

# Sistemik Hidroksiklorokin Kullanımı ve Erken Evre Maküla Fonksiyon Değişimleri\*

## Systemic Hydroxychloroquine Use and Short Term Alterations in Macular Functions

U. Şahin TİĞ<sup>1</sup>, Yavuz BARDAK<sup>2</sup>, Osman ÇEKİÇ<sup>3</sup>, Aykut Arslan YILDIZ<sup>4</sup>, Ercan TUNÇ<sup>5</sup>, Mehmet ŞAHİN<sup>6</sup>

Klinik Çalışma

Original Article

### ÖZ

**Amaç:** Sistemik hidroksiklorokin kullanımı sonrasında maküla fonksiyonlarında meydana gelen erken evre değişikliklerinin araştırılması.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya sistemik hidroksiklorokin kullanım endikasyonu olan 22 romatoid artritli ve 4 sistemik lupus eritematozuslu 26 hastanın 52 gözü dahil edildi. Maküla fonksiyonları, kontrast duyarlılık, renkli görme, yakın stereopsis ile maküla eşik testi hidroksiklorokin tedavisi (400 mg/gün) öncesi ve sonrası 1, 2, 3 ve 4. aylarda değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması  $42 \pm 2$  yıl ( $\pm$ SEM) idi. Son muayenede, tedavi öncesine göre uzak görme keskinliği ( $0.05 \pm 0.02$  [logMAR] ve  $0.05 \pm 0.02$ ,  $P=1$ ) ve yakın görme keskinliğinde ( $0.05 \pm 0.04$  ve  $0.05 \pm 0.04$ ,  $P=1$ ) belirgin fark bulunamadı. Kontrast duyarlılık ise ikinci ayda  $1.26 \pm 0.03$  [logCS]'dan  $1.23 \pm 0.03$ 'e geriledi ( $P<0.01$ ) ve dördüncü aya kadar hep düşük kaldı ( $1.19 \pm 0.03$ ,  $P<0.01$ ). Beyaz zemin üzerinde kırmızı uyarınlı maküla eşik testi, başlangıç değerlerine göre, 2. aydan itibaren fark gösterirken [ $6.09 \pm 0.84$  dB ve  $8.05 \pm 0.88$  dB ( $P<0.01$ )], sarı zemin üzerine mavi uyarınlı maküla eşik testi, daha birinci aydan itibaren meydana gelen değişikliği tespit etti [ $6.44 \pm 0.8$  dB ve  $7.09 \pm 0.93$  dB ( $P=0.015$ )].

**Sonuç:** Hidroksiklorokin tedavisi alan hastalarda, görme keskinliğinin normal olarak tespit edildiği evrede, kontrast duyarlılık ve maküla eşik testleri, maküla fonksiyonlarında meydana gelen değişimi erkenden yakalayabilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Maküla fonksiyonları, sistemik hidroksiklorokin.

### ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate early stage alterations in macular functions following systemic use of hydroxychloroquine.

**Materials and Methods:** This study included 52 eyes of 26 patients that were undergoing systemic hydroxychloroquine therapy for systemic lupus erythematosus ( $n=4$ ) and rheumatoid arthritis ( $n=22$ ). Macular functions were evaluated by detecting visual acuity, reading acuity, contrast sensitivity and macular threshold before and after the systemic use of hydroxychloroquine treatment (400 mg/day).

**Results:** The average age of the patients were  $42 \pm 2$  ( $\pm$ SEM). There was no difference between baseline and final values of distance visual acuity ( $0.05 \pm 0.02$  [logMAR] versus  $0.05 \pm 0.02$ ,  $P=1$ ) and reading visual acuity ( $0.05 \pm 0.04$  versus  $0.05 \pm 0.04$ ,  $P=1$ ). Contrast sensitivity deteriorated from  $1.26 \pm 0.03$  [logCS] to  $1.23 \pm 0.03$  ( $P<0.01$ ) at 2nd month, and stayed deteriorated till 4th month ( $1.19 \pm 0.03$ ,  $P<0.01$ ). Macular threshold deterioration detected by red-on-white test was first noted at 2nd month [ $6.09 \pm 0.84$  dB versus  $8.05 \pm 0.88$  dB ( $P<0.01$ )] whereas macular threshold deterioration detected by blue-on-yellow test could be appreciated as the early as first month [ $6.44 \pm 0.84$  dB versus  $7.09 \pm 0.93$  ( $P=0.015$ )].

