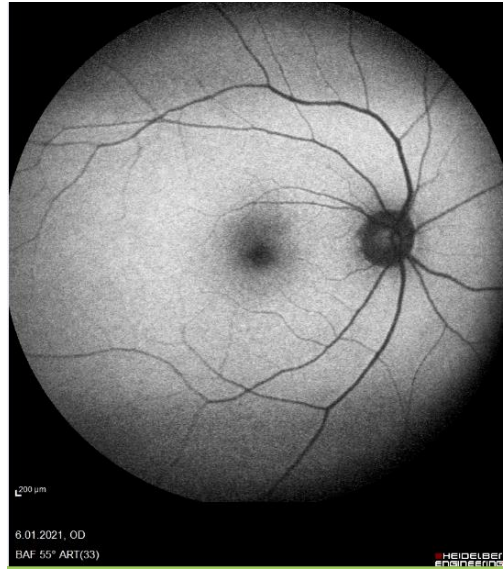
Hidroksiklorokin retinal toksisitesi olan hastalarda OCT’de parafoveal maküler kalınlıkta incelme ve öncelikle parafoveal kon dış segment çizgisinde sonrasında iç segment-dış segment (IS/OS) bandında bozulma saptanmıştır (41-43).

2.4.6 Fundus otoflöresans (FAF) ve fundus floresin anjiyografi (FFA)

Floresans, bazı moleküllerin belirli bir dalga boyundaki ışıkla uyarılması sonucunda daha uzun dalga boyunda ışık yayması olarak tanımlanır. Sodyum floresin ve

indosiyanin yeşili oftalmolojide kullanılan floresans boyalardır. Otofloresans ise boya maddesi olmaksızın retinanın belirli dalga boyu ışıkla uyarılmasıyla gözdeki yapılardan floresan ışık yayılımıdır. Gözde otofloresans özellikteki moleküller florofor olarak isimlendirilirler (44, 45). Fundus floresein anjiyografi (FFA)'ye göre avantajları, daha hızlı sonuç vermesi ve boya enjeksiyonu gerektirmemesidir. Fundus otofloresansta RPE metabolik aktivitesini değerlendirmek için konfokal laser oftalmoskop kullanılır (44).

Hidroksiklorokin makulopatisinde erken evrede perifoveal halka şeklinde artmış otofloresans; orta dereceli makulopati evresinde perifoveal benekli şekilde hipootofloresans; ciddi makulopatide RPE atrofisine bağlı perifoveal geniş hipootofloresans alan ve son evrede ise arka kutupta benekli hipootofloresans ve bunun etrafını çevreleyip arkadlara uzanan hipootofloresans beneklenme FAF bulgularıdır (46).



Şekil 2-3. Kontrol grubundan 3 numaralı hastanın sağ gözünün FAF görüntüsü

Hidroksiklorokin makulopatisinin FFA bulguları; skotom oluşumu, görmenin azalması gibi semptomatik aşamadan sonra görülebildiğinden erken retinopatinin tespitinde FFA yararlı değildir. Ancak GA testini uygulamakta zorlanan hastalarda ve diğer makulopati nedenlerinin dışlanmasında yararlı olabilmektedir (30).

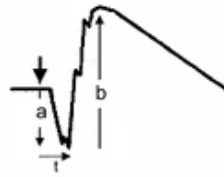
2.4.7 Mikroperimetri (MP)

Aynı anda fonksiyonel olarak görme alanı testi yapabilen ve morfolojik olarak fundus görüntüsü alabilen bu sayede retinanın istenilen noktasındaki doku hassasiyetini ölçebilen bir görme alanı tekniğidir. Mikroperimetri, K ve HCQ'nun neden olduğu maküler duyarlılıkta azalmayı erkenden saptanmada kullanılan araçtır. Retina duyarlılığını gösteren mikroperimetri indeksleri, bu ilaçları alan hastalarda daha düşüktür (47).

2.4.8 Elektrofizyolojik testler ve multifokal elektrotretinografi (mfERG)

Tam alan elektrotretinografi (ERG) yeterli yoğunluktaki spesifik ışık uyarısıyla retinanın bir bütün olarak fonksiyonunu elektriksel olarak değerlendiren standart bir testtir (48). Multifokal elektrotretinografi (mfERG) ise lokal olarak retinal işlevlerin analiz edildiği, elektriksel aktivitenin topografik olarak gösterimini sağlayan bir tür ERG tekniğidir (49). Multifokal elektrotretinografi, Erich Sutter ve ark. tarafından geliştirilmiştir (50). Elektrotretinografide kayıt altına alınan elektriksel potansiyeller, ekstraselüler aralıkta sodyum ve potasyum gibi iyonların hücreler arasında hareketi ile meydana gelmektedir. Tam alan ERG, fotoreseptörlerce oluşturulan ilk negatif a dalgası, ardından bipolar ve müller hücrelerince oluşturulan pozitif b dalgası, RPE hücrelerince oluşturulan pozitif c dalgası ile karakterizedir. Ayrıca b dalgasının çıkan kolu üzerindeki çok sayıdaki küçük dalgacıklar, ossilatuar potansiyeller olarak adlandırılmaktadır ve amakrin hücre kaynaklıdır. Dalganın amplitüdü, dalganın tepe noktasına ulaştığı elektriksel büyüklüktür birimi mikrovolt (μV)'tur. a dalgası amplitüdü izoelektrik hatla, tepe noktası arası iken; b dalgası amplitüdü a ve b dalgası tepe noktaları arasının ölçümü ile bulunur. Dalgaların latans süresi ise uyarı başlangıç anından, dalga amplitüdünün pik yaptığı zamana kadar geçen süredir, birimi milisaniye (ms)'dir (51).

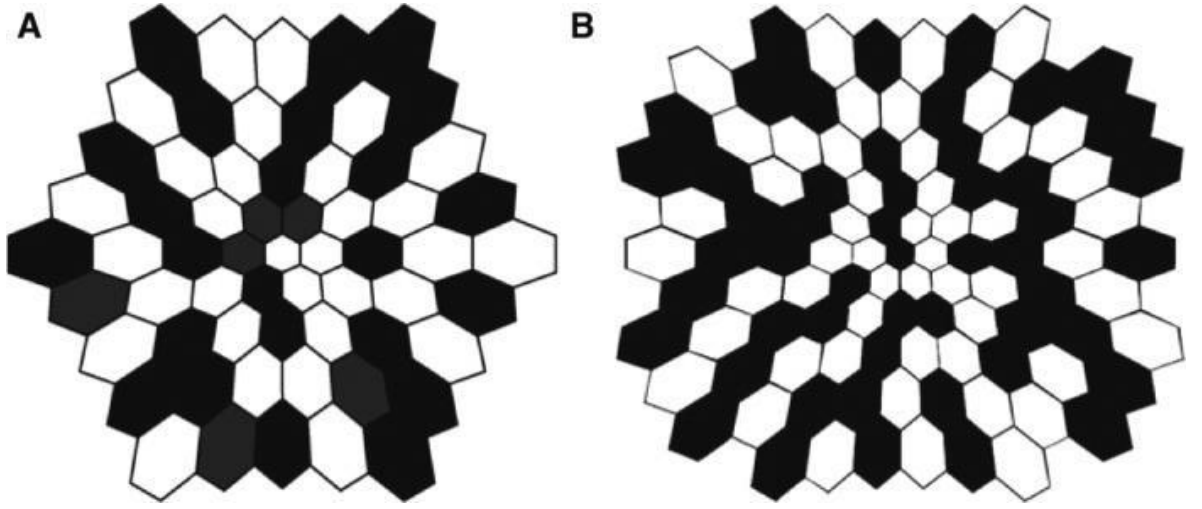
Karanlık adapte 3,0 ERG
(Kombine rod-kon cevabı)



Şekil 2-4. ERG' de oluşan dalga paternleri (48)

Standart mfERG birincil olarak iç nükleer tabaka dahil olmak üzere iç retinaya verilen hasarı tanımlamak için kullanılır. Retinadan alınan elektriksel yanıtlar, tam alan ERG kaydındaki gibi bir kontakt lens kornea elektrodu ile kaydedilmektedir ancak uyarının niteliği ve analiz şekli farklıdır. Bu farklılıklar sayesinde mfERG ile topografik elektriksel harita oluşturulur (49).

1, 7, 19, 37, 61, 103, 241 adet sıralı matris halinde oluşturulan altıgen uyarılarla retina aydınlatılarak mfERG kayıtları yapılmaktadır. Uyarın öğelerin sayısını artırmak veya kayıt süresini azaltmak, yanıtların sinyal-gürültü oranını azaltacaktır (49).

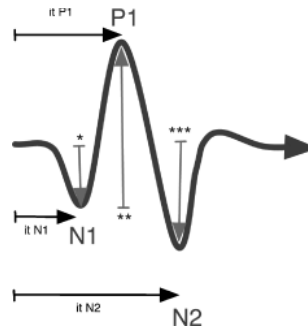


Şekil 2-5. Multifokal ERG' de 61 ve 103 adet hegzagondan oluşan uyarılar (49)

Uyarılan retinal bölgeler, eşit olarak amplitüd cevabı oluşturmak için merkezden periferine doğru büyüyecek şekilde ölçeklendirilmiştir (52). Monitördeki desenin her değişiminde tüm altıgenlerin yarısı aydınlık, yarısı karanlık olmaktadır. Bu desen değişimi düzensiz gibi görünse de her altıgen için yalancı-rastgele-randomize sırayla olmaktadır. Her altıgen elemanın luminansı ikili m-sekans sistemine göre bağımsız olarak değişmektedir. Ekranın luminansı ortalama 50-100 cd/m² olmalıdır. Kayıt edilen veriler birinci sıralı kernel ve ikinci sıralı kernel sistemi ile analiz edilmektedir. Beyaz altıgen gösterilmesi ile alınan tüm kayıtlar toplanıp, siyah altıgen ile alınan tüm kayıtların çıkarılması sonrası birinci sıralı kernel analizi elde edilmektedir. İkinci sıralı kernel analizi ise ardışık flaşlara adaptasyonun mfERG yanıtlarını nasıl etkilediğini gösterir. Uyarın olmadan bir flaş verilmesiyle alınan

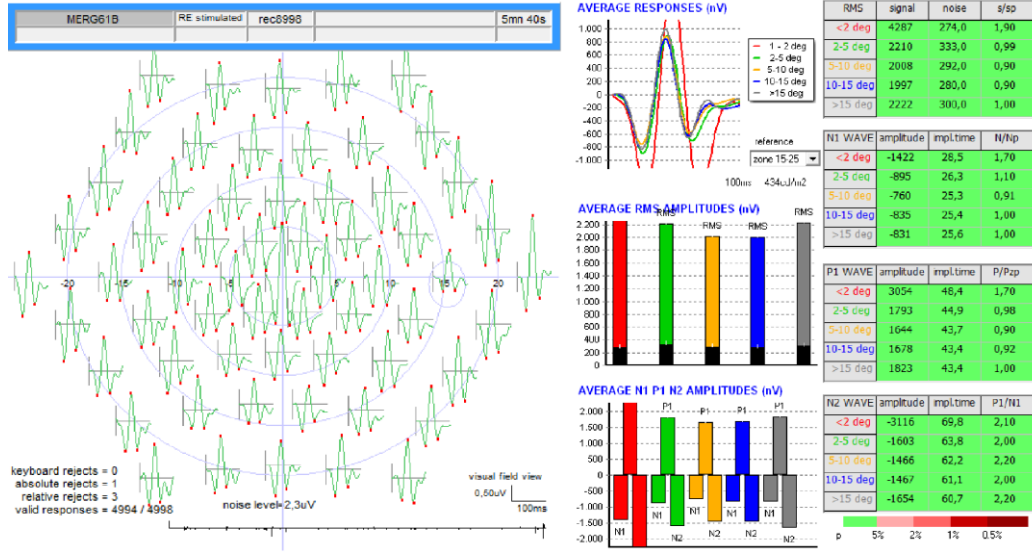
kayıt R1 yanıtıdır. Hemen öncesinde bir flaş uyarı verildikten sonra tekrar flaş uyarım ile R2 yanıtı elde edilir. R1 dalgalarının ortalamasının R2 dalgalarının ortalamasının arasındaki fark ikinci sıralı kernel analizini oluşturmaktadır (53, 54). Multifokal ERG yanıtları, yani elde edilen nihai dalgalar, retinanın lokal bölgelerinden elde edilen doğrudan elektriksel potansiyeller olmayıp birer matematiksel çıkarımdır. Ayrıca mfERG’de lokal olarak izlenen dalga biçimi, önceki ve sonraki uyarılardan ve diğer komşu lokal retina alanlarına saçılan ışığa verilen tepkilerden de etkilenebilir (49). Multifokal ERG yanıtının büyük kısmı on ve off bipolar hücrelerden, küçük bir kısmı ise koni fotoreseptörlerinden kaynaklanmaktadır (55).

Multifokal ERG’de oluşan tipik dalga formu sırasıyla N1, P1 ve N2’den oluşmaktadır. N1’in tam alan ERG’nin fotopik a dalgası ile; P1 ve N2’ nin tam alan ERG’nin fotopik b dalgası ve osilatuar potansiyelleri benzer olduğu düşünülmektedir (49).



Şekil 2-6.mfERG’ de oluşan dalgalar (56)

Multifokal ERG’de retina hasarını değerlendirmek için üç-boyutlu grafik haritalarını kullanmanın dezavantajları vardır. Bu dezavantajlardan birincisi; dalga biçimleri hakkındaki bilgiler görülemez. Bu nedenle, büyük ancak dalga paterni anormal veya gecikmiş tepkiler normal üç-boyutlu grafikler oluşturabilir. İkincisi, üç-boyutlu grafiklerde merkezi bir tepe, bazı kayıtlarda herhangi bir retina sinyali olmaksızın görülebilir. Son olarak, belirli bir kayıta üç-boyutlu grafiğin görünümü, yerel genliğin nasıl ölçüldüğüne bağlıdır. Bu nedenlerden dolayı, 3 boyutlu grafikler, izleme dizisi eşzamanlı olarak görüntülenmeden kullanılmamalıdır (49). Çalışmamızda mfERG değerlendirmelerimizde mfERG dalgalarının sayısal analizlerinin gösteren tablolar esas alındı.



Şekil 2-7. Kontrol grubundan 3 numaralı katılımcının JET elektrotla kaydedilmiş mfERG sonucu

ISCEV(International Society for Clinical Electrophysiology of Vision), tüm elektrofizyolojik testlerde olduğu gibi, mfERG’de de her laboratuvarın kendi normal verilerini oluşturması gerektiğini bildirmiştir (48).

Multifokal ERG’nin antimalaryal ilaç toksisitesinin erken dönemde tespitinde uygun bir yöntem olduğu ve retina hasarı gelişmeden önce, retina fonksiyon değişimlerini gösteren çok duyarlı bir yöntem olduğu bildirilmiştir (57, 58). Klorokin ve HCQ retinal toksisitesinde mfERG’de karakteristik olarak parafoveal P1 dalga amplitüdünde azalma, N1 ve P1 dalga implisit zamanında gecikme görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur (59, 60).

2.4.8.1 ERG kayıtlarında kullanılan elektrotlar

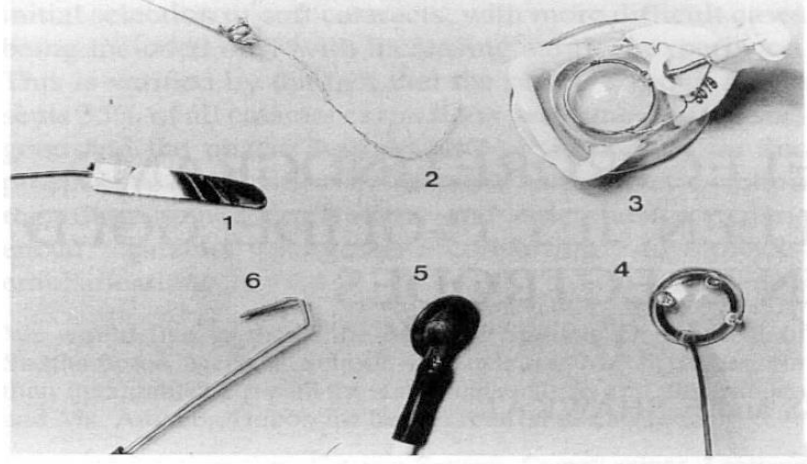
2.4.8.2 Kontakt kornea elektrotlar

Daha yüksek amplitüd ve daha az artefakt sayesinde kaliteli cevap kayıtları yaparlar. Burian Allen, JET elektrot bu tip elektrotlara örnektir.

2.4.8.3 Korneal olmayan elektrotlar

Kontakt kornea elektrotlarına göre daha düşük amplitüd ve daha fazla artefakt nedeniyle nispeten düşük kalitede cevap kayıtları yaparlar. H-K loop, DTL(Dawson-

Trick-Litskow), altın folyo, cilt elektrotu kontakt lens yapısında olmayan elektrotlardır (61).



Şekil 2-8.Elektrot tipleri: 1- Gold-foil; 2- DTL; 3-Burian Allen; 4-JET; 5-Cilt; 6-C-glide. (61)

2.5 Toksisitenin Tedavisi

Antimalaryal ilaç toksisitesi tanısı konulduğunda tedavi, ilacın kesilmesidir (25). İlaç kesilmesi kararını sistemik otoimmün hastalığı takip eden dermatolog veya romatolog ile oftalmolog birlikte vermelidir (20, 32). Çünkü HCQ'nun aniden kesilmesi altta yatan otoimmün hastalığın alevlenmesine neden olabilir. Antimalaryal ilaçların vücuttan yavaş temizlenmesinden dolayı ilacın retinal toksisitesinin sonlanması 3-6 ay daha devam edebilir. İlaç kullanımı sonlandırıldıktan 3 ay sonra tekrar oftalmolojik muayene yapılmalı ve izlenen bulgular stabilize olana kadar yıllık muayeneye devam edilmelidir (25, 32).

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Ekim 2020-Mart 2021 tarihleri arasında, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniğinde gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan kliniğe ardışık başvuran 10 hasta, 10 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 20 katılımcının 20 gözü prospektif olarak değerlendirildi. Katılımcıların sadece sağ gözleri çalışmaya alındı. Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı (Karar no: OMÜ KAEEK 2020/378). Çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklendi (Proje no: PYO.TIP.1904.21.005). Çalışma süresince Helsinki bildirgesi ilkelerine bağlı kalındı. Hastalara, işlem öncesi çalışma hakkında bilgi verilerek onayları alındı, aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

3.1 Hasta Seçimi

3.1.1 Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 1-Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniği'ne oftalmolojik muayene için başvuran, en az 200 mg/gün dozda ve 5 yıldan uzun süredir HCQ kullanan ve çalışmaya katılmayı kabul eden katılımcılar.
- 2-Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniği'ne oftalmolojik muayene için başvuran, çalışmaya alınan hasta grubu ile benzer yaş aralığında olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden sağlıklı katılımcılar.
- 3-Tüm katılımcılar için en iyi düzeltilmiş görme keskinliklerinin Snellen Eşeline göre 1,0 olması.

3.1.2 Çalışma dışı bırakılma kriterleri

- 1-Oftalmolojik muayenede tespit edilmiş herhangi bir ön segment, retina ve optik sinir patolojisi saptanması.
- 2-Geçirilmiş herhangi bir oküler cerrahi ve travma öyküsü olması.
- 3-Geçirilmiş veya tespit edilmiş herhangi bir santral sinir sistemi patolojisi olması.
- 4-Teshis edilmiş ya da geçirilmiş retinal toksisite yapabilecek kronik ilaç kullanımı gerektiren ek sistemik hastalık bulunuşu.
- 5-İki dioptriden yüksek herhangi bir refraksiyon kusuru olması.

3.2 Değerlendirme Parametreleri

Tüm katılımcıların yaş, cinsiyet, altta yatan sistemik hastalık, HCQ total kullanım süresi, günlük doz, kümülatif doz hikayesi kaydedildi. Katılımcıların boy ve kilo ölçümü yapılarak vücut ağırlığı (kg) / boy uzunluğunun karesi (m²) oranı ile vücut kitle indeksi ve yağsız vücut ağırlığı hesaplandı.