**Conclusion:** Contrast sensitivity and macular threshold tests can detect the earliest subtle changes of macular functions while visual acuity is still normal in patients on systemic hydroxychloroquine therapy.

**Key Words:** Macular functions, systemic hydroxychloroquine.

Ret-Vit 2007;15:111-114

Geliş Tarihi : 20/11/2006

Kabul Tarihi : 05/04/2007

Received : November 20, 2006

Accepted: April 05, 2007

- \* T.O.D. 40. Ulusal Oftalmoloji Kongresinde kısmen sunulmuştur, Kemer, Antalya, 2006
- 1- S.D.Ü. Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Isparta, Yrd.Doç.Dr.
  - 2- S.D.Ü. Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Isparta, Prof.Dr.
  - 3- S.D.Ü. Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Isparta, Doç. Dr.
  - 4- S.D.Ü. Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Isparta, Asist.Dr.
  - 5- S.D.Ü. Tıp Fakültesi, Isparta, Doç.Dr.
  - 6- S.D.Ü. Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D., Isparta, Yrd.Doç.Dr.

- 1- M.D. Asistant Professor, Süleyman Demirel University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology Isparta/TURKEY  
TİĞ Ş., ufuk\_tig@mynet.com
- 2- M.D. Professor, Süleyman Demirel University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology Isparta/TURKEY  
BARDAK Y., yavuzbardak@hotmail.com
- 3- M.D. Associate Professor, Süleyman Demirel University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology Isparta/TURKEY  
ÇEKİÇ O., ocekic@hotmail.com
- 4- M.D., Süleyman Demirel University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology Isparta/TURKEY  
YILDIZ A.A.,
- 5- M.D. Associate Professor, Süleyman Demirel University Faculty of Medicine Isparta/TURKEY  
TUNÇ E.,
- 6- M.D. Assistant Professor, Süleyman Demirel University Faculty of Medicine Isparta/TURKEY  
ŞAHİN M.,

**Correspondence:** M.D. Professor, Yavuz BARDAK  
Süleyman Demirel University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology  
Isparta/TURKEY

## GİRİŞ

Klorokin ve hidroksiklorokin sülfat romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus gibi bir çok otoimmün hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçların kullanımında ortaya çıkan en önemli göz komplikasyonları retina ve kornea ile ilgili olmaktadır. Kornea değişiklikleri selim seyrederken, retina toksisitesi nadir görülmesine rağmen ciddiye arz eder. Bundan dolayıdır ki, retina değişiklikleri başlamadan hasarın yakalanması büyük önem taşımaktadır. Her ne kadar ilacın yan etkisine bağlı olarak sonlandırılmasına oldukça az başvuruluyorsa da, hidroksiklorokin kesilmesiyle erken fonksiyon kayıplarının muhtemelen geri döndüğü bir dönem vardır.<sup>1,2</sup> Erken retinopati, fundus muayenesinde herhangi bir patoloji gözlenmemesine rağmen görme alanında parasantral skotom gelişmesi şeklinde kendini belli eder. Renkli görme değişiklikleri de erken retinopati semptomları olabilmektedir.<sup>3</sup> Retina toksisitesi mavi-sarı eksen değişiklikleri ile ortaya çıkıp kırmızı-yeşil eksen patolojileri ile seyrini sürdürür.<sup>4</sup>

Bu çalışmada, sistemik hidroksiklorokin kullanımının maküla fonksiyonlarına erken evredeki etkisini maküla fonksiyon testleri aracılığı ile değerlendirmeye çalıştık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Romatoloji-İmmünoloji bölümlerinde tanısı konulup tedavisi başlanan 26 hasta, kliniğimizde hidroksiklorokin tedavisi başlamadan önce ve sonra 1,2,3 ve 4. aylarda maküla fonksiyonları açısından değerlendirildi.