Katılımcılarımızın tamamının kadınlardan oluştuğu göz önüne alınarak yağsız vücut ağırlığı şu formüle göre hesaplanmıştır (62):

$$\text{Yağsız Vücut Ağırlığı} = (1.07 \times \text{Ağırlık (kg)}) - 148 (\text{Ağırlık}^2 / (100 \times \text{Boy}^2(\text{m}^2)))$$

Oftalmolojik muayenede Snellen Eşeline göre en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK), otorefraktometre değerleri, göz içi basınç ölçümü, ön segment muayenesi yapıldı. 30-2 renkli GA (kırmızı stimulus) çekildi. Katılımcıların her iki gözü tropikamid %1 (% 1 TROPAMİD, 5 ml damla, Bilim İlaç) ile dilate edilerek fundoskopik muayene yapıldı. Sırasıyla OCT, FAF ve multi-modal görüntüleme uygulandı. Son olarak, katılımcı 15 dk normal oda aydınlatmasında bekletildi, ardından %0,5'lik proparakain HCl oftalmik solüsyon (ALCAINE %0.5 Steril Oftalmik Solüsyon, 15 ml, Alcon) damlatılarak topikal anestezi sağlanıp iki farklı aktif elektrot (ilk olarak H-K loop elektrot ikinci olarak JET elektrot) kullanılarak mfERG kaydı yapıldı.

3.3 Görüntüleme Yöntemleri:

3.3.1 Görme alanı

Katılımcıların yakın refraksiyon düzeltmeleri yapılarak Humphrey bilgisayarlı görme alanı (Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, CA, 2006) cihazı kullanılarak 31,5 asb beyaz zemin üzerine kırmızı stimulus III ve Central 30-2 Threshold test uygulandı.

Fiksasyon kaybı %20, yanlış pozitif ve negatif cevap oranı %33 üzerinde olanların testi tekrarlandı. Tüm hastalarda santral referans değerleri incelendi. Yapılan görme alanı bulgularına göre 2 grupta değerlendirildi. Bunlar:

0: Normal

1: On derecelik herhangi bir santral görme alanı bölgesinde sensitivite düşüklüğü ve skotom

3.3.2 Optik koherens tomografi, fundus otofloresans

Optik koherans tomografi cihazı (Heidelberg Engineering GmH; Heidelberg, Germany) ile katılımcıların makula OCT görüntülerinden retinal katmanların düzenliliği ve santral makula kalınlıkları (SMK) değerlendirildi.

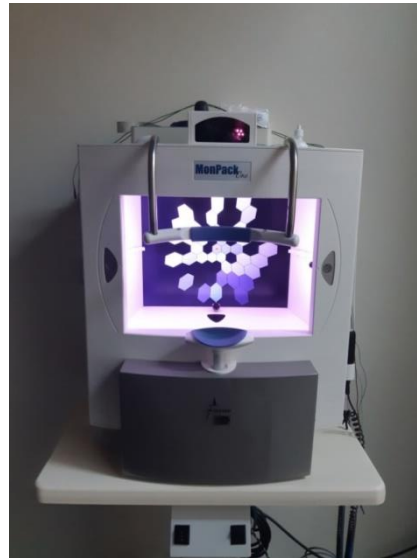
Fundus otofloresans ve multi-modal görüntülemeleri değerlendirilerek herhangi bir patoloji varlığı araştırıldı.

3.3.3 Multifokal elektoretinografi

Multifokal ERG kayıtları Metrovision MonPack One (Vision Monitor Mon2014 D-4 rue des planates-France) cihazı ile yapıldı.



Şekil 3-1. Kliniğimizdeki Elektrofizyoloji laboratuvarı



Şekil 3-2. Kliniğimizdeki Elektoretinografi cihazı

Multifokal ERG kaydında ana parametreler, stimülasyon alanlarının boyutu ve şeklidir. Bir alanda uyarılan fotoreseptör sayısı ne kadar düşükse, güvenilir bir yanıtın kaydedilmesi o kadar uzun sürer. Fotoreseptör yoğunluğunun yüksek olduğu lokalizasyonda yani santralde daha küçük boyutlarda prosedürlerin kullanılması genellikle arzu edilir.

Multifokal ERG kaydına hazırlık aşamasında

-Tropikamid %1 damlatıldıktan 30 dk sonra hasta Elektrofizyoloji Laboratuvarına alındı.

-Hastalar 15 dk normal oda aydınlatmasında bekletildi.

-Her iki göze topikal anestezi sağlanması için birer damla proparakain HCl % 0,5 (ALCAINE %0.5 Steril Oftalmik Solüsyon, 15 ml, Alcon)damlatıldı.

-Sol göz, fiksasyonun korunması ve göz kapağı hareketlerini azaltmak için kapatıldı.

-Sağ göze elektrotlar yerleştirildi.

- Aktif elektrot: Katılımcının sağ gözüne yerleştirildi. Birinci kayıta H-K loop elektrot ile ikinci kayıta JET elektrot kullanıldı. Her hasta için tek bir JET elektrot kullanılırken; her 5 hasta için tek bir H-K loop elektrot kullanıldı. İki mfERG çekimi arasında hasta 15 dk normal oda aydınlatmasında istirahatte bekletildi.

- Referans elektrot: Lateral kantusun yaklaşık 1 cm lateraline yerleştirildi. Büyük boy tek kullanımlık cilt elektrotu kullanıldı.

- Nötral elektrot: Katılımcının alınına yerleştirildi. Büyük boy tek kullanımlık cilt elektrotu kullanıldı.

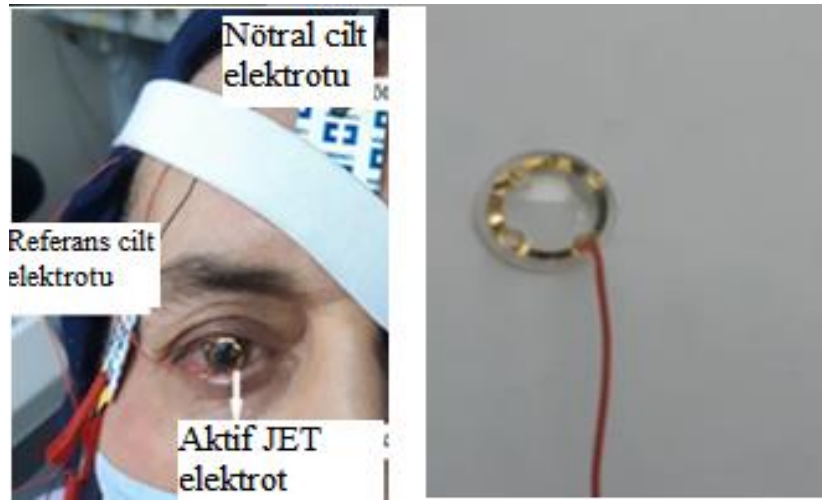
-Yakın görme için katılımcıya uygun refraktif düzeltme yapıldı.

-Katılımcının başını cihazın çene ve alın desteklerine sabitlemesi istendi ve göz hizası cihazdaki işaretleme noktasına hizalandı. Rahat bir pozisyon sağlandıktan sonra hastanın çekim boyunca cihaz ekranında santraldeki kırmızı renkte olan fiksasyon noktasına bakması, gözünü olabildiğince kırpmaması ve gözlerini hareket ettirmemesi belirtilerek mfERG kayıtlamasına başlandı.

-Test süresince gürültü seviyesinin 5 μ V üzerinde olmamasına dikkat edildi. Göz izleyici monitörden hastanın fiksasyonu kontrol edildi.



Şekil 3-3. Elektrotların konumu-Aktif elektrot: H-K loop elektrot



Şekil 3-4. Elektrotların konumu-Aktif elektrot: JET elektrot

-Kayıt sonunda testin kalitesini değerlendirmek için gürültü seviyesinin $5 \mu\text{V}$ 'tan düşük olmasına ve fiksasyonun santralde olduğu, santralde oluşan dalganın pik yapıp yapmadığına dikkat edildi. Çekim kalitesi yeterli bulunan kayıtları olan katılımcılar çalışmaya dahil edildi.

Tüm mfERG kayıtları aynı teknisyen tarafından gerçekleştirildi. Çalışmaya katılmadan önce, katılımcılara yapılacak işlemler hakkında bilgi verildi. Hastanın pozisyonunun rahat olmasına dikkat edildi. Kayıt sırasında uyumsuzluklar ve

özellikle JET elektrotun göz kapağı hareketiyle gözden ayrılması olduğunda hemen müdahale edildi. Kayıt esnasında gözün görüntüsü optoelektronik stimulatöre entegre edilmiş görüntü sensörü tarafından kaydedildi.

3.3.3.1 Uyarımın teknik özellikleri

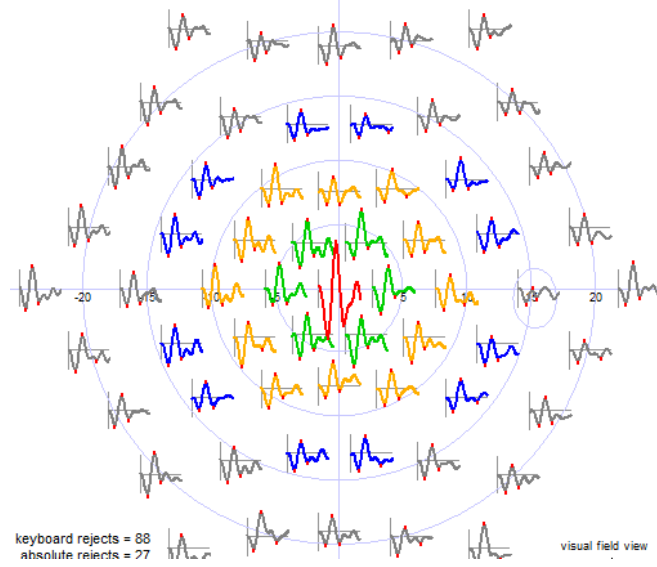
(Bu bilgiler, METROVISION - 4 rue des Platanes 59840 PERENCHIES FRANCE USER'S MANUEL MULTİFOCAL VEP AND ERG REHBERİNDEN edinilmiştir.) ISCEV standartlarına göre düzenlenmiştir. Uyarılar yüksek çözünürlüklü LED (ışık yayan diyot) arka ışıklı LCD (sıvı kristal ekran) panelden verilmektedir. Görüntüleme mesafesi, yatayda ± 30 derece dikeyde ± 24 dereceye karşılık gelen 33 cm olarak ayarlanmıştır. 1024x768 piksel çözünürlük, varsayılan izleme mesafesinde 3,6 ark dakikaya karşılık gelir. Varsayılan stimülasyon parametreleri, 33 ms'lik stimülasyon sunumuyla 15 Hz'lik bir stimülasyon frekansıdır. Her bir stimülasyonun ardından 33 ms'lik bir siyah görüntü gelir. Uyarımların varsayılan parlaklığı 430 cd/m² olarak ayarlanmıştır. Standart stimülasyon, rodların yanıtını en aza indirmek ve konilerin yanıtını en üst düzeye çıkarmak için tasarlanmıştır. Uyarın matrisi, 75 Hz görüntü karesi frekansında çalışan renkli bir monitörde görüntülenen 61 adet ölçeklendirilmiş altıgen oluşmaktadır. Her bir hegzagonal eleman, birbirlerinden bağımsız olarak siyah (< 5 cd/m²) ve beyaz (430 cd/m²) ikili sıralı m-sekans kullanılarak değiştirilir.

Multifokal ERG'nin kaydedilmesi için, bir sabitleme hedefi olarak monitörün merkezinde bir kırmızı kare kullanıldı ve test boyunca katılımcının bu noktadan gözünü ayırmaması gerektiği belirtildi. Multifokal ERG testinde toplam 61 retinal alandan gelen dalgaların ortalamasından elde edilen RMS (root mean square-karelerin ortalamasının karekökü)-sinyal, RMS-gürültü, N1, P1, N2 dalga komponentlerinin amplitüd ve implisit zamanı birinci kernel analizine göre kaydedildi. Ölçümlerin halkasal analizini cihaz otomatik olarak gerçekleştirdi, program, aşağıdaki 5 alanın yukarıda belirtilen parametrelerde ortalama yanıtını hesapladı (Şekil 3-5'te izlenmektedir):

- ❖ < 2 derece-fovea (halka 1) - kırmızı
- ❖ 2-5 derece (halka 2) - yeşil
- ❖ 5-10 derece (halka 3) - sarı

- ❖ 10-15 derece (halka 4) - mavi
- ❖ > 15 derece (halka 5) - gri

Halka 1 foveayı (yaklaşık olarak merkezi 1500 μm), halka 2 parafoveyayı (2500 μm), halka 3 perifoveayı (5500 μm) ve halkalar 4 ve 5 makulanın dış kısmını temsil eder.



Şekil 3-5. Multifokal ERG'de halka analizi lokalizasyonları

3.3.3.2 Multifokal ERG kaydı süresi ve uyaran sayısı

Test süresi her bir aktif elektrot için yaklaşık 5 dakika idi ve her bir mfERG kaydı için toplam 5004 uyaran verildi.

3.3.3.3 Multifokal ERG kayıtlarında karşılaştırılan parametreler

Tüm karşılaştırmalar her beş halka için ayrı ayrı kaydedilen RMS sinyal, RMS Gürültü ile N-1, P-1, N-2 dalga amplitüd ve implisit zamanları ile P1/N1 dalga amplitüd oranı (Toplamda 9 parametre) için yapıldı.

- 1- Hasta-kontrol grupları arasında JET elektrot verileri karşılaştırıldı.
- 2- Hasta-kontrol grupları arasında H-K loop elektrot verileri karşılaştırıldı.
- 3- JET ve H-K loop elektrot verileri kontrol grubunda karşılaştırıldı.
- 4- JET ve H-K loop elektrot verileri hasta grubunda karşılaştırıldı.
- 5- Kontrol grubunda JET ve H-K loop elektrotlar ile elde edilen değerlerden her iki elektrot için kısıtlı yaş aralığında kadın cinsiyet için normal değerler oluşturulup bu değerler üzerinden HCQ kullanan katılımcıların verileri incelendi.

3.4 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz İstatistik Paketi Sürüm 22 (IBM SPSS Statistics 22.0) paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak değişkenlerin ortalama ve standart sapmaları, ortanca, minimum ve maksimum değerleri, kesikli değişkenlerin sayı ve yüzdeleri hesaplandı. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ile değerlendirildi. Kesikli olmayan değişkenlerde bağımsız gruplarda normal dağılıma uyanlarda t testi, uymayanlara da Mann-Whitney U testi uygulandı. Gruplar içinde değişkenler arası ilişki tespitinde normal dağılıma uyanlarda Pearson, uymayanlar için Spearman testi uygulandı. Grafiklerin çizimi Windows 2010 işletim sistemi ve SSPS v. 22.0 paket programı ile yapıldı.

Gruplar için JET ve H-K loop elektrot arasındaki ilişkiye Sperman's korelasyon katsayısı ile bakıldı. İstatistiksel olarak anlamlı olanlar için korelasyon katsayısı;

- 0,00-0,30 arasında ise ilişki yok ya da zayıf
- 0,30-0,60 ise orta
- 0,60-0,75 ise kuvvetli
- 0,75-1 ise çok kuvvetli korelasyon olarak sınıflandırıldı.

Anlamlılık düzeyi bütün testler için $p < 0,05$ olarak alındı.

4 BULGULAR

4.1 Demografik Bulgular

Çalışmaya, Ekim 2020-Mart 2021 tarihleri arasında kliniğimize başvuran, herhangi bir otoimmün hastalık nedeniyle beş yıldan fazla süredir günde en az 200 mg dozda düzenli bir şekilde HCQ kullanım öyküsü mevcut olan, 10 kadın hastanın toplam 10 gözü ile benzer yaş aralığında sağlıklı 10 kadının 10 gözü (kontrol grubu olarak) dahil edildi. Katılımcıların tamamı kadınlardan oluşmaktaydı. Gruplar arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4-1).

Tablo 4-1. Gruplar arası yaş istatistiği

		Ortanca	Min	Max	p*
Yaş (yıl)	Hasta	50,50	41	60	0,732
	Kontrol	50,50	43	57	

*Mann-Whitney U testi

Gruplar arası vücut kitle indeksi istatistiği Tablo 4-2’de gösterilmiştir.

Tablo 4-2. Gruplar arası vücut kitle indeksi istatistiği

		Ortanca	Min	Max	p*
VKİ (kg/m ²)	Hasta	33,65	17,36	37,78	0,705
	Kontrol	30,78	18,37	39,39	

*Mann-Whitney U testi

4.2 Hastalıklar ve İlaç Dozu ile İlgili Bulgular

Hasta grubunda HCQ kullanımını gerektiren altta yatan sistemik hastalık tanıların 3’ü Sjögren hastalığı, 2’si romatoid artrit, 2’si seronegatif romatoid artrit, 2’si sistemik lupus eritematozus, 1’i ise kollajen bağ doku hastalığı idi.

Hastaların total ilaç kullanım süresi ortalama $9,2 \pm 1,93$ yıl; ortalama kümülatif doz $1322,70 \pm 303,24$ gram (g)’dı.

Hastaların günlük HCQ kullanım dozu için ortalama değeri $4,85 \pm 1,60$ mg/kg/gün idi. Yağsız vücut ağırlığı hesabı yapıldığında ortalama günlük ilaç dozu $8,91 \pm 1,20$ mg/kg/gün idi.

4.3 Oftalmolojik Muayene Bulguları

İki grubun tüm katılımcılarında en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri Snellen Eşeline göre 1,0 idi. Gruplar arası refraksiyon kusuru istatistiği Tablo 4-3'te gösterilmiştir.

Tablo 4-3. Gruplar arası refraksiyon kusuru istatistiği

	Ortanca	Min	Max	p*
Sferik				
Hasta	+0,25	-0,75	+2,00	,468
(diyoptri) Kontrol	+0,375	-1,50	+2,00	
Silindirik				
Hasta	-0,625	0	-1,00	,528
(diyoptri) Kontrol	-0,50	0	-1,50	

*Mann-Whitney U testi

4.4 Makula Optik Koherens Tomografi Bulguları

Santral makula kalınlıkları (SMK) için iki grup arasında anlamlı fark yoktu (Tablo4-4).

Tablo 4-4. Gruplar arası santral makula kalınlığı istatistiği

SMK(Santral makula kalınlığı-mikron)	Ortanca	Min	Max	p*
Hasta	264,00	247	288	0,940
Kontrol	264,50	245	287	

*Mann-Whitney U testi

4.5 Görme Alanı Bulguları

30-2 renkli görme alanında hasta ve kontrol grubundaki tüm katılımcıların santral 10 derecelik alan açığı. Toksikite saptadığımız hastalarda dahi görme alanında patoloji saptanmadı.

4.6 Multifokal ERG ile Elde Edilen Sonuçların Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubunun tamamında mfERG kayıtlarında gürültü miktarı $5\mu V$ 'tan düşük ve fiksasyonun santralde olduğunu gösteren pik değerinde dalga mevcuttu.

Hasta ve kontrol grubunun tamamında mfERG çekimi esnasında pupil çapı 6 mm'den büyüktü.