Maküla fonksiyonlarını değerlendirmede kriter aldığımız parametreler, düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (uzak-yakın), kontrast duyarlılık ve maküla eşik testi idi.

Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, uzakta Snellen eşeli, yakında ise "Rosenbaum vision screener" kullanılarak ölçüldü. Hastaların uzak ve yakın görme keskinlikleri istatistik değerlendirmeleri için logMAR skalasına çevrildi.

Kontrast duyarlılık değerlendirilmesinde "Rabin contrast sensitivity test" kullanıldı. Hastalar, kırılma kusurları düzeltilerek karanlık bir odada 4 metre mesafeden teste

tabi tutuldu. Okunamayan harf düzeyi baz alınarak test tablosundan logaritmik olarak kontrast duyarlılık düzeyleri saptandı.

Maküla eşik testi, Humphrey perimetresi kullanılarak, merkezi 5 derecede, beyaz zemin üzerinde kırmızı uyarı ve mavi zemin üzerinde sarı uyarılarla değerlendirildi.

Olgular, her kontrolde kornea ve retina patolojileri açısından biyomikroskop ve fundoskopi ile tarandılar.

## BULGULAR

Yirmialtı hastanın 52 gözünün değerlendirildiği çalışmada yaş ortalaması  $42 \pm 2$  yıl ( $\pm$ SEM) (15-54 yıl) idi. Dört hasta sistemik lupus eritematozus, 22 olgu ise romatoid artrit teşhisi almıştı.

Düzeltilmiş en iyi uzak görme keskinliği, tedavi öncesi ortalama  $0.05 \pm 0.02$  [logMAR] idi. Bu ortalama 1, 2, 3, ve 4. aylarda değişmedi ( $P=1$ ) (Tablo). Benzer şekilde, düzeltilmiş en iyi yakın görme keskinliği de tedavi sonrası 4. aya kadar değişiklik göstermedi ( $0.05 \pm 0.02$  ve  $0.05 \pm 0.02$ ,  $P=1$ ).

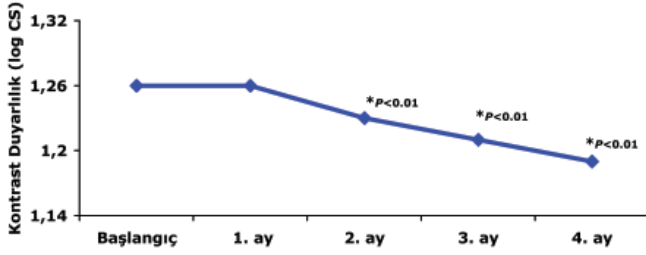
Kontrast duyarlılık testinde, tedavi sonrası 2. aydan itibaren değişiklik fark edildi. Tedavi öncesi ortalama  $1.26 \pm 0.03$  [logCS] olan kontrast duyarlılık, 1. ayda değişiklik göstermemişti ( $1.26 \pm 0.03$ ,  $P=1$ ). Tedavi sonrası 2. ayda  $1.23 \pm 0.03$  ölçülen kontrast duyarlılık ( $P<0.01$ ), 3. ayda  $1.21 \pm 0.03$ 'e ( $P<0.01$ ), 4. ayda da  $1.19 \pm 0.43$  düzeyine geriledi ( $P<0.01$ ) (Grafik1).

Tedavi öncesi maküla eşik ortalaması beyaz zemin üzerine kırmızı uyarı maküla eşik testinde 1. ayda ( $6.09 \pm 0.84$  ve  $6.09 \pm 0.84$ ) değişiklik göstermedi ( $P=1$ ). Tedavinin 2. ayından itibaren artmaya başlayan ( $8.05 \pm 0.83$ ,  $P<0.01$ ) maküla eşik, 3. ayda  $9.11 \pm 0.88$  ( $P<0.01$ ) düzeyine ulaşır, 4. ayda  $10.3 \pm 0.94$  a kadar artış gösterdi ( $P<0.01$ ) (Grafik 2). Mavi zemin üzerine sarı uyarı maküla eşik testinde, başlangıçta  $6.44 \pm 0.84$  olarak tespit edilen maküla eşik ise daha birinci ayda  $7.09 \pm 0.93$ 'e yükselerek anlamlı olarak arttı ( $P=0.015$ ). Artış eğilimi son kontrole kadar sürdü (Tablo).