4.6.1 Hasta-kontrol grupları arasında JET elektrot verilerinin karşılaştırılması

Tablo 4-5. RMS Değerleri İçin Hasta-Kontrol grupları arasında JET elektrot verilerinin karşılaştırılması

RMS-Root Mean Square/ nV		Ortalama	SD	Ortanca	p*
R1-RMS-SINYAL	Hasta-JET e	2073,70	783,125	2168	,019
	Kontrol-JET e	3068,80	767,160	2971	
R2-RMS-SINYAL	Hasta-JET e	1494,90	357,884	1595	,165
	Kontrol-JET e	1729,20	219,365	1726	
R3-RMS-SINYAL	Hasta-JET e	1454,20	281,826	1465	,165
	Kontrol-JET e	1555,20	201,197	1460	
R4-RMS-SINYAL	Hasta-JET e	1563,90	262,788	1478	,853
	Kontrol-JET e	1550,90	253,516	1484	
R5-RMS-SINYAL	Hasta-JET e	1748,80	286,947	1680	,796
	Kontrol-JET e	1685,20	289,120	1656	
R1-RMS-GURULTU	Hasta-JET e	413,00	114,460	391	,004
	Kontrol-JET e	276,90	118,295	257	
R2-RMS-GURULTU	Hasta-JET e	369,40	67,378	369	,684
	Kontrol-JET e	341,70	107,934	341	
R3-RMS-GURULTU	Hasta-JET e	367,00	89,523	313	,165
	Kontrol-JET e	301,10	96,371	301	
R4-RMS-GURULTU	Hasta-JET e	359,00	65,789	332	,190
	Kontrol-JET e	317,00	98,199	303	
R5-RMS-GURULTU	Hasta-JET e	370,20	87,232	333	,105
	Kontrol-JET e	303,40	90,389	295	

R:Halkalar; e:Elektrot; *Mann Whitney U

JET elektrotla yapılan kayıtlarda hasta ve kontrol grubu RMS değerleri karşılaştırıldığında tüm halkalarda hasta grubunda kontrol grubuna göre RMS-Sinyal değeri daha düşük; RMS-gürültü değeri daha yüksek ölçülmüş ancak sadece halka-1'de istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (sırasıyla p=0,019 ve p=0,004).

Tablo 4-6. N-1 Dalga Değerleri İçin Hasta-Kontrol grupları arasında JET elektrot verilerinin karşılaştırılması

N1 dalgası AMP-nV IMPZ-ms		Ortalama	SD	Ortanca	p*
R1-N1-AMP	Hasta-JET e	673,90	386,943	788	,029
	Kontrol-JET e	1118,20	234,534	1001	
R2-N1-AMP	Hasta-JET e	581,10	178,082	577	,123
	Kontrol-JET e	665,70	124,833	618	
R3-N1-AMP	Hasta-JET e	567,90	131,324	565	,481
	Kontrol-JET e	597,70	96,566	559	
R4-N1-AMP	Hasta-JET e	584,60	118,181	556	,684
	Kontrol-JET e	585,70	105,392	544	
R5-N1-AMP	Hasta-JET e	608,80	117,159	589	1,000
	Kontrol-JET e	619,00	110,144	615	
R1-N1-IMPZ	Hasta-JET e	32,63	7,962	28,5	,123
	Kontrol-JET e	28,13	1,673	28,8	
R2-N1-IMPZ	Hasta-JET e	30,90	7,337	27,4	,481
	Kontrol-JET e	27,40	1,204	27,6	
R3-N1-IMPZ	Hasta-JET e	29,99	7,387	26,7	,393
	Kontrol-JET e	26,59	1,01	26,4	
R4-N1-IMPZ	Hasta-JET e	29,66	7,212	26,3	,353
	Kontrol-JET e	26,28	1,352	24,1	
R5-N1-IMPZ	Hasta-JET e	29,55	6,88	26,2	,280
	Kontrol-JET e	26,33	1,115	26	

R:Halkalar; e:Elektrot; AMP:Amplitüd; IMPZ: İmplitisit zamanı,*Mann Whitney U

JET elektrotla yapılan kayıtlarda hasta ve kontrol grubu N1 değerleri karşılaştırıldığında tüm halkalarda hasta grubunda kontrol grubuna göre N1-amplitüd değeri daha düşük; N1-implisit zamanı değeri daha yüksek ölçülmüş ancak sadece halka-1’de N-1 amplitüd değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (p=,029).

Tablo 4-7. P-1 Dalga Değerleri İçin Hasta-Kontrol grupları arasında JET elektrot verilerinin karşılaştırılması

P1 dalgası		Ortalama	SD	Ortanca	p*
AMP-nV					
IMPZ-ms					
R1-P1-AMP	Hasta-JET e	1505,00	542,187	1500	,029
	Kontrol-JET e	2152,40	492,869	1993	
R2-P1-AMP	Hasta-JET e	1145,20	362,366	1247	,218
	Kontrol-JET e	1348,80	194,053	1300	
R3-P1-AMP	Hasta-JET e	1129,50	263,564	1205	,393
	Kontrol-JET e	1236,80	175,16	1178	
R4-P1-AMP	Hasta-JET e	1216,20	184,855	1204	,631
	Kontrol-JET e	1235,90	204,633	1217	
R5-P1-AMP	Hasta-JET e	1347,00	212,906	1362	,853
	Kontrol-JET e	1355,10	233,533	1323	
R1-P1-IMPZ	Hasta-JET e	52,84	8,188	48,9	,912
	Kontrol-JET e	50,28	2,31	51,3	
R2-P1-IMPZ	Hasta-JET e	49,53	7,538	46,7	,481
	Kontrol-JET e	46,61	1,599	46,8	
R3-P1-IMPZ	Hasta-JET e	47,64	6,908	44,8	,939
	Kontrol-JET e	44,83	1,271	44,9	
R4-P1-IMPZ	Hasta-JET e	47,33	7,221	44,2	,579
	Kontrol-JET e	44,41	1,327	44,2	
R5-P1-IMPZ	Hasta-JET e	47,15	6,915	44,2	,684
	Kontrol-JET e	44,45	1,447	44,2	

R:Halkalar; e:Elektrot; AMP:Amplitüd; IMPZ: İmplitit zamanı,*Mann Whitney U

JET elektrotla yapılan kayıtlarda hasta ve kontrol grubu P1 değerleri karşılaştırıldığında tüm halkalarda hasta grubunda kontrol grubuna göre P1-amplitüd değeri daha düşük; P1-implisit zamanı değeri daha yüksek ölçülmüş ancak sadece halka-1’de P-1 amplitüd değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (p=,029).

Tablo 4-8. N-2 Dalga Değerleri İçin Hasta-Kontrol grupları arasında JET elektrot verilerinin karşılaştırılması

N2 dalgası AMP-nV IMPZ-ms		Ortalama	SD	Ortanca	p*
R1-N2-AMP	Hasta-JET e	1423,60	720,858	1593	,035
	Kontrol-JET e	2196,40	603,821	2136	
R2-N2-AMP	Hasta-JET e	984,22	326,07	1065	,182
	Kontrol-JET e	1173,20	188,413	1139	
R3-N2-AMP	Hasta-JET e	982,00	298,207	1018	,211
	Kontrol-JET e	1096,50	158,757	1049	
R4-N2-AMP	Hasta-JET e	1046,11	358,429	1061	,947
	Kontrol-JET e	1104,40	209,301	1062	
R5-N2-AMP	Hasta-JET e	1292,62	256,515	1232	,515
	Kontrol-JET e	1196,40	247,517	1159	
R1-N2-IMPZ	Hasta-JET e	71,78	5,523	70,5	,481
	Kontrol-JET e	71,98	2,081	71,9	
R2-N2-IMPZ	Hasta-JET e	65,62	5,484	64,7	,447
	Kontrol-JET e	65,83	2,556	65,4	
R3-N2-IMPZ	Hasta-JET e	63,31	5,032	62,2	,549
	Kontrol-JET e	63,03	1,567	62,8	
R4-N2-IMPZ	Hasta-JET e	62,82	4,472	61,6	,661
	Kontrol-JET e	62,43	1,613	62,3	
R5-N2-IMPZ	Hasta-JET e	61,13	1,443	61,3	,203
	Kontrol-JET e	62,20	1,991	62,2	

R:Halkalar; e:Elektrot; AMP:Amplitüd; IMPZ: İmplitisit zamanı,*Mann Whitney U

JET elektrotla yapılan kayıtlarda hasta ve kontrol grubu N2 değerleri karşılaştırıldığında halka 1-4' te halkalarda hasta grubunda kontrol grubuna göre N2-amplitüd değeri daha düşük ölçülmüş ancak sadece halka-1'de N-2 amplitüd değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (p=,035).

Tablo 4-9. P1/N1 Amplitüd Oranı İçin Hasta-Kontrol grupları arasında JET elektrot verilerinin karşılaştırılması

P1/N1 amplitüd oranı		Ortalama	SD	Ortanca	p*
R1-P1/N1	Hasta-JET e	2,66	1,266	2,15	,052
	Kontrol-JET e	1,93	0,258	1,95	
R2-P1/N1	Hasta-JET e	1,95	0,317	2,1	,796
	Kontrol-JET e	2,04	0,195	2	
R3-P1/N1	Hasta-JET e	2,00	0,29	1,95	,529
	Kontrol-JET e	2,09	0,191	2,1	
R4-P1/N1	Hasta-JET e	2,15	0,424	2,25	,393
	Kontrol-JET e	2,13	0,226	2,1	
R5-P1/N1	Hasta-JET e	2,27	0,476	2,4	,481
	Kontrol-JET e	2,19	0,228	2,2	

R:Halkalar; e:Elektrot; *Mann Whitney U

Hasta ve kontrol grubunda JET elektrotla yapılan kayıtlarda P1/N1 amplitüd oranı değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

4.6.2 Hasta-kontrol grupları arasında H-K loop elektrot verilerinin karşılaştırılması

Tablo 4-10. RMS Değerleri İçin Hasta-Kontrol grupları arasında H-K loop elektrot verilerinin karşılaştırılması

RMS(Root Mean Square) nV		Ortalama	SD	Ortanca	p*
R1-RMS-	Hasta-HK loop e	1178,10	258,295	1294	,315
SINYAL	Kontrol-HK loop e	1549,70	523,996	1297	
R2-RMS-	Hasta-HK loop e	720,70	58,04	715	,001
SINYAL	Kontrol-HK loop e	928,10	182,457	886	
R3-RMS-	Hasta-HK loop e	668,30	97,163	658	,075
SINYAL	Kontrol-HK loop e	768,00	135,55	749	
R4-RMS-	Hasta-HK loop e	723,00	106,091	710	,796
SINYAL	Kontrol-HK loop e	756,60	151,409	771	
R5-RMS-	Hasta-HK loop e	715,80	129,038	715	,315
SINYAL	Kontrol-HK loop e	780,10	110,903	756	
R1-RMS-	Hasta-HK loop e	397,90	143,228	399	,436
GURULTU	Kontrol-HK loop e	342,40	130,12	364	
R2-RMS-	Hasta-HK loop e	344,50	121,744	311	,684
GURULTU	Kontrol-HK loop e	347,00	56,229	356	
R3-RMS-	Hasta-HK loop e	345,70	110,605	345	,796
GURULTU	Kontrol-HK loop e	335,30	55,285	322	
R4-RMS-	Hasta-HK loop e	353,60	117,87	327	,796
GURULTU	Kontrol-HK loop e	363,80	83,186	381	
R5-RMS-	Hasta-HK loop e	354,00	101,81	342	,853
GURULTU	Kontrol-HK loop e	354,60	50,184	358	

R:Halkalar; e:Elektrot; *Mann Whitney U

H-K loop elektrotla yapılan kayıtlarda hasta ve kontrol grubu RMS değerleri karşılaştırıldığında tüm halkalarda hasta grubunda kontrol grubuna göre RMS-Sinyal değeri daha düşük ölçülmüş ancak sadece halka-2' de istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (p=0,001).

Tablo 4-11. N-1 Dalga Değerleri İçin Hasta-Kontrol grupları arasında H-K loop elektrot verilerinin karşılaştırılması

N1 dalgası AMP-nV IMPZ-ms		Ortalama	SD	Ortanca	p*
R1-N1-AMP	Hasta-HK loop e	556,10	266,837	513	,796
	Kontrol-HK loop e	608,80	347,847	597	
R2-N1-AMP	Hasta-HK loop e	249,10	48,963	259	,436
	Kontrol-HK loop e	295,10	98,025	274	
R3-N1-AMP	Hasta-HK loop e	201,20	45,813	209	,005
	Kontrol-HK loop e	284,50	88,551	259	
R4-N1-AMP	Hasta-HK loop e	218,90	73,637	196	,280
	Kontrol-HK loop e	245,70	55,029	237	
R5-N1-AMP	Hasta-HK loop e	232,70	30,188	235	,123
	Kontrol-HK loop e	273,80	67,571	254	
R1-N1-IMPZ	Hasta-HK loop e	27,35	3,315	26,5	,218
	Kontrol-HK loop e	28,65	1,947	28,5	
R2-N1-IMPZ	Hasta-HK loop e	26,36	2,633	26,6	,436
	Kontrol-HK loop e	27,43	1,396	27,3	
R3-N1-IMPZ	Hasta-HK loop e	25,69	1,714	25,7	,052
	Kontrol-HK loop e	27,00	1,23	27,3	
R4-N1-IMPZ	Hasta-HK loop e	25,25	1,461	25,3	,218
	Kontrol-HK loop e	26,26	1,705	25,8	
R5-N1-IMPZ	Hasta-HK loop e	25,48	1,41	25,6	,165
	Kontrol-HK loop e	26,39	1,323	26,3	

R:Halkalar; e:Elektrot; AMP:Amplitüd; IMPZ: İmplitisit zamanı,*Mann Whitney U

H-K loop elektrotla yapılan kayıtlarda hasta ve kontrol grubu N1 değerleri karşılaştırıldığında tüm halkalarda hasta grubunda kontrol grubuna göre N1-amplitüd değeri daha düşük; N1-implisit zamanı değeri daha yüksek ölçülmüş ancak sadece halka-3' te N-1 amplitüd değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (p=,005).

Tablo 4-12. P-1 Dalga Değerleri İçin Hasta-Kontrol grupları arasında H-K loop elektrot verilerinin karşılaştırılması

P1 dalgası AMP-nV IMPZ-ms		Ortalama	SD	Ortanca	p*
R1-P1-AMP	Hasta-HK loop e	889,10	270,896	893	,190
	Kontrol-HK loop e	1108,0	366,473	1044	
R2-P1-AMP	Hasta-HK loop e	500,50	68,352	513	,019
	Kontrol-HK loop e	628,30	127,34	623	
R3-P1-AMP	Hasta-HK loop e	425,70	91,793	429	,009
	Kontrol-HK loop e	564,30	140,025	541	
R4-P1-AMP	Hasta-HK loop e	460,00	85,246	459	,353
	Kontrol-HK loop e	524,90	134,744	527	
R5-P1-AMP	Hasta-HK loop e	486,30	105,971	511	,436
	Kontrol-HK loop e	553,80	111,662	521	
R1-P1-IMPZ	Hasta-HK loop e	52,90	2,903	53,3	,684
	Kontrol-HK loop e	52,32	3,334	51,9	
R2-P1-IMPZ	Hasta-HK loop e	45,85	3,025	47	,089
	Kontrol-HK loop e	47,73	1,49	47,6	
R3-P1-IMPZ	Hasta-HK loop e	44,13	1,405	43,9	,105
	Kontrol-HK loop e	45,13	0,991	45,1	
R4-P1-IMPZ	Hasta-HK loop e	43,04	1,708	42,7	,105
	Kontrol-HK loop e	44,23	1,623	44,3	
R5-P1-IMPZ	Hasta-HK loop e	43,45	1,428	43	,075
	Kontrol-HK loop e	44,69	1,457	44,4	

R:Halkalar; e:Elektrot; AMP:Amplitüd; IMPZ: İmplitis zamanı,*Mann Whitney U

H-K loop elektrotla yapılan kayıtlarda hasta ve kontrol grubu P1 değerleri karşılaştırıldığında tüm halkalarda hasta grubunda kontrol grubuna göre P1-amplitüd değeri daha düşük ölçülmüş ancak sadece halka-2 ve halka-3'te P-1 amplitüd değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (sırasıyla $p=0,019$ ve $p=,009$).

Tablo 4-13. N-2 Dalga Değerleri İçin Hasta-Kontrol grupları arasında H-K loop elektrot verilerinin karşılaştırılması

N2 dalgası AMP-nV IMPZ-ms		Ortalama	SD	Ortanca	p*
R1-N2-AMP	Hasta-HK loop e	744,60	245,58	741	,123
	Kontrol-HK loop e	1076,10	443,676	857	
R2-N2-AMP	Hasta-HK loop e	447,70	90,86	447	,019
	Kontrol-HK loop e	593,90	143,092	561	
R3-N2-AMP	Hasta-HK loop e	379,20	88,841	380	,105
	Kontrol-HK loop e	462,90	112,004	455	
R4-N2-AMP	Hasta-HK loop e	437,40	94,537	437	,529
	Kontrol-HK loop e	483,40	119,783	476	
R5-N2-AMP	Hasta-HK loop e	425,20	113,594	435	,579
	Kontrol-HK loop e	468,60	107,536	458	
R1-N2-IMPZ	Hasta-HK loop e	72,22	5,536	71,7	,481
	Kontrol-HK loop e	73,22	3,898	72,9	
R2-N2-IMPZ	Hasta-HK loop e	70,93	10,015	68,2	,912
	Kontrol-HK loop e	67,55	2,513	67,9	
R3-N2-IMPZ	Hasta-HK loop e	65,99	7,657	63,2	,971
	Kontrol-HK loop e	63,01	1,819	63,1	
R4-N2-IMPZ	Hasta-HK loop e	61,36	2,779	60,8	,123
	Kontrol-HK loop e	64,33	5,33	62,8	
R5-N2-IMPZ	Hasta-HK loop e	61,05	2,189	60,1	105
	Kontrol-HK loop e	62,51	2,19	62,7	

R:Halkalar; e:Elektrot; AMP:Amplitüd; IMPZ: İmplitisit zamanı,*Mann Whitney U

H-K loop elektrotla yapılan kayıtlarda hasta ve kontrol grubu N2 dalga değerleri karşılaştırıldığında tüm halkalarda hasta grubunda kontrol grubuna göre N2-amplitüd değeri daha düşük ölçülmüş ancak sadece halka-2'de N-2 amplitüd değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (p=,019).

Tablo 4-14. P1/N1 Amplitüd Oranı İçin Hasta-Kontrol grupları arasında H-K loop elektrot verilerinin karşılaştırılması

P1/N1 amplitüd oranı		Ortalama	SD	Ortanca	p*
R1-P1/N1	Hasta-HK loop e	1,80	0,582	1,75	,481
	Kontrol-HK loop e	2,01	0,556	1,9	
R2-P1/N1	Hasta-HK loop e	2,09	0,532	1,9	,315
	Kontrol-HK loop e	2,25	0,508	2,15	
R3-P1/N1	Hasta-HK loop e	2,19	0,548	2,2	,481
	Kontrol-HK loop e	2,03	0,336	2,05	
R4-P1/N1	Hasta-HK loop e	2,25	0,736	2,05	,853
	Kontrol-HK loop e	2,15	0,32	2,15	
R5-P1/N1	Hasta-HK loop e	2,08	0,385	2,1	,739
	Kontrol-HK loop e	2,05	0,177	2,1	

R:Halkalar; e:Elektrot; *Mann Whitney U

Hasta ve kontrol grubunda H-K loop elektrotla yapılan kayıtlarda P1/N1 amplitüd oranı değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

4.6.3 Kontrol grubunda JET ve H-K loop elektrot verilerinin karşılaştırılması

Tablo 4-15.Kontrol grubunda H-K loop ve JET elektrot ile elde edilen RMS değerlerinin istatistiksel karşılaştırması

RMS(root mean square) nV		Ortalama	SD	Ortanca	p*	p	r
R1-RMS-SINYAL	Kontrol-HK loop e	1549,70	523,996	1297	,000	,162	,479
	Kontrol-JET e	3068,80	767,16	2971			
R2-RMS-SINYAL	Kontrol-HK loop e	928,10	182,457	886	,000	,214	,430
	Kontrol-JET e	1729,20	219,365	1726			
R3-RMS-SINYAL	Kontrol-HK loop e	768,00	135,55	749	,000	,310	,358
	Kontrol-JET e	1555,20	201,197	1460			
R4-RMS-SINYAL	Kontrol-HK loop e	756,60	151,409	771	,000	,556	,212
	Kontrol-JET e	1550,90	253,516	1484			
R5-RMS-SINYAL	Kontrol-HK loop e	780,10	110,903	756	,000	,309	,359
	Kontrol-JET e	1685,20	289,12	1656			
R1-RMS-GURULTU	Kontrol-HK loop e	342,40	130,12	364	,190	,276	,382
	Kontrol-JET e	276,90	118,295	257			
R2-RMS-GURULTU	Kontrol-HK loop e	347,00	56,229	356	1,000	,701	,139
	Kontrol-JET e	341,70	107,934	341			
R3-RMS-GURULTU	Kontrol-HK loop e	335,30	55,285	322	,481	,651	,164
	Kontrol-JET e	301,10	96,371	301			
R4-RMS-GURULTU	Kontrol-HK loop e	363,80	83,186	381	,393	,345	,334
	Kontrol-JET e	317,00	98,19	303			
R5-RMS-GURULTU	Kontrol-HK loop e	354,60	50,184	358	,165	,250	,401
	Kontrol-JET e	303,40	90,389	295			

R: Halkalar; e: Elektrot; p*: Mann Whitney U testi için anlamlılık düzeyi; p: Korelasyon için anlamlılık düzeyi; r: Korelasyon katsayısı

Kontrol grubunda RMS-Sinyal amplitüdü tüm halkalarda H-K loop elektrotta JET elektrotta göre anlamlı olarak daha düşük düzeydeydi; RMS-Gürültü amplitüdü ise tüm halkalarda JET elektrotta H-K loop elektrotta göre daha düşük düzeydeydi ancak tüm halkalardaki bu düşük değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Kontrol grubunda RMS-sinyal ve RMS-gürültü değerlerinde JET ve HK loop elektrot arasında korelasyon yoktu.

Tablo 4-16.Kontrol grubunda H-K loop ve JET elektrot ile elde edilen N1 dalga değerlerinin istatistiksel karşılaştırması

N1 dalgası		Ortalama	SD	Ortanca	p*	p	r
AMP-nV							
IMPZ-ms							
R1-N1-AMP	Kontrol-HK loop e	608,80	347,847	597	,002	,250	-,401
	Kontrol-JET e	1118,20	234,534	1001			
R2-N1-AMP	Kontrol-HK loop e	295,10	98,025	274	,000	,987	,006
	Kontrol-JET e	665,70	124,833	618			
R3-N1-AMP	Kontrol-HK loop e	284,50	88,551	259	,000	,213	,432
	Kontrol-JET e	597,70	96,566	559			
R4-N1-AMP	Kontrol-HK loop e	245,70	55,029	237	,000	,446	,273
	Kontrol-JET e	585,70	105,392	544			
R5-N1-AMP	Kontrol-HK loop e	273,80	67,571	254	,000	,111	,535
	Kontrol-JET e	619,00	110,144	615			
R1-N1-IMPZ	Kontrol-HK loop e	28,65	1,947	28,5	,631	,392	,305
	Kontrol-JET e	28,13	1,673	28,8			
R2-N1-IMPZ	Kontrol-HK loop e	27,43	1,396	27,3	,739	,004	,817
	Kontrol-JET e	27,40	1,204	27,6			
R3-N1-IMPZ	Kontrol-HK loop e	27,00	1,23	27,3	,353	,276	,382
	Kontrol-JET e	26,59	1,01	26,4			
R4-N1-IMPZ	Kontrol-HK loop e	26,28	1,705	25,8	,912	,012	,750
	Kontrol-JET e	26,26	1,352	24,1			
R5-N1-IMPZ	Kontrol-HK loop e	26,39	1,323	26,3	,912	,010	,765
	Kontrol-JET e	26,33	1,115	26			

R: Halkalar; e: Elektrot; p*: Mann Whitney U testi için anlamlılık düzeyi; p: Korelasyon için anlamlılık düzeyi; r:Korelasyon katsayısı

Kontrol grubunda N1 dalga amplitüdü tüm halkalarda H-K loop elektrotta JET elektrotta göre anlamlı olarak daha düşük düzeydeydi; N1 dalga implisit zamanı değerlerinde elektrotlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Kontrol grubunda JET ve HK loop elektrot arasında N1 dalgası implisit zamanında halka-2, halka-4 ve halka-5'te çok kuvvetli korelasyon vardı (sırasıyla $r=0,817$, $r=0,750$, $r=0,765$).

Tablo 4-17.Kontrol grubunda H-K loop ve JET elektrot ile elde edilen P1 dalga değerlerinin istatistiksel karşılaştırması

P1 dalgası		Ortalama	SD	Ortanca	p*	p	r
AMP-nV							
IMPZ-ms							
R1-P1-AMP	Kontrol-HK loop e	1108,00	366,473	1044	,000	,276	,382
	Kontrol-JET e	2152,40	492,869	1993			
R2-P1-AMP	Kontrol-HK loop e	628,30	127,34	623	,000	,187	,455
	Kontrol-JET e	1348,80	194,053	1300			
R3-P1-AMP	Kontrol-HK loop e	564,30	140,025	541	,000	,132	,511
	Kontrol-JET e	1236,80	175,16	1178			
R4-P1-AMP	Kontrol-HK loop e	524,90	134,744	527	,000	,590	,195
	Kontrol-JET e	1235,90	204,633	1217			
R5-P1-AMP	Kontrol-HK loop e	553,80	111,662	521	,000	,511	,236
	Kontrol-JET e	1355,10	233,533	1323			
R1-P1-IMPZ	Kontrol-HK loop e	52,32	3,334	51,9	,218	,025	,697
	Kontrol-JET e	50,28	2,31	51,3			
R2-P1-IMPZ	Kontrol-HK loop e	47,73	1,49	47,6	,029	,413	,292
	Kontrol-JET e	46,61	1,599	46,8			
R3-P1-IMPZ	Kontrol-HK loop e	45,13	0,991	45,1	,481	,003	,835
	Kontrol-JET e	44,83	1,271	44,9			
R4-P1-IMPZ	Kontrol-HK loop e	44,41	1,623	44,3	,684	,009	,770
	Kontrol-JET e	44,23	1,327	44,2			
R5-P1-IMPZ	Kontrol-HK loop e	44,69	1,457	44,4	,631	,001	,972
	Kontrol-JET e	44,45	1,447	44,2			
R: Halkalar; e: Elektrot; p*: Mann Whitney U testi için anlamlılık düzeyi; p: Korelasyon için anlamlılık düzeyi; r:Korelasyon katsayısı							

Kontrol grubunda P1 dalga amplitüdü tüm halkalarda H-K loop elektrotta JET elektrotta göre anlamlı olarak daha düşük düzeydeydi; P1 dalga implisit zamanı ise tüm halkalarda H-K loop elektrotta, JET elektrotta göre daha yüksek düzeydeydi ancak bu yüksek değerlerden sadece halka-2 deki yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı. Kontrol grubunda JET ve HK loop elektrot arasında P1 dalgası implisit zamanında halka-1' de kuvvetli ($r=0,697$) ; halka-3, halka-4 ve halka-5'te çok kuvvetli korelasyon vardı (sırasıyla $r=0,835$, $r=0,770$, $r=0,972$).

Tablo 4-18.Kontrol grubunda H-K loop ve JET elektrot ile elde edilen N2 dalga değerlerinin istatistiksel karşılaştırması

N2 dalgası		Ortalama	SD	Ortanca	p*	p	r
R1-N2-AMP	Kontrol-HK loop e	1076,10	443,676	857	,000	,425	,285
	Kontrol-JET e	2196,40	603,821	2136			
R2-N2-AMP	Kontrol-HK loop e	593,90	143,092	561	,000	,174	,467
	Kontrol-JET e	1173,20	188,413	1139			
R3-N2-AMP	Kontrol-HK loop e	462,90	112,004	455	,000	,454	,268
	Kontrol-JET e	1096,50	158,757	1049			
R4-N2-AMP	Kontrol-HK loop e	483,40	119,783	476	,002	,489	,248
	Kontrol-JET e	1104,40	209,301	1062			
R5-N2-AMP	Kontrol-HK loop e	468,60	107,536	458	,000	,327	,347
	Kontrol-JET e	1196,40	247,517	1159			
R1-N2-IMPZ	Kontrol-HK loop e	73,22	3,898	72,9	,631	,006	,794
	Kontrol-JET e	71,98	2,081	71,9			
R2-N2-IMPZ	Kontrol-HK loop e	67,55	2,513	67,9	,089	,121	,523
	Kontrol-JET e	65,83	2,556	65,4			
R3-N2-IMPZ	Kontrol-HK loop e	63,01	1,819	63,1	,631	,016	,732
	Kontrol-JET e	63,03	1,567	62,8			
R4-N2-IMPZ	Kontrol-HK loop e	64,33	5,33	62,8	,436	,987	,006
	Kontrol-JET e	62,43	1,613	62,3			
R5-N2-IMPZ	Kontrol-HK loop e	62,51	2,19	62,7	,739	,003	,827
	Kontrol-JET e	62,20	1,991	62,2			

R: Halkalar; e: Elektrot; p*: Mann Whitney U testi için anlamlılık düzeyi; p: Korelasyon için anlamlılık düzeyi; r: Korelasyon katsayısı

Kontrol grubunda N2 dalga amplitüdü tüm halkalarda H-K loop elektrotta JET elektrotta göre anlamlı olarak daha düşük düzeydeydi.

Kontrol grubunda JET ve HK loop elektrot arasında N2 dalgası değerinde implisit zamanında halka-1 ve halka-5' te çok kuvvetli (sırasıyla $r=0,794$, $r=0,827$); halka-3'te kuvvetli ($r=0,732$) korelasyon vardı.

Tablo 4-19. Kontrol grubunda H-K loop ve JET elektrot ile elde edilen P1/N1 dalga amplitüd oranının istatistiksel karşılaştırması

P1/N1 amplitüd oranı		Ortalama	SD	Ortanca	p*	p	r
R1-P1/N1	Kontrol-HK loop e	2,01	0,556	1,9	1,000	,839	,074
	Kontrol-JET e	1,93	0,258	1,95			
R2-P1/N1	Kontrol-HK loop e	2,25	0,508	2,15	,579	,708	-,136
	Kontrol-JET e	2,04	0,195	2			
R3-P1/N1	Kontrol-HK loop e	2,03	0,336	2,5	,796	,210	,434
	Kontrol-JET e	2,09	0,191	2,1			
R4-P1/N1	Kontrol-HK loop e	2,15	0,32	2,15	,912	,536	-,223
	Kontrol-JET e	2,13	0,226	2,1			
R5-P1/N1	Kontrol-HK loop e	2,05	0,177	2,1	,190	,541	-,220
	Kontrol-JET e	2,19	0,228	2,2			
R: Halkalar; e: Elektrot; p*: Mann Whitney U testi için anlamlılık düzeyi; p: Korelasyon için anlamlılık düzeyi; r: Korelasyon katsayısı							

Kontrol grubunda JET ve HK loop elektrot arasında P1/N1 dalga amplitüd oranı değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark ve korelasyon yoktu.

4.6.4 Hasta grubunda H-K loop ve JET elektrot verilerinin karşılaştırılması

Tablo 4-20.Hasta grubunda H-K loop ve JET elektrot ile elde edilen RMS değerlerinin istatistiksel karşılaştırması

RMS(root mean square) nV		Ortalama	SD	Ortanca	p*	p	r
R1-RMS-SINYAL	Hasta-HK loop e	1178,10	258,29	1294	,002	,004	,608
	Hasta-JET e	2073,70	783,12	2168			
R2-RMS-SINYAL	Hasta-HK loop e	720,70	58,04	715	,000	,829	-,0,79
	Hasta-JET e	1494,90	357,88	1595			
R3-RMS-SINYAL	Hasta-HK loop e	668,30	97,16	658	,000	,425	,285
	Hasta-JET e	1454,20	281,82	1465			
R4-RMS-SINYAL	Hasta-HK loop e	723,00	106,09	710	,000	,425	,285
	Hasta-JET e	1563,90	262,78	1478			
R5-RMS-SINYAL	Hasta-HK loop e	715,80	129,03	715	,000	,260	,394
	Hasta-JET e	1748,80	286,94	1680			
R1-RMS-GURULTU	Hasta-HK loop e	397,90	143,22	399	,684	,489	,248
	Hasta-JET e	413,00	114,46	391			
R2-RMS-GURULTU	Hasta-HK loop e	344,50	121,74	311	,684	,960	-,018
	Hasta-JET e	369,40	67,37	369			
R3-RMS-GURULTU	Hasta-HK loop e	345,70	110,6	313	,631	,174	,467
	Hasta-JET e	367,00	89,52	345			
R4-RMS-GURULTU	Hasta-HK loop e	353,60	117,87	332	,796	,059	,614
	Hasta-JET e	359,00	65,78	327			
R5-RMS-GURULTU	Hasta-HK loop e	354,00	101,81	333	,684	,260	,394
	Hasta-JET e	370,20	87,23	342			

R:Halkalar; e:Elektrot; p*:Mann Whitney U testi için anlamlılık düzeyi; p:Korelasyon için anlamlılık düzeyi; r:Korelasyon katsayısı

Hasta grubunda RMS-Sinyal amplitüdü tüm halkalarda H-K loop elektrotta JET elektrotta göre anlamlı olarak daha düşük düzeydeydi; RMS-Gürültü amplitüdü ise tüm halkalarda JET elektrotta H-K loop elektrotta göre daha yüksek düzeydeydi ancak tüm halkalardaki bu düşük değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hasta grubunda JET ve HK loop elektrot arasında RMS-sinyal değerinde sadece halka-1’de kuvvetli korelasyon vardı ($r=0,608$).

Tablo 4-21.Hasta grubunda H-K loop ve JET elektrot ile elde edilen N-1 dalga değerlerinin istatistiksel karşılaştırması

N1 dalgası		Ortalama	SD	Ortanca	p*	p	r
AMP-nV							
IMPZ-ms							
R1-N1-AMP	Hasta-HK loop e	556,10	266,8	513	,579	,310	-,358
	Hasta-JET e	673,90	386,94	788			
R2-N1-AMP	Hasta-HK loop e	249,10	48,96	259	,000	,489	,248
	Hasta-JET e	581,10	178,08	577			
R3-N1-AMP	Hasta-HK loop e	201,20	45,81	209	,000	,084	,571
	Hasta-JET e	567,90	131,32	565			
R4-N1-AMP	Hasta-HK loop e	218,90	73,63	196	,000	,179	,462
	Hasta-JET e	584,60	118,18	556			
R5-N1-AMP	Hasta-HK loop e	232,70	30,18	235	,000	,920	-,037
	Hasta-JET e	608,80	117,15	289			
R1-N1-IMPZ	Hasta-HK loop e	27,35	3,31	26,5	,035	,947	-,024
	Hasta-JET e	32,63	7,96	28,5			
R2-N1-IMPZ	Hasta-HK loop e	26,36	2,63	26,6	,143	,701	-,139
	Hasta-JET e	30,90	7,33	27,4			
R3-N1-IMPZ	Hasta-HK loop e	25,69	1,71	25,7	,029	,763	,109
	Hasta-JET e	29,99	7,38	26,7			
R4-N1-IMPZ	Hasta-HK loop e	25,25	1,46	25,3	,035	,567	,207
	Hasta-JET e	29,66	7,21	26,3			
R5-N1-IMPZ	Hasta-HK loop e	25,48	1,41	25,6	,063	,894	-,049
	Hasta-JET e	29,55	6,88	26,2			
R:Halkalar; e:Elektrot; p*:Mann Whitney U testi için anlamlılık düzeyi; p:Korelasyon için anlamlılık düzeyi; r:Korelasyon katsayısı							

Hasta grubunda N1 dalga amplitüdü halka-1 hariç tüm halkalarda H-K loop elektrotta JET elektrota göre anlamlı olarak daha düşük düzeydeydi; N1 dalga implisit zamanı ise tüm halkalarda JET elektrotta H-K loop elektrota göre daha yüksek düzeydeydi ancak halka-1, 3 ve 4'te istatistiksel olarak anlamlılık vardı.

Hasta grubunda JET ve HK loop elektrot arasında N1 dalgası değerinde korelasyon yoktu.

Tablo 4-22.Hasta grubunda H-K loop ve JET elektrot ile elde edilen P-1 dalga değerlerinin istatistiksel karşılaştırması

P1 dalgası		Ortalama	SD	Ortanca	p*	p	r
AMP-nV							
IMPZ-ms							
R1-P1-AMP	Hasta-HK loop e	889,10	270,89	893	,003	,244	,406
	Hasta-JET e	1505,00	542,18	1500			
R2-P1-AMP	Hasta-HK loop e	500,50	68,35	513	,000	,283	,377
	Hasta-JET e	1145,20	362,36	1247			
R3-P1-AMP	Hasta-HK loop e	425,70	91,79	429	,000	,229	-,418
	Hasta-JET e	1129,50	263,56	1205			
R4-P1-AMP	Hasta-HK loop e	460,00	85,24	459	,000	,258	,395
	Hasta-JET e	1216,20	184,85	1204			
R5-P1-AMP	Hasta-HK loop e	486,30	105,97	511	,000	,347	,333
	Hasta-JET e	1347,00	212,9	1362			
R1-P1-IMPZ	Hasta-HK loop e	52,90	2,9	53,3	,190	,174	,467
	Hasta-JET e	52,84	8,18	48,9			
R2-P1-IMPZ	Hasta-HK loop e	45,85	3,02	47	,481	,555	,213
	Hasta-JET e	49,53	7,53	46,7			
R3-P1-IMPZ	Hasta-HK loop e	44,13	1,4	43,9	,218	,060	,612
	Hasta-JET e	47,64	6,9	44,8			
R4-P1-IMPZ	Hasta-HK loop e	43,04	1,7	42,7	,075	,374	,316
	Hasta-JET e	47,33	7,22	44,2			
R5-P1-IMPZ	Hasta-HK loop e	43,45	1,42	43	,143	,271	,385
	Hasta-JET e	47,15	6,91	44,2			
R:Halkalar; e:Elektrot; p*:Mann Whitney U testi için anlamlılık düzeyi; p:Korelasyon için anlamlılık düzeyi; r:Korelasyon katsayısı							

Hasta grubunda P1 dalga amplitüdü tüm halkalarda H-K loop elektrotta JET elektrotta göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük düzeydeydi; P-1 dalga implisit zamanları arasında anlamlı fark yoktu.

Hasta grubunda JET ve HK loop elektrot arasında P1 dalgası değerinde korelasyon yoktu.

Tablo 4-23. Hasta grubunda H-K loop ve JET elektrot ile elde edilen N-2 dalga değerlerinin istatistiksel karşılaştırması

N2 dalgası		Ortalama	SD	Ortanca	p*	p	r
AMP-nV							
IMPZ-ms							
R1-N2-AMP	Hasta-HK loop e	744,60	245,58	741	,009	,029	,685
	Hasta-JET e	1423,60	720,85	1593			
R2-N2-AMP	Hasta-HK loop e	447,70	90,86	447	,003	,865	-,067
	Hasta-JET e	984,22	326,07	1065			
R3-N2-AMP	Hasta-HK loop e	379,20	88,84	380	,000	,544	,234
	Hasta-JET e	982,00	298,2	1018			
R4-N2-AMP	Hasta-HK loop e	437,40	94,53	437	,002	,529	,243
	Hasta-JET e	1046,11	358,42	1061			
R5-N2-AMP	Hasta-HK loop e	425,20	113,59	435	,000	,102	,619
	Hasta-JET e	1292,62	256,51	1232			
R1-N2-IMPZ	Hasta-HK loop e	72,22	5,53	71,7	,796	,291	,371
	Hasta-JET e	71,78	5,52	70,5			
R2-N2-IMPZ	Hasta-HK loop e	70,93	10,01	68,2	,133	,139	,533
	Hasta-JET e	65,62	5,48	64,7			
R3-N2-IMPZ	Hasta-HK loop e	65,99	7,65	63,2	,497	,213	,460
	Hasta-JET e	63,31	5,03	62,2			
R4-N2-IMPZ	Hasta-HK loop e	61,36	2,77	60,8	,400	,224	,450
	Hasta-JET e	62,82	4,47	61,6			
R5-N2-IMPZ	Hasta-HK loop e	61,05	2,18	60,1	,897	,126	,587
	Hasta-JET e	61,13	1,44	61,3			
R: Halkalar; e: Elektrot; p*: Mann Whitney U testi için anlamlılık düzeyi; p: Korelasyon için anlamlılık düzeyi; r: Korelasyon katsayısı							

Hasta grubunda N2 dalga amplitüdü tüm halkalarda H-K loop elektrotta JET elektrotta göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük düzeydeydi; N-2 dalga implisit zamanları arasında anlamlı fark yoktu.