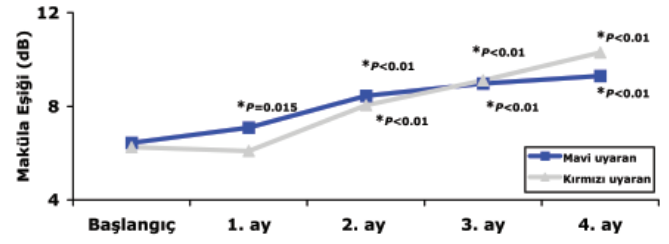
	Başlangıç	1. ay	P	2. ay	P	3. ay	P	4. ay	P
<b>Uzak Görme Keskinliği</b>	$0.05 \pm 0.02$	$0.05 \pm 0.02$	$p=1$	$0.05 \pm 0.02$	$p=1$	$0.05 \pm 0.02$	$p=1$	$0.05 \pm 0.02$	$p=1$
<b>Yakın Görme Keskinliği</b>	$0.05 \pm 0.02$	$0.05 \pm 0.02$	$p=1$	$0.05 \pm 0.02$	$p=1$	$0.05 \pm 0.02$	$p=1$	$0.05 \pm 0.02$	$p=1$
<b>Kontrast Duyarlılık</b>	$1.26 \pm 0.03$	$1.26 \pm 0.03$	$p=1$	$1.23 \pm 0.03$	$p<0.01$	$1.21 \pm 0.03$	$p<0.01$	$1.19 \pm 0.03$	$p<0.01$
<b>Kırmızı uyarı MET</b>	$6.09 \pm 0.84$	$6.09 \pm 0.84$	$p=1$	$8.05 \pm 0.83$	$p<0.01$	$9.11 \pm 0.88$	$p<0.01$	$10.3 \pm 0.94$	$p<0.01$
<b>Mavi uyarı MET</b>	$6.44 \pm 0.84$	$7.09 \pm 0.93$	$P=0.015$	$8.45 \pm 0.97$	$p<0.01$	$8.97 \pm 0.97$	$p<0.01$	$9.3 \pm 0.93$	$p<0.01$

Uzak ve yakın görme keskinlikleri [Log MAR], kontrast duyarlılık [Log CS], maküla eşik testleri [dB] MET, maküla eşik testi

**Tablo 1:** Uzak ve yakın görme keskinlikleri, kontrast duyarlılık ve maküla eşik testi tedavi öncesi ve sonrası ortalamaları ile P değerleri.



**Grafik 1:** Kontrast duyarlılığının tedavi süresince azalışı.



**Grafik 2:** Maküla eşik testinde maküla hasarının tedavi süresince artışı.

## TARTIŞMA

Aminokinolinlerin (kinin ve hidroksiklorokin), anti-enflamatuvar etkilerinin yanı sıra antitrombotik ve antilipidemik etkilerinin de bulunması endikasyon spektrumunu artırırken, gözde meydana getirdiği hasarlar kullanımlarını sınırlamaktadır. Bu durum, ilaçları kullananlara düzenli aralıklarla göz kontrolleri yapılması lüzumunu doğurmuştur. Klorokin tedavisinin maküla üzerine etkileri ilk olarak, Cambiaggi<sup>5</sup> tarafından bir sistemik lupus eritematozus hastasında bildirilmiştir. Daha sonraki detaylı çalışmalar, sistemik hidroksiklorokin toksisitesinden en fazla etkilenen göz dokularının, kornea, siliyer cisim ve retina olduğunu tespit etmiştir.<sup>6</sup>