Hasta grubunda JET ve HK loop elektrot arasında N2 dalgası değerinde sadece halka-1 amplitüdde kuvvetli korelasyon vardı ($r=0,685$).

Tablo 4-24.Hasta grubunda H-K loop ve JET elektrot ile elde edilen P1/N1 dalga amplitüd oranının istatistiksel karşılaştırması

P1/N1 amplitüd oranı		Ortalama	SD	Ortanca	p*	p	r
R1-P1/N1	Hasta-HK loop e	1,80	0,58	1,75	,075	,820	-,083
	Hasta-JET e	2,66	1,26	2,15			
R2-P1/N1	Hasta-HK loop e	2,09	0,53	1,9	,971	,069	,596
	Hasta-JET e	1,95	0,31	2,1			
R3-P1/N1	Hasta-HK loop e	2,19	0,54	2,2	,280	,347	,333
	Hasta-JET e	2,00	0,29	1,95			
R4-P1/N1	Hasta-HK loop e	2,25	0,73	2,05	,684	,165	,475
	Hasta-JET e	2,15	0,42	2,25			
R5-P1/N1	Hasta-HK loop e	2,08	0,38	2,1	,353	,400	,300
	Hasta-JET e	2,27	0,47	2,4			

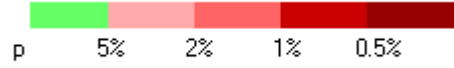
R: Halkalar; e: Elektrot; p*: Mann Whitney U testi için anlamlılık düzeyi; p: Korelasyon için anlamlılık düzeyi; r: Korelasyon katsayısı

Hasta grubunda JET ve HK loop elektrot arasında P1/N1 dalga amplitüd oranı değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark ve korelasyon yoktu.

Hasta açısından konforu yüksek, hasta başı maliyeti daha düşük olan H-K loop elektrotu beş hastada bir değiştirirken, JET elektrot tek kullanımlıktı. Bu açıdan H-K loop elektrotun oküler yüzey enfeksiyonları açısından teorik anlamda daha riskli olduğu söylenebilir ancak hiçbir hastamızda enfeksiyon bulgusuna rastlamadık. H-K loop elektrotun, ERG çekiminden sonra özel solüsyonlarla temizlenmesine dikkat edilmelidir.

4.6.5 Kontrol grubundan elde edilen kısıtlı normotif verilerimize göre hasta bazında verilerin karşılaştırılması

Çalışmamızda kontrol grubundan elde edilen verileri kullanarak kısıtlı yaş aralığında kadın cinsiyette kendi normal verilerimizi oluşturduk. Cihazın normallerine göre ve her iki elektrot için kendi normallerimize göre anormal kabul edilebilecek değerlerle, retinotoksisite olabilecek hastalar belirlendi. Veriler normal dağılıma uymadığı için ortanca (minimum-maksimum) değeri kullanıldı. Kendi normallerimize göre değerlendirmede, kontrol grubunun %5 percentil altındaki değerler anormal kabul edildi. Multifokal ERG'nin doğrudan elektriksel bir potansiyel olmadığı ve bir matematiksel çıkarım olduğu göz önünde bulundurulduğunda; kontrol grubundan elde ettiğimiz verilerin %5 percentil altı patolojik göstergenin sınırı olarak kabul ettik. Kontrol grubumuzda 10 hasta bulunduğu için cihazın renklendirme skalasında (Şekil 4-1) olduğu gibi %2, %1, %0,5'lik percentiller hesaplanamadı.



Şekil 4-1. ERG cihazındaki renklendirme skalası

HCQ kullanan hasta grubundaki tüm hastaların verileri Tablo 4-25, 4-26, 4-27, 4-28, 4-29'da renklendirilmiştir. Hasta bazında RMS-Sinyal, N-1, P-1, N-2 amplitüdüleri, P1/N1 amplitüd oranları için kontrol grubunun küçük olan değerlerin %5 percentil (%5 p) değerlerinden düşük olması halinde pembe (anormal) olarak renklendirilmiştir. Hasta bazında RMS-Gürültü amplitüdüleri ve N-1, P-1, N-2 dalga implisit zamanları için kontrol grubunun büyük olan değerlerin %5 percentil (%5 p) değerlerinden yüksek olması halinde pembe (anormal) olarak renklendirilmiştir. Tablo 4-25, 4-26, 4-27, 4-28, 4-29 için lejant:



Hasta-1 ve Hasta-2, klinik olarak ve mfERG ile doğrulanmış HCQ retinotoksisitesi tanılı hastalardır (Olgu-1 ve Olgu-2 olarak sunulmuştur, sayfa 55-60). Diğer hastalarda cihazın normal verilerine göre retinotoksisite bulgusu saptanmamıştır.

Tablo 4-25. RMS değerleri için kısıtlı normotif verilerle hasta bazında değerlendirme

		RMS- SİNYAL-R1	RMS- SİNYAL-R2	RMS- SİNYAL-R3	RMS- SİNYAL-R4	RMS- SİNYAL-R5	RMS- GÜRÜLTÜ-R1	RMS- GÜRÜLTÜ-R2	RMS- GÜRÜLTÜ-R3	RMS- GÜRÜLTÜ-R4	RMS- GÜRÜLTÜ-R5
JET elektrot	Ortanca	2971	1726,5	1460	1484,5	1656,5	257	341,5	301	303	295
	%5 p	1989	1462	1395	1248	1291	558	494	450	497	463
	Hasta 1	1633	1043	1258	1534	1668	587	424	469	442	536
	Hasta 2	844	922	1192	1481	1655	438	412	520	435	415
	Hasta 3	3040	1512	1241	1333	1589	432	408	318	317	332
	Hasta 4	2290	1700	1572	1491	1703	287	229	302	241	248
	Hasta 5	2046	1610	1526	1585	1909	258	389	435	424	411
	Hasta 6	1623	1266	1318	1396	1557	319	291	305	306	345
	Hasta 7	3015	2059	2166	2269	2501	372	391	433	400	471
	Hasta 8	1693	1581	1511	1446	1657	410	348	248	317	293
	Hasta 9	1406	1353	1338	1639	1748	424	349	332	360	335
Hasta 10	3147	1903	1420	1465	1501	603	453	308	348	316	
H-K loop elektrot	Ortanca	1297,5	886	749	771,5	756,5	364	356,5	322	381	358
	%5 p	882	721	624	510	624	506	441	417	495	421
	Hasta 1	1417	628	680	791	789	600	430	511	535	490
	Hasta 2	1011	726	662	741	820	431	530	423	474	455
	Hasta 3	1339	730	639	658	661	304	243	246	237	251
	Hasta 4	1363	860	689	659	691	385	252	210	260	244
	Hasta 5	1313	711	653	691	604	413	417	440	391	404
	Hasta 6	982	719	614	725	679	251	315	324	273	329
	Hasta 7	1275	698	691	695	779	173	191	192	204	218
	Hasta 8	860	689	655	800	740	566	307	366	335	355
	Hasta 9	737	740	897	935	933	553	520	455	507	488
Hasta 10	1484	706	503	535	462	303	240	290	320	306	

Tablo 4-26.N-1 dalga değerleri için kısıtlı normotif verilerle hasta bazında değerlendirme

		N1AMP-R1	N1AMP-R2	N1AMP-R3	N1AMP-R4	N1AMP-R5	N1İMPT-R1	N1İMPT-R2	N1İMPT-R3	N1İMPT-R4	N1İMPT-R5
JET elektrot	Ortanca	1001,5	618,5	559	544,5	615	28,85	27,65	26,45	25,9	26
	%5 p	901	522	480	501	439	30	29	29	29	28
	Hasta 1	339	371	509	683	691	46,1	44,2	43,4	43,1	43
	Hasta 2	274	388	354	776	823	48,8	45	44,2	43,1	41,8
	Hasta 3	986	576	535	405	404	27,5	24,9	23,9	23,4	24
	Hasta 4	958	622	585	520	580	30,7	28,1	26,9	26,6	26,2
	Hasta 5	222	578	546	585	644	29	27,4	26,8	27,1	26,6
	Hasta 6	486	466	470	431	475	27,7	26,2	25,4	25,4	25,3
	Hasta 7	1308	898	844	710	676	27	27,5	26,6	26,1	26,3
	Hasta 8	618	523	644	541	553	28	27,2	26,3	25,7	26,2
	Hasta 9	433	522	522	624	598	30,8	29,2	28,4	28,3	27,9
Hasta 10	1115	867	670	571	644	30,7	29,3	28	27,8	28,2	
H-K loop elektrot	Ortanca	597	274	259	237	254	28,4	27,35	27,3	25,8	26,35
	%5 p	232	146	167	176	196	31	29	29	29	29
	Hasta 1	812	252	189	196	276	22,5	21,5	25,1	24,1	24,3
	Hasta 2	1016	282	121	192	238	31,2	23,4	25,3	25,5	23,8
	Hasta 3	398	192	212	191	268	27,5	25,7	23,6	23,1	23,6
	Hasta 4	391	285	266	196	229	30	28	26,1	24,9	26,3
	Hasta 5	830	254	206	230	220	26,1	28,3	23,5	25,7	24,9
	Hasta 6	316	264	133	113	242	33,5	27,3	25,8	26	25,9
	Hasta 7	593	295	230	267	232	24,6	26	26,4	25,8	26,4
	Hasta 8	434	281	186	246	213	26,7	24,8	25,6	23,8	25,4
	Hasta 9	157	137	239	390	242	26,3	30,4	29,7	28,4	28,3
Hasta 10	614	249	230	168	167	25,1	28,2	25,8	25,2	25,9	

Tablo 4-27. P-1 dalga değerleri için kısıtlı normotif verilerle hasta bazında değerlendirme

		P1AMP-R1	P1AMP-R2	P1AMP-R3	P1AMP-R4	P1AMP-R5	P1İMPT-R1	P1İMPT-R2	P1İMPT-R3	P1İMPT-R4	P1İMPT-R5
JET elektrot	Ortanca	1993	1300	1178	1217	1323,5	51,3	46,8	44,9	44,25	44,25
	%5 p	1605	1140	1026	987	1038	54	50	47	47	47
	Hasta 1	1305	533	692	1071	1076	63,8	63,4	60,1	60,8	60,5
	Hasta 2	591	570	803	1028	1270	71,5	63,5	60,8	60,7	59,6
	Hasta 3	2201	1253	1041	1084	1208	47,1	42,6	41,2	40,9	41,3
	Hasta 4	1692	1334	1289	1200	1383	50	47,5	45,5	44,8	44,5
	Hasta 5	1278	1242	1188	1279	1488	47,7	46	44,5	44,2	44
	Hasta 6	1280	1065	1130	1118	1214	48,4	43,5	42,9	42,3	42,4
	Hasta 7	2179	1598	1643	1676	1857	51,9	47,2	45,1	44,3	44,5
	Hasta 8	1309	1221	1238	1193	1352	47	46,3	44,4	44,1	44
	Hasta 9	1044	1051	1049	1304	1373	49,5	47,7	46,2	46,2	45,4
Hasta 10	2171	1585	1222	1209	1249	51,5	47,6	45,7	45	45,3	
H-K loop elektrot	Ortanca	1044	623	541,5	527,5	521,5	51,95	47,6	45,1	44,3	44,4
	%5 p	597	477	415	345	411	57	50	47	47	48
	Hasta 1	1265	365	412	456	478	55,8	38,7	44,4	41,8	43,9
	Hasta 2	777	513	325	409	549	51,6	47,1	43,3	42,8	42,3
	Hasta 3	974	540	448	516	526	48,9	43,3	42	41	41,4
	Hasta 4	922	568	522	459	497	53,7	47,9	45,4	44,9	45
	Hasta 5	1069	498	250	427	350	56,5	47,5	43,4	42,7	42,6
	Hasta 6	842	604	422	459	477	50,8	45,2	43	43,4	43,1
	Hasta 7	864	514	537	535	574	55,1	47,5	44,6	44	44,4
	Hasta 8	696	514	437	484	562	48,3	45,1	43,2	41,5	42,6
	Hasta 9	304	439	526	586	592	53	49,2	46,7	46,5	46,2
Hasta 10	1178	450	378	269	258	55,3	47	45,3	41,8	43	

Tablo 4-28. N-2 dalga değeri için kısıtlı normotif verilerle hasta bazında değerlendirme

		JETR1N2A	JETR2N2A	JETR3N2A	JETR4N2A	JETR5N2A	JETR1N2i	JETR2N2i	JETR3N2i	JETR4N2i	JETR5N2i
		MP	MP	MP	MP	MP	MPT	MPT	MPT	MPT	MPT
JET elektrot	Ortanca	2136	1139,5	1049,5	1062	1159,5	71,95	65,45	62,85	62,35	62,25
	%5 p	1360	938	958	787	840	75	70	66	65	66
	Hasta 1	759	-	-	-	-	78,8	-	-	-	-
	Hasta 2	147	205	396	278	-	83,1	78,5	75,8	73,8	-
	Hasta 3	2368	1127	898	1026	1247	65,4	59,8	58,3	58,7	58,9
	Hasta 4	1628	1141	1086	1050	1194	71	68	64,1	63,2	62,6
	Hasta 5	1559	1040	1065	1167	1425	70,4	63,7	61,2	60,7	60,9
	Hasta 6	1103	896	988	1073	1147	68,7	60,2	59,6	59,2	59,2
	Hasta 7	2079	1400	1553	1688	1848	73,2	65,4	63,5	62,5	62,3
	Hasta 8	1235	1019	1048	1050	1218	65,4	65,3	62,2	61,5	61,1
	Hasta 9	988	939	906	1112	1279	70,6	65,5	62,9	64,1	62,6
Hasta 10	2370	1091	898	971	983	71,2	64,2	62,2	61,7	61,5	
H-K loop elektrot	Ortanca	857	561	455	476	458	72,9	67,9	63,15	62,85	62,75
	%5 p	693	443	325	304	336	79	70	65	77	66
	Hasta 1	848	359	319	427	365	84,8	72	75,7	62,5	62,8
	Hasta 2	353	550	370	480	480	65,8	93,5	64,1	60,6	60,3
	Hasta 3	1024	547	416	448	438	66	61	60,8	59,5	59,4
	Hasta 4	978	554	406	417	432	75	69,9	69,6	67,6	63,3
	Hasta 5	456	385	260	361	326	72,9	67,7	60,5	59	59,7
	Hasta 6	631	450	361	425	401	68,4	83,1	60,3	61,1	60
	Hasta 7	982	444	490	489	561	74,2	65,7	62,3	61,6	61,8
	Hasta 8	569	441	390	449	514	70,3	63,3	59,8	58,9	59,1
	Hasta 9	635	473	528	625	549	70,5	68,8	64,3	64	65,4
Hasta 10	970	274	252	253	186	74,3	64,3	82,5	58,8	58,7	

Tablo 4-29. P-1/N-1 dalga amplitüd oranı için kısıtlı normotif verilerle hasta bazında değerlendirme

	JET-R1 P1/N1	JET-R2 P1/N1	JET-R3 P1/N1	JET-R4 P1/N1	JET-R5 P1/N1		HK-R1 P1/N1	HK-R2 P1/N1	HK-R3 P1/N1	HK-R4 P1/N1	HK-R5 P1/N1
Ortanca	1,95	2	2,1	2,1	2,2	Ortanca	1,9	2,15	2,05	2,15	2,1
%5 p	1,6	1,7	1,7	1,8	1,8	%5 p	1,3	1,7	1,6	1,6	1,7
Hasta 1	3,9	1,4	1,4	1,6	1,6	Hasta 1	1,6	1,5	2,2	2,3	1,7
Hasta 2	2,2	1,5	2,3	1,3	1,5	Hasta 2	0,76	1,8	2,7	2,1	2,3
Hasta 3	2,2	2,2	1,9	2,7	3	Hasta 3	2,4	2,8	2,1	2,7	2
Hasta 4	1,8	2,1	2,2	2,3	2,4	Hasta 4	2,4	2	2	2,3	2,2
Hasta 5	5,8	2,1	2,2	2,2	2,3	Hasta 5	1,3	2	1,2	1,9	1,6
Hasta 6	2,6	2,3	2,4	2,6	2,6	Hasta 6	2,7	2,3	3,2	4,1	2
Hasta 7	1,7	1,8	1,9	2,4	2,7	Hasta 7	1,5	1,7	2,3	2	2,5
Hasta 8	2,1	2,3	1,9	2,2	2,4	Hasta 8	1,6	1,8	2,4	2	2,6
Hasta 9	2,4	2	2	2,1	2,3	Hasta 9	1,9	3,2	2,2	1,5	2,4
Hasta 10	1,9	1,8	1,8	2,1	1,9	Hasta 10	1,9	1,8	1,6	1,6	1,5

Kısıtlı normal verilerimize göre RMS-Sinyal amplitüdü hasta verilerini değerlendirdiğimizde JET elektrotta halka-1-2-3'te 1, 2, 6, 9 numaralı hastalarda anormal-borderline değerler izlenmiştir ancak cihazın değerlerine göre sadece 2 numaralı hastada bu değerler anormaldir; H-K loop elektrotla elde ettiğimiz verilere göre ise 1, 5, 6, 7, 8, 10 numaralı hastalarda halka-2'de anormal değerler izlenmiştir. Bu sonuçları birleştirdiğimizde 1 ve 6 numaralı hastalarda JET elektrotta halka 1-2-3'te; H-K loop elektrotta halka-2' de anormal değerler izlenmiştir; Hasta-9' da ise her iki elektrotta halka-1' de anormal değerler izlenmiştir (Tablo 4-25).

Kısıtlı normal verilerimize göre N-1 dalga amplitüdü hasta verilerini değerlendirdiğimizde JET elektrotta halka-1'de 1, 2, 5, 6, 8, 9 numaralı hastalarda anormal değerler izlenmiştir ancak cihazın değerlerine göre 1, 2, 5, 9 numaralı hastalarda bu değerler anormaldir; H-K loop elektrotla elde ettiğimiz verilere göre ise 2, 6 numaralı hastalarda halka-3'te anormal değerler izlenmiştir. Bu sonuçları birleştirdiğimizde 2 ve 6 numaralı hastalarda JET elektrotta halka1-2-3'te; H-K loop elektrotta halka-3'te anormal değerler izlenmiştir; Hasta-9' da ise JET elektrotta halka-1'de; H-K loop elektrotta halka-2' de anormal-borderline değerler izlenmiştir (Tablo 4-26).

Kısıtlı normal verilerimize göre P-1 dalga amplitüdü hasta verilerini değerlendirdiğimizde JET elektrotta halka-1'de 1, 2, 5, 6, 8, 9 numaralı hastalarda anormal izlenmiştir ancak cihazın değerlerine göre 1, 2 numaralı hastalarda bu değerler anormaldir; H-K loop elektrotla elde ettiğimiz verilere göre ise 1, 2 5, 10 numaralı hastalarda halka-3'te anormal değerler izlenmiştir. Bu sonuçları birleştirdiğimizde 1, 2, 5 numaralı hastalarda JET elektrotta halka1-2'de; H-K loop elektrotta halka-3'te anormal değerler izlenmiştir; Hasta-9' da ise JET elektrotta halka-1'de; H-K loop elektrotta halka-1-2' de anormal değerler izlenmiştir (Tablo 4-27).