Histopatolojik olarak incelendiğinde, aminokinolinlerin melaninle etkileşip iris, retina pigment epiteli gibi melanin içeren dokularda biriktiği görülmüştür.<sup>7</sup> Bu birikimle birlikte ilk değişikliklerin ganglion hücrelerinde başladığı ve burada membranöz sitoplazmik cisimcikler ile fotoreseptörlerin dış segmentlerinde dejeneratif değişiklikler yaptığı tespit edilmiştir. Pigmente hücrelerde şişme, melanin konsantrasyonunda ve dehidrogenaz enzimlerinde azalma bu değişiklikleri takip eder.<sup>8</sup> Retina oksidatif enzimlerinin azaldığı gösterilmiştir.<sup>9</sup> Hidroksiklorokin kullanımının ilerleyen dönemlerdeki rod ve kon kayıplarını, retina pigment epitelinin dış retina tabakalarına göçü izler. Bu esnada iç retina tabakaların etkilenmediği görülmüştür.<sup>10</sup> Takip eden süreçte, görme keskinliğinde azalma ve merkezi görme alanı hasarları ile karakterize olan "bull's eye" makülopati gelişebilir.<sup>11</sup>

Hidroksiklorokin kullanımında, 6.5 mg/kg günlük doz sınırı aşılmazsa oküler toksisite riski oldukça düşüktür. Retinopati yavaş ve değişken bir seyir izler. Hasarın tespit edildiği dönemde ilaç kesilmelidir.<sup>12,13</sup> Klorokin retinopatisi, ilacın kesilmesinden sonra bile üç seneye kadar ilerleme gösterebilir.<sup>13</sup> Bundan dolayı hasar takibi önemlidir, ancak takip aralıklarının sıklığında ortak bir karara varılamamıştır.

Glokom ve oküler hipertansiyonda kullanılan görme alanı testi, hastalığın seyrinin takibinde önemli bir parametredir. Bu amaçla bir çok merkezde beyaz zemin üzerine beyaz uyarı otomatik perimetri sık olarak kullanılmaktadır. Kısa dalga perimetri (SWAP) olarak bilinen mavi sarı otomatik perimetrinin ise görme alanı kaybını daha erken tespit ettiği rapor edilmiştir.<sup>14</sup> SWAP, mavi-sarı ganglion hücre fonksiyonlarını ayırarak ölçer.

Sarı zemin kırmızı konları baskılar. SWAP, mavi kon ve bunların ganglion hücre bağlantılarını test eder Mavi sarı renkli görme alanı hasarının, erken glokomatöz hasara işaret etmesinin mekanizması bilinmemekle beraber bu konuda bir çok hipotez vardır;

1- Hasarın heterojen olması: Özellikle parafoveal bölgeyi etkileyen retina hastalıklarında (mavi konlar en çok bu bölgede bulunur) yüksek oranda mavi kon kaybı ortaya çıkar.

2- Mavi konlarda meydana gelen küçük kayıpların bile konların matrislerinde çok büyük çatlaklara yol açması.

3- Mavi konlar için cevap aralığının sınırlı olması.

4- Konların dayanıklılıklarının farklı olması: Mavi konların kırmızı ve yeşil konlara göre hem molekül yapıları, hem antijenik özellikleri çok farklıdır.<sup>14</sup>

Tedavinin başlangıç dönemlerinde hastaların çoğunluğu semptomsuzdur. Görme keskinliğindeki ve odaklanmadaki şikayetlerin, fundus değişikliklerinden önce başladığı rapor edilmiştir.<sup>15</sup> Retina değişikliklerinin, renkli görme değerlendirilirken mavi-sarı ekseninde ortaya çıkması,<sup>3</sup> hidroksiklorokin retinopatisi tespitinde, mavi-sarı perimetre testini ön plana çıkarmıştır.

Aminokinolinlerin korneada birikmeleri maküla hasarından sonra görülen en önemli problemdir. Klorokin kullanımındaki kornea deposit birikimi, hidroksiklorokin kullanımına oranla daha sıktır.<sup>16</sup> Ancak bu, görme keskinliğini nadiren etkilemektedir.<sup>17</sup> Aminokinolinler, korneanın epitel ve epitel altı tabakasında birikirler.<sup>18</sup> Klorokin kullanan hastalarda biyomikroskopi bulguları daha ortaya çıkmadan önce, konfokal mikroskopla korneada klorokin birikintileri gösterilebilmiştir.<sup>19</sup> Çalışma süresi boyunca hastaların korneasında biyomikroskopi ile fark edebildiğimiz ve maküla fonksiyon testlerini etkileyebilecek değişiklikler görülmemiştir.

Çalışma grubundaki hastaların uzak ve yakın görme keskinlikleri, ilk dört ay tamamen paralel seyretmiş, tedavi öncesine göre değişiklik göstermemiştir. Ancak, diğer parametrelerde meydana gelen değişiklikler (kontrast duyarlılık ve maküla eşik testi), hidroksiklorokin kullanımının başlamasıyla erken dönemde her şeyin normal gitmediğinin ip uçlarını vermektedir. Tedavinin 2. ayından itibaren kontrast duyarlılıkta başlayan erken değişiklikler 3 ve 4. aylarda da kötüleşerek devam etmiştir. Bu değişiklikler hastaların fark edemeyeceği düzeylerde

(0.05-0.1 log CS) olup, fundus ve kornea muayenelerinde kontrast duyarlılığı etkileyebilecek patoloji saptanmamıştır. Kontrast duyarlılıktaki azalma, kinolin grubu ilaçların retina ganglion ve bipolar hücreleri üzerindeki erken evrede etkisine bağlı olabilir.<sup>8</sup>

Klorokin makülopatisi teşhisinde görme alanı testlerinin, diğer yöntemlere oranla daha duyarlı olduğu bildirilmiştir.<sup>20</sup> Bizim hastalarımızda maküla ve kontrast duyarlılığın azalmasına paralel olarak artış göstermiş ancak bu değişiklikler (2-5 dB arası) çok küçük miktarlarda olmuştur. Erken makülopati, görme alanında hasarlara neden olmamaktadır.<sup>21</sup> Görme alanında görülen ilk değişiklikler, parasantral skotom<sup>3</sup> olarak başlar. Bu çalışmada, hastalarımızın görme alanlarında meydana gelen değişiklikler maküla eşik testinde küçük artışlar şeklinde olmuş, hiç birinde skotom tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda sarı zemin üzerine mavi uyararla yapılan maküla eşik testinin, beyaz zemin üzerinde kırmızı uyararla yapılan maküla eşik testine göre maküla duyarlılığındaki değişiklikleri daha erken evrede saptadığını tespit ettik. Sarı zemin üzerine mavi uyararla yapılan otomatik perimetrenin, beyaz zemin üzerine beyaz uyararla yapılan otomatik perimetriden uzun dönemlerde daha fazla fluktuasyon gösterdiği de göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>22</sup>

Elektrofizyolojik testlerin, retina pigment epiteli ve rodlar arasındaki etkileşmeyi göstermesi sebebiyle, aminokinolin makülopatisinin erken teşhisinde kullanılması önerilmiştir.<sup>23</sup> Ancak elektrookülografının, yaş gruplarında standardizasyon gerektirdiğinden tarama testi olarak kullanımı sınırlıdır.<sup>24</sup> Klorokin retinopatisi tespitinde, elektroretinografının elektrookülografiye üstünlüğü saptanmamıştır.<sup>24,25</sup>

Sonuç olarak, sistemik hidroksiklorokin tedavisi alan hastalarda, görme keskinliğinin normal tespit edildiği evrede, kontrast duyarlılık ve maküla eşik testleri, maküla fonksiyonlarında meydana gelen farkları erkenden yakalayabilmektedir. Sarı zemin üzerine mavi uyararla yapılan maküla eşik testi diğerleri içinde maküla duyarlılığındaki değişimleri en erken belirleyen metod olarak öne çıkmıştır.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