Kısıtlı normal verilerimize göre N-2 dalga amplitüdü hasta verilerini değerlendirdiğimizde JET elektrotta halka-1'de 1, 2, 6, 8, 9 numaralı hastalarda anormal izlenmiştir ancak cihazın değerlerine göre 1, 2 numaralı hastalarda bu değerler anormaldir; H-K loop elektrotla elde ettiğimiz verilere göre ise 1, 5, 10

numaralı hastalarda halka-2-3'te anormal değerler izlenmiştir. Bu sonuçları birleştirdiğimizde 1 numaralı hastada JET elektrotta halka-1'de; H-K loop elektrotta halka-2-3'te anormal-borderline değerler izlenmiştir. (Tablo 4-28).

N-1, P-1, N-2 dalgalarının implisit zamanlarını Tablo 4-26/27/28' de genel olarak değerlendirecek olursak: HCQ retinotoksiste tanılı Hasta-1 ve Hasta-2'nin JET elektrotta tüm halkalarda implisit zamanlarının anormal değerlerde olduğu ancak H-K loop elektrotta bariz bir anormalliğin olmadığı izlenmiştir.

Tablo 4-30. Cihaz ve kendi normal verilerimize göre Halka 1-2-3'te anormal değerler izlenen hastalar

Dalgalar	Halka 1-2-3'ten herhangi birinde anormal değer izlenen hastalar		
	Cihazın normal verilerine göre-JET elektrotta	Kontrol grubu verilerimize göre-JET elektrotta	Kontrol grubu verilerimize göre-H-K loop elektrotta
RMS	2	1-2-6-9	1-5-6-7-8-9-10
N1 amplitüd	1-2-5-9	1-2-5-6-8-9	2-6-9
P1 amplitüd	1-2	1-2-5-6-8-9	1-2-5-9-10

Kendi normal verilerimize göre, daha çok sayıda katılımcı, hasta/anormal olarak değerlendirilmekte, JET ve H-K loop elektrotlar arasında anormal değerler açısından H-K loop elektrot daha az duyarlı görünmektedir (sayı azlığı nedeniyle istatistik değerlendirme yapılamamıştır).

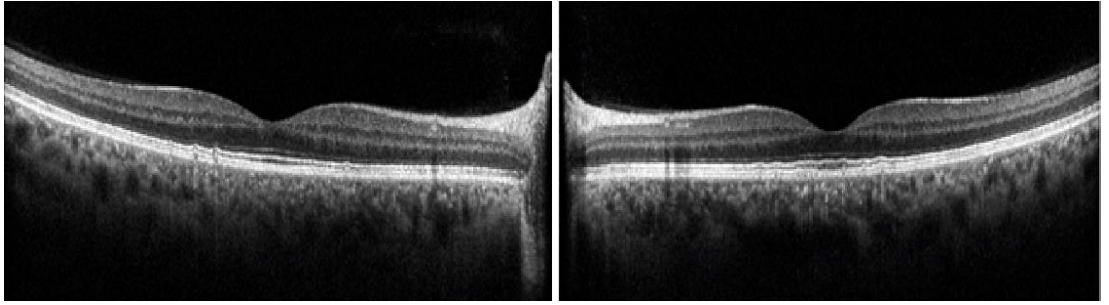
OLGU-1

A.F.

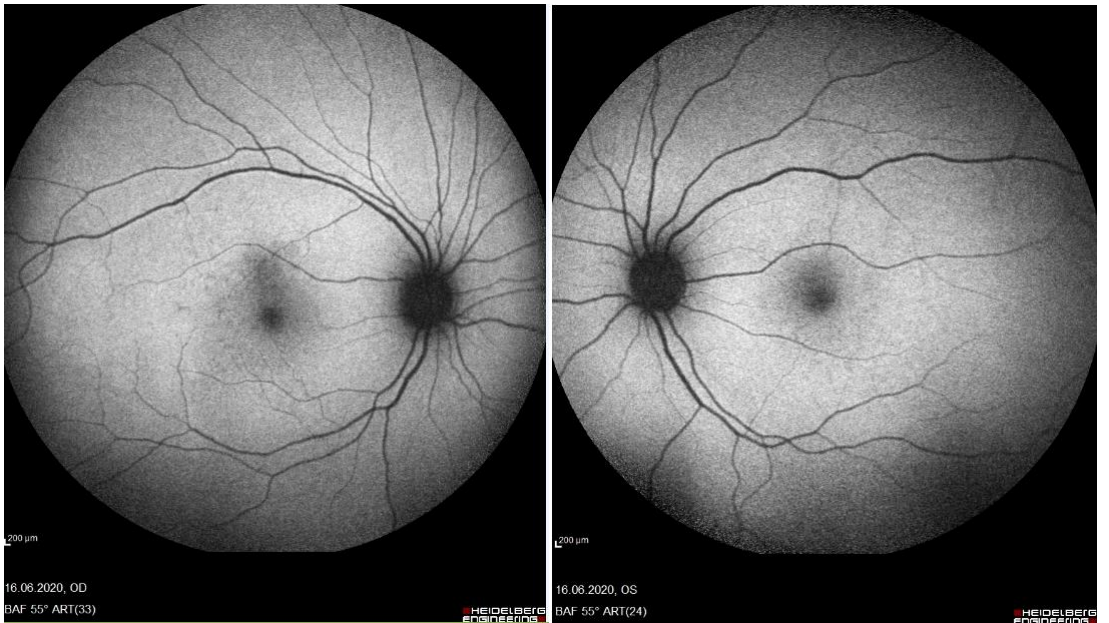
43 yaşında, Sjögren sendromu tanılı kadın hasta. 7,5 yıl 2x200 mg; son 6 aydır 1x200 mg HCQ kullanım öyküsü mevcut. Vücut ağırlığı 67 kg, boyu 1,58 m idi. Kümülatif dozu hesaplandığında 1095 g; günlük kullanım dozu 5,6 mg/kg/gün idi.

Görme keskinlikleri her iki gözde tam, ön segment ve fundus muayenesinde patoloji yoktu.

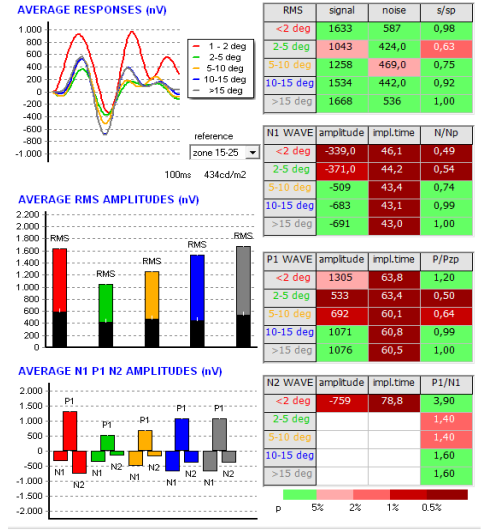
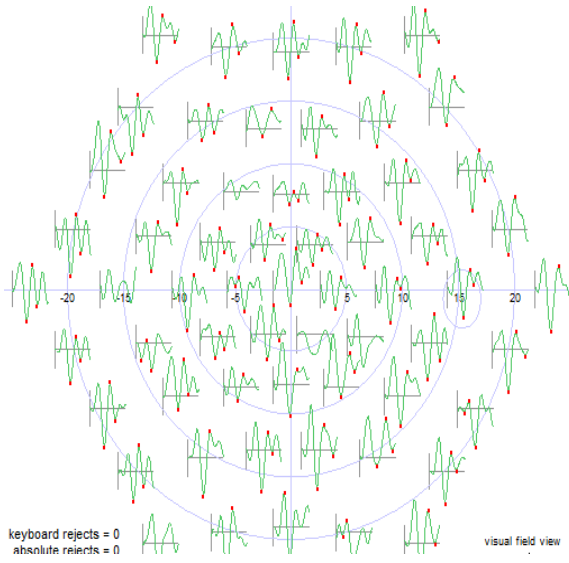
Makula OCT' de her iki gözde subfoveal RPE ve IS/OS bandında düzensizlik mevcuttu.



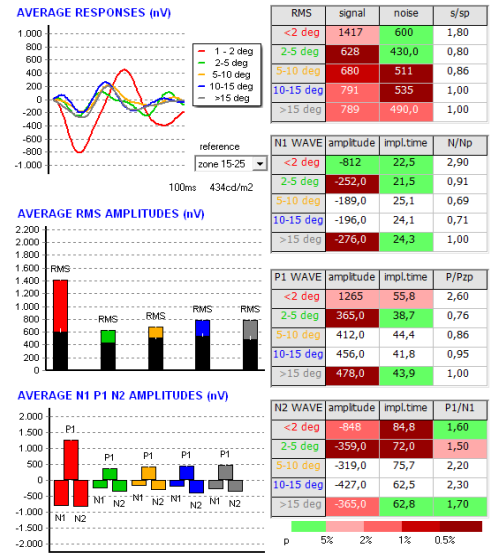
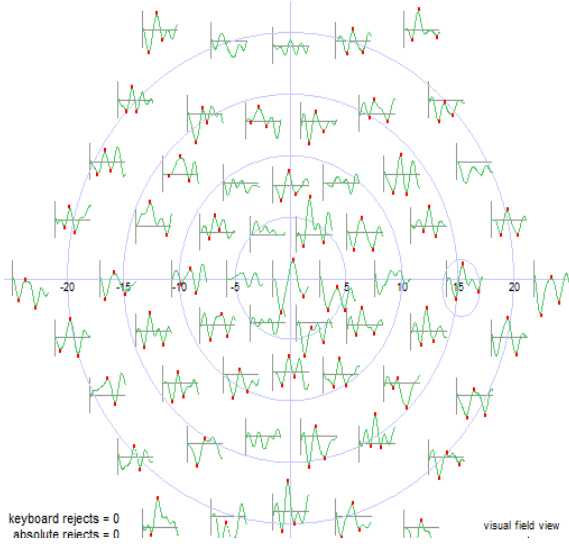
Fundus otofloresan görüntülemeye ise foveal ve parafoveal granüler görünüm hakimdi.



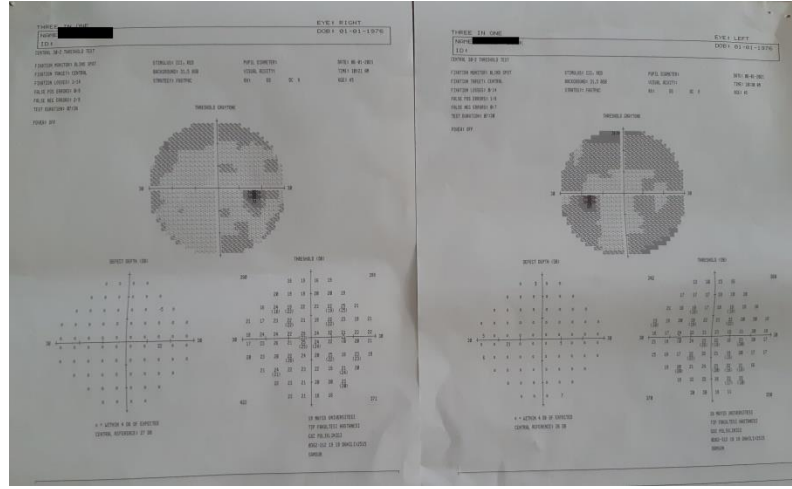
JET elektrotla yapılan mfERG kaydı



H-K loop elektrotla yapılan mfERG kaydı



30-2 Humphry renkli görme alanı testinde 10 derecelik santral alan açığı.



JET elektrotla yapılan multifokal ERG kayıtlarında N-1 dalgası amplitüdünde halka 1 ve 2' de ve P-1 dalgası amplitüdünde halka-1, 2 ve 3'te düşüklük, tüm halkalarda N-1 ve P-1 dalga implisit zamanında uzama mevcuttu.

Mevcut muayene bulgularıyla hastaya HCQ makulopatisi tanısı konuldu. Altta yatan sistemik hastalığı takip eden Romatoloğa konsülte edilip hastanın ilacı kesildi ve Hastaya 3 ay sonra göz muayenesi kontrolü önerildi.

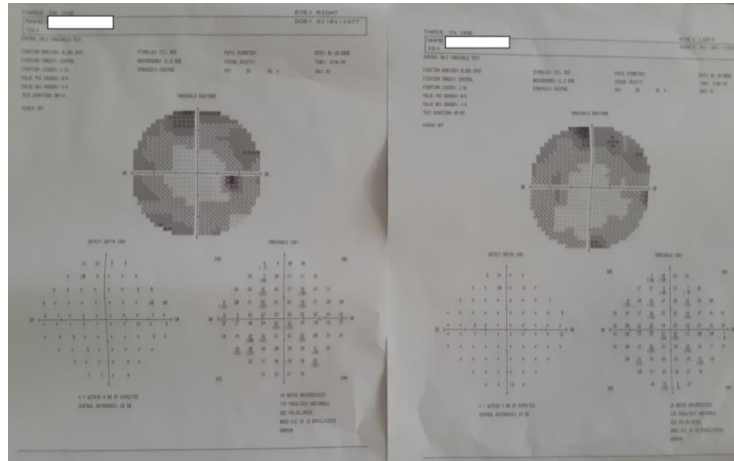
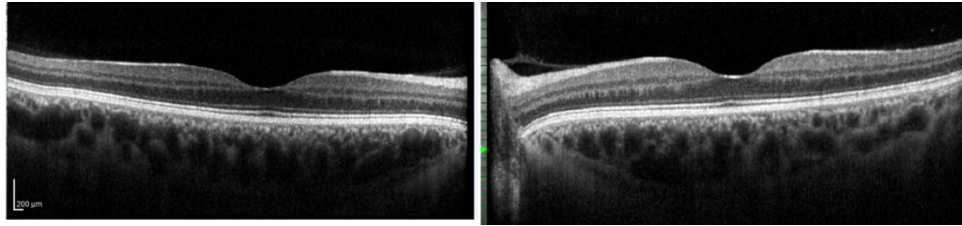
Olgu-1: Tablo 4-25, 4- 26, 4-27, 4-28, 4-29'da Hasta-1 olarak gösterilmiştir. JET elektrot verilerinde genel olarak halka-1 ve 2'de amplitüd ve implisit zamanları anormal değerlerdedir; H-K loop elektrot verilerinde ise P-1 ve N-2 amplitüd değerlerinde halka 2 ve 3'te anormal değerlerdedir. Kısıtlı normotif verilerimize göre de her iki elektrotla da hastaya HCQ retinotoksitesi tanısı konulabilir ancak bu kanıt JET elektrotta daha keskin sınırlı izlenmektedir.

OLGU-2

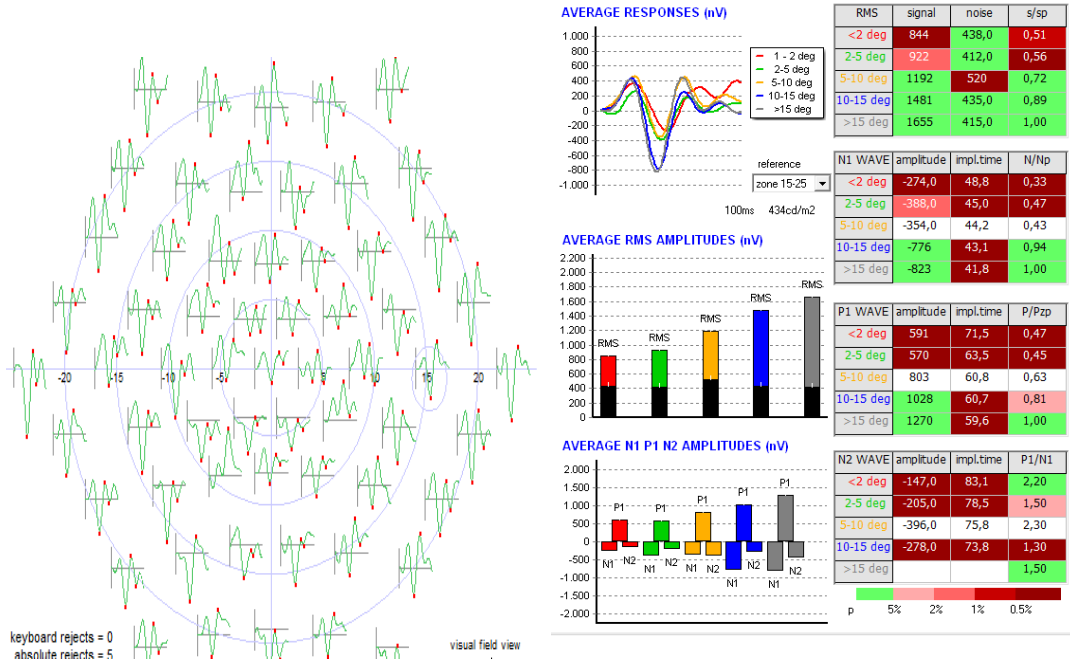
B.K.

43 yaşında Seronegatif romatoid artrit tanılı kadın hasta. 11 yıldır 2*200 mg HCQ kullanım öyküsü mevcut. Vücut ağırlığı 46 kg, boyu 1,50 m idi. Kümülatif dozu hesaplandığında 1606 g; günlük kullanım dozu 8,7 mg/kg/gün idi.

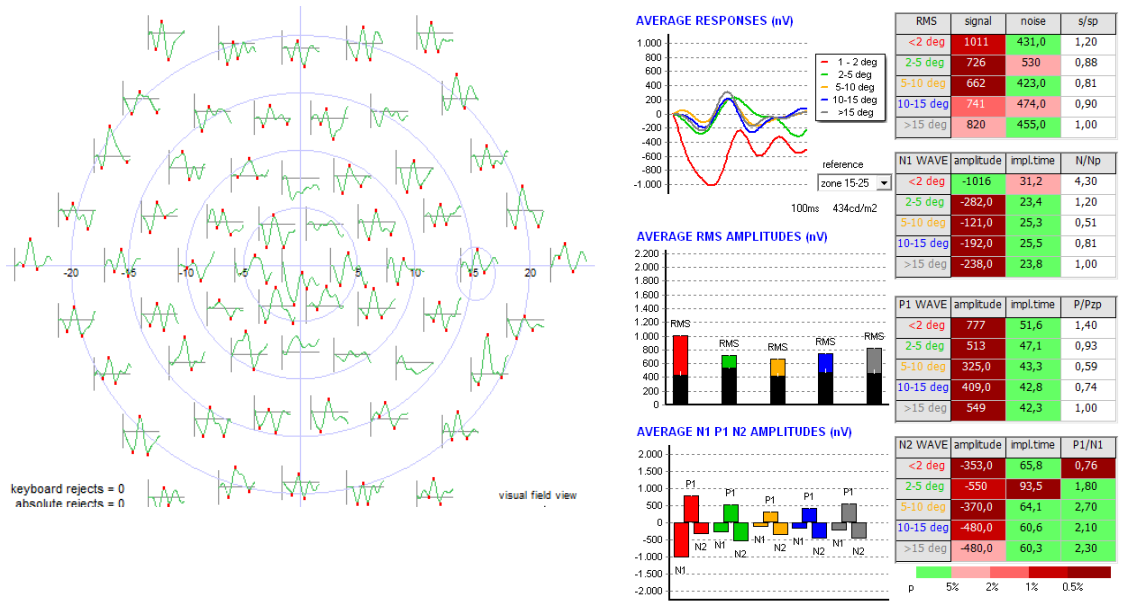
Makula OCT ve FAF görüntülemesinde bir özellik saptanmadı. 30-2 Humphry renkli görme alanı testinde 10 derecelik santral alan açığı.



JET elektrot ile yapılan mfERG kaydı



H-K loop elektrot ile yapılan mfERG kaydı



JET elektrotla yapılan multifokal ERG kayıtlarında N-1 ve P-1 dalgası amplitüdünde halka-1 ve halka-2' de düşüklük, tüm halkalarda N-1 ve P-1 dalga implisit zamanında uzama mevcuttu.

Mevcut muayene ve tetkik bulgularıyla hastaya HCQ makulopatisi tanısı konuldu. Altta yatan sistemik hastalığı takip eden Romatoloğa konsülte edilip hastanın ilacı kesildi ve Hastaya 3 ay sonra göz muayenesi kontrolü önerildi.

Olgu-2 Tablo 4-25, 4- 26, 4-27, 4-28, 4-29'da Hasta-2 olarak gösterilmiştir. JET elektrot verilerinde genel olarak halka-1 ve 2' de amplitüd ve implisit zamanları anormal değerlerdedir; H-K loop elektrot verilerinde ise N-1 ve P-1 amplitüd değerlerinde halka 2 ve 3'te anormal değerlerdedir. Kısıtlı normotif verilerimize göre de her iki elektrotla da hastaya HCQ retinotoksitesi tanısı konulabilir ancak bu kanıt JET elektrotta daha keskin sınırlı izlenmektedir.

5 TARTIŞMA

Literatürde hidrosiklorokin retinopatisi insidansı %0,1- 0,5 gibi düşük bir oranda bildirilmesine rağmen, geri dönüşümsüz görme azlığına neden olduğundan, bu ilacı kullananların düzenli takibi gerekmektedir. Hidrosiklorokin retinotoksitesinin tek tedavisi ilacın kesilmesidir (63, 64). Retinopatinin erken tespitiyle ilacın kesilmesi sonrası mfERG amplitüd yanıtının iyileştiği ve görsel fonksiyonun korunduğu; toksisiteden daha ciddi olarak etkilenen gözlerde retinopatinin ilerlemeye devam ettiği belirtilmiştir. Bu bulgular, retinopati progresyonunu durdurmak ve uzun vadeli sonuçları optimize etmek için HCQ retinopatisinde erken teşhis ve ilacı bırakmanın önemine dair kanıt sağlamaktadır (65, 66).

Ancak halen toksisite gelişmeden HCQ retinotoksitesini saptayabilecek altın standart test mevcut değildir. Amerikan Oftalmoloji Akademisi (AAO) tarafından 2016 yılında düzenlenen takip kriterlerine göre; 5 yıldan önce hidrosiklorokin retinopati riskinin düşük olması nedeniyle, ilaca başlarken bazal olarak ve 5 yıl sonrasında da yıllık Humphrey 10 – 2 beyaz stimulus görme alanı ile takip önerilmektedir, görme alanında sorun saptanmış ise; OCT, FAF ve mfERG gibi yöntemler ile tanı kesinleştikten sonra ilacın kesilmesine karar verilmesi önerilmektedir (5). Biz kliniğimizde HCQ kullanan hastaları risk faktörü içerip içermemesine göre 6-12 aylık aralıkta ayrıntılı oftalmolojik muayene, görme alanı testi, OCT ile takip etmekteyiz ve çalışmamızda bu testlere ek olarak iki farklı elektrotla mfERG testini de uyguladık.

Sisternes ve ark. HCQ retinotoksitesini saptanmış 11 hastayı 13-51 ay boyunca OCT görüntüleri alarak izlemiş ve erken veya orta düzeyde retinopati (RPE hasarı öncesi) saptanmasının ardından ilacın bırakılması ile retinopati ilerlemesinin etkili bir şekilde sınırlandırıldığını ve foveal hasarın önlendiğini belirtmişlerdir (67). Çalışmalarda hidrosiklorokin toksisitesi olan hastalarda parafoveal alanda önce kon dış segment çizgisinde sonra da iç segment-dış segment (IS/OS) çizgisinde bozulma tespit edilmiştir (68, 69). Biz de yaptığımız OCT görüntülemelerde toksisite saptadığımız iki hastadan birinde, RPE’de düzensizlik, elipsoid zonda bozulma saptadık.

Görme alanı ve OCT, makulopatiji saptamada her zaman korele olmayabilir. Bu nedenle makulopatiji erken tanımak için mümkünse her iki testin birlikte uygulanması gerekmektedir (70).

Hidroksiklorokin toksisitesinde FAF görüntülemenin baz alındığı bir çalışmada hidroksiklorokin makulopatisi tanısı konulan 10 hastanın 4'ünde erken evrede perifoveal halka şeklinde artmış otofloresans; 3'ünde ileri dönem olarak kabul edilen perifoveal benekli şekilde otofloresans azalması; daha ileri evrede olan 2 hastada RPE atrofisine bağlı perifoveal geniş hipootofloresans alan ve ağır retinopati kabul edilen 1 hastada ise arka kutupta benekli hipootofloresans ve etrafını çevreleyip genişçe periferde uzanan hipootofloresans alan saptanmıştır (46). FAF görüntüleme ile antimalaryal ilaç kullanımına bağlı erken RPE değişimlerinin doğru tespit edilebileceği belirtilmiştir. Toksikite saptadığımız iki hastadan birinde FAF görüntülemeye parafoveal granüler görünüm tespit ettik.

Multifokal ERG ile FAF görüntüleri karşılaştırıldığında, mfERG ile daha fazla retina anomalisinin saptandığı gösterilmiştir. Fundus otofloresans görüntüleme ve mfERG ile retina anomalileri tespit edildiğinde antimalaryal ilaç kullanımının durdurulması önerilmektedir (46). Bazı araştırmalarda HCQ retinotoksitesini erkenden saptamak için mfERG altın standart test olarak kabul edilmiştir (71-73).

Multifokal elektoretinogram, retinanın birden çok farklı alanının fonksiyonunun aynı anda test edilmesini sağlayan bir elektrofizyolojik testtir (74). Multifokal ERG uygulanması OCT'den daha uzun sürer, hastanın hazırlanmasını gerektirir, değerlendirilmesi daha karmaşıktır ve yorumlanması uzmanlık gerektirir. Elektoretinografi sistemleri genellikle araştırmaların yürütüldüğü ve hastaların değerlendirme için sevk edildiği ileri basamak merkezlerde mevcuttur (75). Bu nedenler mfERG'nin kullanımını kısıtlamaktadır.

Tam alan ERG gibi mfERG'de, yaşlı bireylerde ve yüksek miyop gözleri olanlarda amplitüd açısından daha düşüktür, bu nedenle bazı hastaların değerlendirilmesinde yaş ve kırma kusuru önemli olabilir. Bu nedenle, yaşa göre düzeltilmiş normal veriler önerilmektedir (74). Yapılan çalışmalarda her iki cinste de genel olarak yaş artışıyla birlikte ERG dalga amplitüplerinde düşüş ve implisit zamanında uzama izlenmiştir ve kadınlardaki dalga amplitüpleri erkeklere göre daha yüksek ve implisit zamanlar erkeklerden daha kısa olarak bulunmuştur (48, 76, 77). Yapılan çalışmalarda ERG

kayıtlarında N1, P1 ve N2 amplitüdüleri, yetişkin deneklerde miyopinin şiddeti ile önemli ölçüde korelasyon göstermiş ve miyopinin dioptrik gücü arttıkça N1, P1 ve N2'nin amplitüdüleri azalmıştır (78, 79). Çalışmamızda ise hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmaması ($p=0,845$) ve katılımcıların tamamının kadınlardan oluşması ve tüm katılımcıların refraksiyon kusuru ± 2 diyoptri aralığında olması elde ettiğimiz sonuçları kuvvetlendirmektedir.

Normal veriler kullanıldığında, her laboratuvar kendi veri tabanını geliştirmelidir. Elektrofizyolojik veriler normal bir dağılımla tanımlanmadığından, laboratuvarlar ortalamalardan ziyade ortanca değerleri bildirmeli ve normalliğin sınırları bu şekilde belirlenmelidir (74, 80). Biz de çalışmamızda elektrotlardan elde ettiğimiz sonuçların istatistiksel değerlendirmesini ortanca değeri ve non-parametrik testler üzerinden yaptık.

Kayıt ekipmanındaki yani elektrotlardaki ve kayıt parametrelerindeki farklılıklar, tüm laboratuvarlarda aynı sayısal değerlerin normal sınır olarak kullanılmasını uygunsuz hale getirmektedir (74).

García ve ark. yaptığı bir çalışmada üç farklı elektrotla (Korneal-DTL, Forniks-DTL ve JET) mfERG kayıtlarında her elektrot ile elde edilen dalga genliği, artefakt sayısı, elektrotun çekim esnasında gözden çıkma sayısı ve rahatsızlık düzeyi karşılaştırılmıştır. Test edilen üç elektrodun yanıtları hastalarda kontrol grubuna göre daha iyi korelasyon göstermiştir. JET elektrot her iki grupta da en yüksek dalga amplitüdünü sağlamış ancak daha yüksek rahatsızlık ve en çok sayıda gözden çıkma oranıyla ilişkilendirilmiş, korneal-DTL elektrotun diğer elektrotlardan daha fazla artefakt ürettiği belirtilmiştir. Çalışmanın sonucu olarak: farklı elektrotlarla dalga amplitüdü ölçümleri ilişkilendirilmiş olsa da, doğrudan karşılaştırılmaz, bu nedenle her elektrotla uygun bir normal veri tabanı oluşturmak zorunlu olduğu ve en büyük amplitüd değerini sağlayan elektrotun en doğru sonucu vereceği belirtilmiştir (81). Elektrot çıkma durumu en çok JET elektrot gibi korneal elektrotlarla yapılan ERG çekimlerinde izlenir. H-K loop elektrotun çekim esnasında gözden çıkma olasılığı yok denecek kadar azdır. Multifokal ERG çekimi esnasında elektrotun çıkması, test süresini uzatmakta, bu da hastada yorgunluğa neden olarak testte güvenilirlik kaybına neden olmaktadır (81).

H-K loop elektrot ile kaydedilen Patern-ERG dalga amplitüd değerinin altın folyo elektrotla kaydedilenlere benzer olduğu, kornea elektrotlarıyla kaydedilen değerlerin yaklaşık üçte ikisine denk geldiği, cilt elektrotları ile elde edilen amplitüdün üç katından fazla olduğu belirtilmiştir (82). Farklı elektrot tiplerinde elde edilen amplitüd ve implisit zamanındaki farklılıkların, yapıldıkları ve kaplandıkları malzemelerin direnci ile kapasitif özellikleri ve kayıt yüzeyinin genişliği gibi elektrotlardan geçen akım miktarını yöneten fiziksel faktörlerden kaynaklanması muhtemeldir (83). Elektrotun gözdeki konumunun, elde edilen dalga amplitüdündeki farklılıkları açıklamak için önemli bir faktör olduğu da bildirilmektedir (81). Otto ve Bach, Patern-ERG’de DTL elektrot kullanan 16 göz üzerinde yaptıkları çalışmada, elektrotu alt konjonktival fornikse yerleştirmek yerine kornea boyunca yerleştirdiklerinde dalga amplitüdünün % 20 daha yüksek kaydedildiğini bulmuşlardır (84). Kornea, konjonktivadan daha iyi bir elektrik iletkenidir ve ERG sinyal amplitüdüleri, elektrot korneanın merkezine ne kadar yakın konumdaysa amplitüd o kadar büyük değerde ölçülmektedir (85, 86). Esakowitz ve ark. dört sağlıklı gönüllüde 6 farklı elektrotu karşılaştırdıkları çalışmada, ERG kaydının kalitesi, elektrotu takma kolaylığı ve çekim esnasında hasta konforu düşünüldüğünde test edilen elektrotların hiçbirinin tam ideal olmadığını belirtmiştir. Özellikle palpebral fissür dar ise Burian Allen elektrotu yerleştirmek kolay değildir. JET elektrotun yerleştirilmesi Burian Allen'den nispeten daha rahat ve daha kolaydır. C-glide elektrotunun kaba kayıt ucu ve kirpiklere dokunan plastik kancası, onu rahatsız edici hale getirir. Altın folyo elektrot nispeten iyi tolere edilir ve takılması nispeten basittir ancak bazı deneklerde göz kırpması sırasında yer değiştirir; ayrıca bu elektrot esnektir ve alt kirpiklerin üzerinde bir arkın oluşturulması el becerisi gerektirir. Tüm denekler DTL elektrotunun en konforlu olduğunu düşünmüşler, ancak diğer elektrotlarla karşılaştırıldığında hafif, ince, çok yivli yapıda olması nedeniyle bu elektrotun, alt göz kapağı kenarına yerleştirilmesi daha zor olarak değerlendirilmiştir. Deri elektrotlarının uygulanması çok kolaydır, ancak düşük empedans, teması sağlamak için genellikle altta yatan cildin çok iyi temizlenmesini hatta cildin kazınmasını gerektirir ve bu da katılımcılar tarafından rahatsız edici olarak kabul edilmiştir (61). Parks ve ark. yaptığı çalışmada mfERG normal verilerini oluşturmayı amaçlamış ve H-K loop elektrotu kullanmıştır. H-K loop elektrotun, altın folyo

elektrot kadar hassas olduğunu ve kontakt lens elektrotlarından daha az rahatsızlığa neden olduğunu belirtmişlerdir. VERIS sistemi ile, 20 sağlıklı gönüllünün 25 derecelik bir görsel alanın ayrı ayrı 61 hegzagondaki tüm yanıtları ERG dalga formlarını incelemişler, normal verilerini oluşturmuşlardır. Ayrıca 20 katılımcının 10'una mfERG testi ikinci defa yapılmış, bu sayede testin tekrarlanabilirliğini değerlendirmişlerdir. Tekrarlanabilirliğin eksantriklikle yani merkezden uzaklaştıkça arttığını, bunun da merkezden uzaklaştıkça konilerin yoğunluğundaki azalmaya bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (80).

Biz de çalışmamızda JET elektroda göre dalga amplitüdünü daha düşük ölçtüğü bilinen ancak hasta açısından daha konforlu ve hasta başı maliyeti daha düşük olan H-K loop elektrotla HCQ retinopatisi hastalarını tanımlayabilir miyiz sorusuna cevap aradık. Hasta grubumuzla aynı demografik verilere sahip kontrol grubunu çalışmaya dahil ederek hem H-K loop hem de JET elektrotlar için güç analizi ile elde ettiğimiz sayı doğrultusunda, çalışmamızı kendi normal değerlerimize göre yorumlamayı hedefledik.

Çalışmamızda beş yıldan daha uzun süre, günlük en az 200 mg HCQ kullanan hasta grubuyla demografik verileri benzer olan kontrol grubu verileri karşılaştırıldı. İki farklı elektrotla kaydedilen mfERG verileri istatistiksel olarak değerlendirildi. Hidroksiklorokine bağlı erken retinal hasarın tespitinde kullanılan yöntemlerden özellikle mfERG'nin farklı elektrot verileriyle etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlandı. Pek çok çalışmada ERG elektrot tiplerinin birbirleriyle karşılaştırıldığı bilinmektedir ancak JET ve H-K loop elektrotu birebir karşılaştıran ve HCQ kullanan hastalarda mfERG verilerini farklı elektrotlarla yorumlanmasını içeren bir çalışma yaptığımız literatür taramasında tespit etmedik.

Çalışmamızda, gruplar arasında; RMS ve N-1, P-1, N-2 dalga amplitüdlерinin karşılaştırılması ile farklı elektrotlarda farklı halkaların istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilendiği sonucuna varıldı. Hasta grubunda JET elektrotta tüm dalgalarda halka-1 etkilenirken; H-K loop elektrotta ise halka-2'nin etkilendiği görüldü. Bu, iki elektrot sonuçlarının örtüşmediğini gösterse de her iki elektrotun da kendi içerisinde bir tutarlılığa sahip olduğunu düşündürmektedir. Etkilenen halkanın elektrota göre değişim nedeni konusunda ise yorumumuz daha çok elektrotun kayıt lokalizasyonu ile olduğu yönündedir. Korneanın, konjonktiva ve skleradan iyi bir iletken olması ve

altın gibi düşük dirençli bir malzemedan yapılmış olması, JET elektrotu daha yüksek amplitüd elde edilen elektrot haline getirmektedir (83, 85) .

Klorokin ve hidrosiklorokin retinal toksisitesinde en karakteristik mfERG bulguları: parafoveal P1 amplitüdünde azalma ve N1 ve P1 implisit zamanında uzamadır (45, 58, 59). Maturi ve ark. yaptıkları bir çalışmada HCQ retinotoksitesinde dört farklı türde amplitüdlere düşmenin izlendiği mfERG modeli tanımlamışlardır, bunlar sıklık sırasına göre: parasantral depresyon, foveal depresyon, periferik depresyon ve genel depresyon modelleri şeklindedir (87). Çalışmamızda retinal toksisite saptadığımız 2 hastamızda ERG cihazının normallerine göre JET elektrotla kaydedilen mfERG’de cihazın verilerine göre baktığımızda halka-1 ve halka-2’de N1 ve P1 dalga amplitüdlерinde düşme; tüm halkalarda N1 ve P1 dalgası implisit zamanında uzama tespit ettik.

Kontrol ve hasta gruplarında H-K loop ve JET elektrotta elde edilen amplitüd değerleri arasında korelasyon bulunamamıştır. Bunun nedenini tam olarak açıklayamasak da H-K loop elektrotla elde edilen amplitüd değerlerinin JET elektrotla elde edilen amplitüd değerlerinden daha düşük elde edilmesi ile mfERG’nin direkt potansiyellerden oluşmadığı ve matematiksel bir çıkarım olmasına bağlayabiliriz. Kontrol grubunda N-1, P-1 ve N-2 dalgalarının implisit zamanlarındaki çoğu halkada izlenen korelasyon her iki elektrotta pik amplitüde ulaşma sürelerinin benzerliğini göstermektedir. Ancak kontrol grubunda izlenen implisit zamanlarındaki bu korelasyon hasta grubunda izlenememiştir.

Kliniğimizdeki mfERG cihazının normal verilerine göre HCQ toksisitesi tanısı konulan Hasta-1 ve Hasta-2’ye kendi normal verilerimize göre JET elektrotla bariz olarak tanı konulabilirken; H-K loop elektrotta da daha önce belirttiğimiz gibi halka-2 ve halka-3’ü baz alırsak bu tanı konulabilir. Ayrıca N-1 ve P-1 dalgalar üzerinden değerlendirecek olursak farklı elektrotlarla tespit ettiğimiz riskli hastalar iki elektrot grubunda birbirine benzerdir. Kontrol grubumuzla oluşturduğumuz kısıtlı normal verilerimize göre hasta bazında yapılan değerlendirmede genel olarak muhtemel patoloji saptanan hastaların her iki elektrotta uyduğu ancak patolojik değerlerin JET elektrotta halka 1-2’de; H-K loop elektrotta halka 2-3’te yoğunlaştığı izlenmektedir. Cihazın normallerine göre HCQ retinotoksitesite tanısı konulan hastaların kendi normal verilerimize göre de JET elektrotta daha bariz olmak üzere her iki elektrotta retinotoksitesite grubunda yer alması ile bu tanı doğrulanmıştır. Kendi kontrol grubumuzdan oluşturduğumuz JET elektrot

normal verilerimize göre, hastaları değerlendirdiğimizde cihazın JET elektrot normallerine göre daha fazla sayıda anormal değerler bulunmaktaydı. Aynı sonuçlar H-K loop için de geçerlidir. Bunun nedenini kontrol grubumuzdaki gönüllülerden elde ettiğimiz dalga amplitüdlerinin, cihazın normal olarak kabul ettiği amplitüd değerlerinden yüksek olmasıyla açıklayabiliriz. Ayrıca normal değerlerin oluşturulduğu denek sayısının artırılmasıyla, daha güvenilir sonuçların elde edileceği ve H-K loop elektrotun mfERG ile HCQ toksisitesini belirlemede diğer elektrotlara tercih edilebileceği kanaatimiz devam etmektedir. Bu durum, her elektrofizyoloji laboratuvarının kendi morallerini belirlemesi ve bunu belirlerken de mümkün olduğunca çok sayıda denekle geniş bir veritabanı oluşturmanın önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak JET elektrotun elde ettiği yüksek dalga amplitüdüleri sayesinde retinal patolojiyi bariz bir şekilde gösterdiği ancak H-K loop elektrotun da kendi normal verilerinin oluşturulmasıyla retinal patolojiyi saptamada değerli olduğunu söyleyebiliriz. Çalışmamızda hasta ve gönüllü sayısının az olduğu düşünülebilir. Ancak çalışma öncesinde yapılan güç analizinde önerildiğinden daha fazla sayıda katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta grubunda toksisitesi olan hasta sayısı az bulunabilir. Ancak çalışmanın dizaynında toksisitesi olup olmadığı bilinmeksizin HCQ kullanan grubun değerlendirilmesi planlanmıştır. Primer amacımızın HCQ retinotoksitesini belirlemek olmadığı, iki farklı elektrotun verilerinin karşılaştırmak olduğu ifade edilmiştir. Bunu da cihazın kendi normal değerleri üzerinden değil; kendi kontrol grubumuzun normal verileri ile değerlendirmeyi uygun bulduk.