- Raines MF, Bhargava SK, Rosen ES: The blood-retinal barrier in chloroquine retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989;30:1726-1731.
- Yılmaz L, Aslan G, Bodur H: Romatoid artritli hastalarda ikinci basamak ilaç kullanımı. *Romatizma Dergisi.* 2003;18:141-150.
- Neubauer AS, Samari-Kermani K, Schaller U et al.: Detecting chloroquine retinopathy. Electro-oculogram versus color vision, *Br J Ophthalmol.* 2003;87:902-908.
- Grutzner P: Acquired color vision defects secondary to retinal drug toxicity, *Ophthalmologica.* 1969;158:592-604.
- Cambiaggi A: Unusual ocular lesions in case of systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol.* 1957;57:451-53.
- Lozier JR, Friedlaender MH: Complications of antimalarial therapy. *Int Ophthalmol Clin.* 1989;29:172-178.
- Aylward JM: Hydroxychloroquine and chloroquine: assessing the risk of retinal toxicity. *J Am Optom Assoc.* 1993;64:787-797.
- Meier-Ruge W: Experimental investigation of the morphogenesis of chloroquine retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1965;73:540-544.
- Yanoff M, Tsou KC: A tetrazolium study of the whole eye. Effect of chloroquine in the incubation medium. *Am J Ophthalmol.* 1965;59:808-810.
- Michealson IC: Retinal degenerations. In Michealson IC eds. *Textbook of the fundus of the eye.* 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1980:406-434.
- Fielder A, Graham E, Jones S, et al.: Royal College of Ophthalmologists guidelines: ocular toxicity and hydroxychloroquine. *Eye.* 1998;12:907-909.
- Okun E, Gouras P, Barnstein HN, Sallman L: Chloroquine retinopathy: a report of eight cases with ERG and dark adaptation findings. *Arch Ophthalmol.* 1963;69:59-71.
- Hobbs HE: Eye changes with chloroquine. *Brit Med J.* 1966;1:1109-1011.
- Karaca A, Güneç Ü, Özbek Z, ve ark.: Oküler hipertansiyonu olan olgularda görme alanı, kontrast duyarlılık, santral korneal kalınlık ve Farnsworth - Munsell 100 Hue test sonuçlarının değerlendirilmesi. *T Klin J Ophthalmol.* 2004;13:185-192.
- Easterbrook M: The long-term safety of hydroxychloroquine. *Sem Arthritis Reum.* 1993;23:62-67.
- Easterbrook M: Is corneal deposition of antimalarial any indication of retinal toxicity? *Can J Ophthalmol.* 1990;25:249-251.
- Easterbrook M: Detection and prevention of maculopathy associated with antimalarial agents. *Int Ophthalmol Clin.* 1999;39:49-57.
- Slowik C, Somodi S, von Gruben C et al.: Detection of morphological corneal changes caused by chloroquine therapy using confocal in vivo microscopy. *Ophthalmologie.* 1997;94:147-151.
- Yılmaz N, Uçakhan ÖÖ, Kanpolat A ve ark.: Klorokin tedavisi alan ve göz muayene bulguları normal olan olgularda konfokal mikroskopi bulguları. *M N Oftalmol.* 2002;9:324-328.
- İlker SS, Çakırbay H, Arapçoğlu O, ve ark.: Romatoid artritli hastalarda klorokin retinopatisinin saptanmasında yöntemler arası farklar. *Optimal Tıp Dergi.* 1994;73:97-100.
- Percival SP, Behrman J: Ophthalmological safety of chloroquine. *Br J Ophthalmol.* 1969;53:101-109.
- Kwon YH, Park HJ, Jap A, et al.: Test-retest variability of blue-on-yellow perimetry is greater than white-on-white perimetry in normal subjects. *Am J Ophthalmol.* 1998;126:29-36.
- Arden GB, Kelsey JH: Changes produced by the light in the standing potential of the human eye. *J Physiol.* 1962;161:189-205.
- Kolb H: Electro-oculogram findings in patients treated with antimalarial drugs. *Br J Ophthalmol.* 1965;49:573-589.
- Bernstein HN: Chloroquine ocular toxicity. *Surv Ophthalmol.* 1967;12:415-447.