Çalışmamızda erkek katılımcıların bulunmaması bir eksikliğimizdir ancak cinsiyetin özellikle ERG dalga değerleri sonuçlarını etkileyeceği ve HCQ kullanan hastaların çoğunun kadın olduğu düşünülürse sonuçlarımız HCQ retinopatisi açısından geniş olan kısmı kapsayabilir.

Çalışmamızda elektrot karşılaştırması ana hedef olup iki aktif elektrot arasında çok fazla veriyi (kırkbeş adet) birbiriyle karşılaştırdık. Çok sayıda parametre bulunması, mfERG testine özgü olup, sonuçların değerlendirilmesinde zorluk oluşturması çalışmamızın bir başka kısıtlayıcı yönü olarak düşünülebilir. Bu kırkbeş karşılaştırma sonucundan tek bir ana karşılaştırma yapmak; Patern ERG'de olabileceği gibi elektrotlar arasında bir sabit amplitüd oranını belirlemek mümkün olmamıştır. Yine de kabaca bir amplitüd oranından bahsetmek gerekirse elde ettiğimiz sonuçlardan H-K loop elektrotla elde edilen

amplitüdler JET elektrotla elde edilen amplitüdlerin yaklaşık % 40-50'sine denk gelmektedir.

Hasta sayısını ve kontrol grubuna dahil edilen sağlıklı gönüllü sayılarının artırılması ve hasta grubunda sadece kesin olarak hidrosiklorokin retinopatisi tanısı konulan hastaların olması, daha geniş popülasyonda çalışmaların yapılması planlanabilir.

6 SONUÇLAR

- 1- Hidroksiklorokin retinotoksitesisi nadir ama sekel bırakıcıdır. Bu nedenle erken teşhisi önemlidir.
- 2- Elektrofizyolojik testlerin uygulama ve standardizasyon zorluğuna karşın GA, FAF, makula OCT gibi görüntüleme yöntemleri ile HCQ retinopatisi tanımlanabilmektedir. Ancak mfERG'nin çok daha erken evrede retinopatiyi saptadığı düşünülmektedir.
- 3- Çalışmanın amacı; en az beş yıl süreyle ve en az 200 mg/gün dozda HCQ kullanan hastalar ile sağlıklı gönüllüler arasında; JET ve H-K loop elektrotlarla yapılan mfERG sonuçlarını değerlendirmektir. Bu amaçla her iki grupta onar göz değerlendirmeye alınmıştır.
- 4- Hasta ve kontrol grubu arasında aynı elektrot verileri ve de iki elektrottan elde edilen veriler aynı grup içerisinde karşılaştırıldı. RMS-Sinyal, RMS-Gürültü, N-1, P-1, N-2 dalga amplitüdüleri ve implisit zamanları karşılaştırıldı.
- 5- Hasta ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmada dalga amplitüdlerinde; JET elektrotta halka-1'de anlamlı fark elde edilirken H-K loop elektrotta bu fark halka-2'de yoğunlaştığı izlenmiştir. Elektrotlarda patoloji saptanan halkalar gruplar arasında farklı olmasına rağmen, elektrot verilerinin kendi içerisindeki tutarlılığı dikkate değerdir. Multifokal ERG'de H-K loop elektrotla elde edilen amplitüdlerle, JET elektrotla elde edilen amplitüdümler arasında bir oran vermek pek mümkün gibi görünmese de bu oranın yaklaşık %45-50'ye denk geldiği söylenebilir.
- 6- Cihazın normal verileri ve diğer klinik testlere göre iki hastaya HCQ toksitesisi tanısı konuldu. Kendi normallerimize göre ise JET ve H-K loop elektrotların her ikisinde de daha fazla sayıda göz, anormal dalga amplitüdlerine sahipti. Bunun nedeni kontrol grubumuzdaki sağlıklı gönüllülerin değerlerinin cihaz normal verilerine göre yüksek olmasına ve sağlıklı gönüllü sayısının az olmasına bağlayabiliriz.
- 7- JET elektrotun elde ettiği yüksek dalga amplitüdleri sayesinde retinal patolojiyi bariz bir şekilde gösterdiği ancak H-K loop elektrotun da kendi normal verilerinin oluşturulmasıyla retinal patolojiyi saptamada değerlidir.
- 8- Multifokal ERG'de oluşan sinyaller retinanın lokal bölgelerinden kaydedilen doğrudan elektriksel potansiyeller olmadığını matematiksel bir çıkarım

olduklarını akılda tutmak önemlidir. Bu nedenle her laboratuvarın kullanılan elektrot tipi de göz önünde bulundurularak kendi normal verilerini oluşturması gerekmektedir.

- 9- Çalışmanın kontrol grubu verileri sayısal olarak normal veritabanı oluşturmak açısından kısıtlı bulunsa da yeterli sayıda daha geniş bir veritabanı ile H-K loop elektrotun mfERG’de güvenle kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.
- 10- Konuyu aydınlatmak için daha fazla sayıda denekle yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

7 KAYNAKLAR

1. Rynes RI. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. *Br J Rheumatol.* 1997;36(7):799-805.
2. Mackenzie AH. Pharmacologic actions of 4-aminoquinoline compounds. *The Am J Med.* 1983;75(1):5-10.
3. Hobbs H, Sorsby A, Freedman A. retinopathy following chloroquine therapy. *Lancet.* 1959:478-80.
4. Shearer RV, Dubois EL. Ocular changes induced by long-term hydroxychloroquine (Plaquenil) therapy. *Am J Ophthalmol.* 1967;64(2):245-52.
5. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology.* 2016;123(6):1386-94.
6. Rosenthal A, Kolb H, Bergsma D, Huxsoll D, Hopkins J. Chloroquine retinopathy in the rhesus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1978;17(12):1158-75.
7. 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.
8. Mahon G, Anderson H, Gardiner T, McFarlane S, Archer D, Stitt A. Chloroquine causes lysosomal dysfunction in neural retina and RPE: implications for retinopathy. *Curr Eye Res.* 2004;28(4):277-84.
9. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(12):1453-60.
10. Marmor MF. Comparison of screening procedures in hydroxychloroquine toxicity. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(4):461-9.
11. Mißner S, Kellner U. Comparison of different screening methods for chloroquine/hydroxychloroquine retinopathy: multifocal electroretinography, color vision, perimetry, ophthalmoscopy, and fluorescein angiography. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012;250(3):319-25.
12. Aydın YA. Retina Hastalıkları. Temel Göz Hastalıkları. Ed. Aydın PO, Aydın YA. 1(1). Ankara, 2015; 633-636.
13. Ozturk BT. Akkiz Makula Hastalıkları. Klinik Oftalmoloji Sistemik Yaklaşım. Ed. Kanski JJ, Bowling B. 7.1. Ankara, 2013;594-595.
14. Yannuzzi LA. Retina Atlası. 1.1. Ankara. 2013;1-4.
15. dos Reis Neto ET, Kakehasi AM, de Medeiros Pinheiro M, et al. Revisiting hydroxychloroquine and chloroquine for patients with chronic immunity-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Adv Rheumatol.* 2020;60(1):1-11.
16. Zhang C, Huang S, Zheng F, Dai Y. Controversial treatments: An updated understanding of the coronavirus disease 2019. *J Med Virol.* 2020;92(9):1441-8.
17. Plantone D, Koudriavtseva T. Current and Future Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Infectious, Immune, Neoplastic, and Neurological Diseases: A Mini-Review. *Clin Drug Investig.* 2018;38(8):653-71.
18. Al-Bari MAA. Targeting endosomal acidification by chloroquine analogs as a promising strategy for the treatment of emerging viral diseases. *Pharmacol Res Perspect.* 2017;5(1):e00293.
19. Yusuf I, Sharma S, Luqmani R, Downes S. Hydroxychloroquine retinopathy. *Eye.* 2017;31(6):828-45.

20. Yam J, Kwok A. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Hong Kong Med J*. 2006;12(4):294.
21. Stokkermans TJ, Goyal A, Bansal P, Trichonas G. Chloroquine And Hydroxychloroquine Toxicity. 2021 Apr 22. In: *StatPearls [Internet]*.
22. Bernstein HN. Ophthalmologic considerations and testing in patients receiving long-term antimalarial therapy. *Am J Med*. 1983;75(1):25-34.
23. Mackenzie AH. Dose refinements in long-term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarials. *Am J Med*. 1983;75(1):40-5.
24. Bernstein H. Ocular safety of hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil). *South Med J*. 1992;85(3):274-9.
25. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2002;109(7):1377-82.
26. Michaelides M, Stover NB, Francis PJ, Weleber RG. Retinal toxicity associated with hydroxychloroquine and chloroquine: risk factors, screening, and progression despite cessation of therapy. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(1):30-9.
27. Yakovleva MA, Radchenko AS, Feldman TB, et al. Fluorescence characteristics of lipofuscin fluorophores from human retinal pigment epithelium. *Photochemical & photobiological sciences : Official journal of the European Photochem Photobiol Sci*. 2020;19(7):920-30.
28. Bernstein HN, Ginsberg J. The pathology of chloroquine retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1964;71(2):238-45.
29. 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 Ophthalmology*. 2001;131(6):761-6.
30. Easterbrook M. Detection and prevention of maculopathy associated with antimalarial agents. *Int Ophthalmol Clin*. 1999;39(2):49-57.
31. Bernstein H. Ocular safety of hydroxychloroquine. *Ann Ophthalmol*. 1991;23(8):292.
32. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*. 2011;118(2):415-22.
33. Johnson MW, Vine AK. Hydroxychloroquine therapy in massive total doses without retinal toxicity. *American J Ophthalmol*. 1987;104(2):139-44.
34. Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2010;62(6):775-84.
35. Koktekir BE, Gedik S. Sistemik İlaçların Oküler Yan Etkileri.Klinik Oftalmoloji Sistemik Yaklaşım. Ed.Kanski JJ, Bowling B.7.1.Ankara. 2013:864-865.
36. Melles RB, Marmor MF. Pericentral retinopathy and racial differences in hydroxychloroquine toxicity. *Ophthalmology*. 2015;122(1):110-6.
37. Lee DH, Melles RB, Joe SG, et al. Pericentral hydroxychloroquine retinopathy in Korean patients. *Ophthalmology*. 2015;122(6):1252-6.
38. Anderson C, Pahk P, Blaha GR, et al. Preferential hyperacuity perimetry to detect hydroxychloroquine retinal toxicity. *Retina*. 2009;29(8):1188-92.

39. Geitzenauer W, Hitzenberger CK, Schmidt-Erfurth UM. Retinal optical coherence tomography: past, present and future perspectives. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(2):171-7.
40. Aydin A, Bilge AH. Optik Koherens Tomografinin Glokomda Yeri. *Glokom-Katarakt/J Glaucoma-Cataract.* 2007;2(2).
41. Rodriguez-Padilla JA, Hedges TR, Monson B, Srinivasan V, et al. High-speed ultra-high-resolution optical coherence tomography findings in hydroxychloroquine retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 2007;125(6):775-80.
42. 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;107:28.
43. Turgut B, Turkuoglu P, Koca SS, Aydemir O. Detection of the regression on hydroxychloroquine retinopathy in optical coherence tomography. *Clin Rheumatol.* 2009;28(5):607-9.
44. Delori FC, Dorey CK, Staurenghi G, Arend O, Goger DG, Weiter JJ. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36(3):718-29.
45. Von Rückmann A, Fitzke F, Bird A. Distribution of fundus autofluorescence with a scanning laser ophthalmoscope. *Br J Ophthalmol.* 1995;79(5):407-12.
46. Kellner U, Renner AB, Tillack H. Fundus autofluorescence and mfERG for early detection of retinal alterations in patients using chloroquine/hydroxychloroquine. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(8):3531-8.
47. Martínez-Costa L, Ibañez MV, Murcia-Bello C, et al. Use of microperimetry to evaluate hydroxychloroquine and chloroquine retinal toxicity. *Can J Ophthalmol.* 2013;48(5):400-5.
48. McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol.* 2015;130(1):1-12.
49. Hood DC, Bach M, Brigell M, et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). *Doc Ophthalmol.* 2012;124(1):1-13.
50. Sutter EE, Tran D. The field topography of ERG components in man—I. The photopic luminance response. *Vis Res.* 1992;32(3):433-46.
51. Bitirgen G, Kerimoglu H. Hereditör Fundus Distrofileri. *Klinik Oftalmoloji Sistemik Yaklaşım.* Ed.Kanski JJ, Bowling B.7.1.Ankara. 2013:648-649.
52. Sutter EE. A deterministic approach to nonlinear systems analysis. *Nonlinear vision: determination of neural receptive fields, function, and networks.* 1992:171-220.
53. de Carvalho AC, da Silva Souza G, Gomes BD, Rodrigues AR, Ventura DF, de Lima Silveira LC. Method to Identify Nonsignificant Responses at Multifocal Electroretinogram Recordings. *Electroretinograms. Adv. Ther.* 2011:79.
54. Miyake Y. *Electrodiagnosis of retinal disease: Springer Science & Business Media;* 2006.
55. Hood DC. Assessing retinal function with the multifocal technique. *Prog Retin Eye Res.* 2000;19(5):607-46.
56. Voss Kyhn MC. Multifocal electroretinography (mfERG) in porcine eyes: establishment, sensitivity and functional implications of induced retinal lesions. *Acta Ophthalmol Scan.* 2007;85(thesis3):1-24.

57. Lai TY, Chan W-M, Li H, Lai RY, Lam DS. Multifocal electroretinographic changes in patients receiving hydroxychloroquine therapy. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(5):794-807. e1.
58. Kellner U, Kraus H, Foerster M. Multifocal ERG in chloroquine retinopathy: regional variance of retinal dysfunction. *Graefes Arch Clin Ophthalmol.* 2000;238(1):94-7.
59. Tzekov RT, Serrato A, Marmor MF. ERG findings in patients using hydroxychloroquine. *Doc Ophthalmol.* 2004;108(1):87-97.
60. Maturi RK, Yu M, Weleber RG. Multifocal Electroretinographic Evaluation of Long-term Hydroxychloroquine Users. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(7):973-81.
61. Esakowitz L, Kriss A, Shawkat F. A comparison of flash electroretinograms recorded from Burian Allen, JET, C-glide, gold foil, DTL and skin electrodes. *Eye.* 1993;7 (Pt 1):169-71.
62. T.C. Sağlık Bakanlığı İstasyon Aile Sağlığı Merkezi..<http://www.istasyonasm.com/hesaplamalar/kilohesap> adresinden 02/06/2021 tarihinde erişilmiştir.
63. Wang C, Fortin P, Li Y, Panaritis T, Gans M, Esdaile J. Discontinuation of antimalarial drugs in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1999;26(4):808-15.
64. Mavrikakis I, Sfikakis PP, Mavrikakis E, Rougas K, Nikolaou A, Kostopoulos C, et al. The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: a reappraisal. *Ophthalmology.* 2003;110(7):1321-6.
65. Allahdina AM, Chen KG, Alvarez JA, Wong WT, Chew EY, Cukras CA. Longitudinal changes in eyes with hydroxychloroquine retinal toxicity. *Retina.* 2019;39(3):473-84.
66. Moschos MM, Nitoda E, Chatziralli IP, Gatziofias Z, Koutsandrea C, Kitsos G. Assessment of hydroxychloroquine maculopathy after cessation of treatment: an optical coherence tomography and multifocal electroretinography study. *Drug Des, Devel Ther.* 2015;9:2993-9.
67. de Sisternes L, Hu J, Rubin DL, Marmor MF. Localization of damage in progressive hydroxychloroquine retinopathy on and off the drug: inner versus outer retina, parafovea versus peripheral fovea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(5):3415-26.
68. Fontaine F, Rougier MB, Korobelnik JF. Optical coherence tomography in hydroxychloroquine retinopathy: two observational case reports. *Retin Cases Brief Rep.* 2007;1(3):131-3.
69. Pasadhika S, Fishman GA, Choi D, Shahidi M. Selective thinning of the perifoveal inner retina as an early sign of hydroxychloroquine retinal toxicity. *Eye.* 2010;24(5):756-63.
70. Marmor MF, Melles RB. Disparity between visual fields and optical coherence tomography in hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology.* 2014;121(6):1257-62.
71. Cukras C, Huynh N, Vitale S, Wong WT, Ferris FL, Sieving PA. Subjective and objective screening tests for hydroxychloroquine toxicity. *Ophthalmology.* 2015;122(2):356-66.
72. Iftikhar M, Kaur R, Nefalar A, et al. microperimetry as a screening test for hydroxychloroquine retinopathy: The Hard-Risk-1 Study. *Retina.* 2019;39(3):485-91.

73. Alghanem H, Padhi TR, Chen A, et al. Comparison of Fundus-Guided Microperimetry and Multifocal Electroretinography for Evaluating Hydroxychloroquine Maculopathy. *Transl Vis Sci Technol.* 2019;8(5):19.
74. Hoffmann MB, Bach M, Kondo M, et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2021 update). *Doc Ophthalmol.* 2021;142(1):5-16.
75. Chen E, Brown DM, Benz MS, et al. Spectral domain optical coherence tomography as an effective screening test for hydroxychloroquine retinopathy (the “flying saucer” sign). *Clin Ophthalmol.* 2010;4:1151.
76. Harrison WW, Bearse MA, Ng JS, Barez S, Schneck ME, Adams AJ. Reproducibility of the mfERG between instruments. *Doc Ophthalmol.* 2009;119(1):67-78.
77. Seiple W, Vajaranant TS, Szlyk JP, et al. Multifocal electroretinography as a function of age: the importance of normative values for older adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(4):1783-92.
78. Luu CD, Lau AM, Lee S-Y. Multifocal electroretinogram in adults and children with myopia. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(3):328-34.
79. Park S, Kim SH, Park TK, Ohn Y-H. Evaluation of structural and functional changes in non-pathologic myopic fundus using multifocal electroretinogram and optical coherence tomography. *Doc Ophthalmol.* 2013;126(3):199-210.
80. Parks S, Keating D, Williamson T, Evans A, Elliott A, Jay J. Functional imaging of the retina using the multifocal electroretinograph: a control study. *Br J Ophthalmol.* 1996;80(9):831-4.
81. García-García Á, Muñoz-Negrete FJ, Rebolleda G. Variability of the multifocal electroretinogram based on the type and position of the electrode. *Doc Ophthalmol.* 2016;133(2):99-108.
82. Hawlina M, Konec B. New noncorneal HK-loop electrode for clinical electroretinography. *Doc Ophthalmol.* 1992;81(2):253-9.
83. Geddes LA. Electrodes and the Measurement of Bioelectrical Events. *Wiley-Interscience.* 1972:99-102.
84. Otto T, Bach M. Reproducibility of the pattern electroretinogram. *Der Ophthalmologe: Ophthalmologe.* 1997;94(3):217-21.
85. Honda Y. Some characteristics of the c-wave of ERGs recorded by a pair of electrodes on the cornea and sclera. *Graefes Arch Clin Ophthalmol.* 1977;202(1):19-26.
86. McAllan A, Sinn J, Aylward G. The effect of gold foil electrode position on the electroretinogram in human subjects. *Vis Res.* 1989;29(9):1085-7.
87. Maturi RK, Yu M, Weleber RG. Multifocal electroretinographic evaluation of long-term hydroxychloroquine users. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(7):973-81.

