



Romatoid Artritli Hastalarda Statik ve Dinamik Pupillometri Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Mehmet Emin Dursun¹, Seyfettin Erdem¹, Mine Karahan¹, Sedat Ava¹, Leyla Hazar¹,
Birgül Dursun², Uğur Keklikçi¹

¹ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

² Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Geliş: 09.09.2022; Revizyon: 30.11.2022; Kabul Tarihi: 02.12.2022

Öz

Amaç: Romatoid artritli yetişkin hastalarda statik ve dinamik pupilla yanıtlarını sağlıklı yetişkinler ile karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Bu prospektif çalışmaya, oftalmolojik muayenede herhangi bir patoloji saptanmayan romatoid artritli yetişkin hastalar ile benzer yaş ve cinsiyetteki sağlıklı yetişkinler dâhil edildi. Statik ve dinamik pupilla yanıtları otomatik pupillometri cihazı (MonPackOne; Metrovision, Perenchies, Fransa) kullanılarak ölçüldü. Statik pupillometri ölçümlerinden skotopik, mezopik, düşük fotopik ve yüksek fotopik pupil çapları kaydedildi. Dinamik pupillometri ölçümlerinden ise dinlenme pupil çapı, pupil kontraksiyon amplitüdü, pupil kontraksiyon latansı, pupil kontraksiyon süresi, pupil kontraksiyon hızı, pupil dilatasyon latansı, pupil dilatasyon süresi ve pupil dilatasyon hızı değerleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 32 romatoid artritli hasta, 30 sağlıklı kontrol alındı. Romatoid artrit ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (Sırasıyla; $p=0.621$, $p=0.806$). Romatoid artrit grubunda statik pupilla yanıtlarından skotopik pupil çapı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükseldi ($p=0.02$). Mezopik, düşük fotopik ve yüksek fotopik ortamlardaki pupil çapları arasında romatoid artrit grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Dinamik pupillometri ölçümlerinden pupil dinlenme çapı romatoid artrit grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede geniş olarak ölçülürken ($p<0.005$), pupil kontraksiyon latansı uzamış olarak tespit edildi ($p<0.005$). Diğer dinamik pupillometri ölçümlerinde ise anlamlı fark yoktu.

Sonuç: Romatoid artritli yetişkin hastalarda kontrol grubuna göre skotopik pupil çapı anlamlı olarak yüksek, pupil dinlenme çapı geniş ve pupil kontraksiyon latansı uzamış olarak tespit edildi. Bulgular romatoid artritte gelişebilen muhtemel otonomik disfonksiyon ile ilişkili olabilir. Bu amaçla, otomatik pupillometri, bu hastalığa atfedilen mortalite ve morbidite oranlarını azaltmak amacıyla otonom disfonksiyonun erken teşhisi için kolay uygulanabilir, noninvaziv bir tarama seçeneği olarak düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: Romatoidartrit; statik pupillometri, dinamik pupillometri

DOI: 10.5798/dicletip.1220953

Yazışma Adresi / Correspondence: Mehmet Emin Dursun, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye, e-mail: dr.emindursun@hotmail.com

Evaluation of Static and Dynamic Pupillometry Parameters in Patients with Rheumatoid Arthritis

Abstract

Objective: We aimed to compare static and dynamic pupillary responses in adult patients with rheumatoid arthritis with healthy adults.

Methods: In this prospective study, adult patients with rheumatoid arthritis without any pathology in ophthalmologic examination and healthy adults of similar age and gender were included. Static and dynamic pupillary responses were measured using an automatic pupillometry device (MonPack One; Metrovision, Perenchies, France). Scotopic, mesopic, low photopic and high photopic pupil diameters were recorded from static pupillometry measurements. Among the dynamic pupillometry measurements, resting pupil diameter, pupil contraction amplitude, pupillary contraction latency, pupillary contraction time, pupillary contraction velocity, pupillary dilatation latency, pupil dilation time and pupillary dilation rate were recorded.

Results: Thirty-two patients with rheumatoid arthritis and 30 healthy controls were included in the study. No statistically significant difference was observed in terms of age and gender in the rheumatoid arthritis and control groups (Respectively; $p=0.621$, $p=0.806$). Scotopic pupil diameter, one of the static pupillary responses, was significantly higher in the rheumatoid arthritis group than in the control group ($p=0.02$). There was no statistically significant difference between the rheumatoid arthritis group and the control group between pupil diameters in mesopic, low-photopic and high-photopic environments. From dynamic pupillometry measurements, the resting diameter of the pupil was statistically significantly larger in the rheumatoid arthritis group ($p<0.005$), while the pupillary contraction latency was found to be prolonged ($p<0.005$). There was no significant difference in other dynamic pupillometry measurements.

Conclusion: In adult patients with rheumatoid arthritis, the scotopic pupil diameter was found to be significantly higher, the pupil resting diameter was wider, and the pupillary contraction latency was prolonged compared to the control group. Findings may be related to possible autonomic dysfunction that may develop in rheumatoid arthritis. For this purpose, automatic pupillometry can be considered as an easily applicable, noninvasive screening option for early diagnosis of autonomic dysfunction in order to reduce the mortality and morbidity rates attributed to this disease.

Keywords: Rheumatoid arthritis; static pupillometry, dynamic pupillometry.

GİRİŞ

Romatoidartrit (RA), vasküler, metabolik ve çeşitli multisistemik komorbiditelerle ilişkili, dejeneratif eklem hasarına yol açan progresif, kronik otoimmüninflatuar bir hastalıktır. RA'daki inflamatuar süreç sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış ile kendini gösteren otonom disfonksiyona neden olmaktadır¹. RA'nın dünya çapında artan prevalansı ve insidansı nedeniyle büyük bir küresel halk sağlığı sorunu oluşturduğu düşünülmekte ve hastalığın oluşturduğu ekonomik, sosyal ve psikolojik kayıpların önlenmesi büyük önem taşımaktadır². RA'ya bağlı morbidite ve mortalitedeki artış bilinen klasik risk faktörleri ile tam olarak açıklanamadığından riskin değerlendirilmesinde ve sistemik tutulumunun erken tanısında yeni metotlara ve parametrelere gereksinim duyulmaktadır³. Bu bağlamda otonom sinir sistemindeki

dengesizlik ile çeşitli otoimmüninflatuar hastalıklar arasındaki ilişkiler incelenmekte; RA'nın erken tanısı, takibi ve yeni etkin tedavilerinin bulunması için çaba harcanmaktadır⁴.

Otonom sinir sistemi (OSS), kan basıncı, kalp hızı, solunum, sindirim ve cinsel uyarılma dâhil olmak üzere istemsiz fizyolojik süreçleri düzenleyen periferik sinir sisteminin (PSS) bir alt bileşenidir ve bu sistemdeki çeşitli nedenlerle ortaya çıkan bozukluklar otonom disfonksiyon olarak adlandırılır. Bir bütün olarak ele alındığında otonom disfonksiyon nadir değildir. En yaygın otonomik disfonksiyon kardiyovasküler alanda meydana gelir ve senkopa yol açan anormal vazovagal yanıtta oluşur. Diğer yaygın belirtiler, postural taşikardi, üriner inkontinans, fasiyal vazomotor ve oküler semptomlar gibi bazı otonomik

rahatsızlıklardır⁵⁻⁶. Otonom disfonksiyonun göze çarpan özelliklerini test etmek, genellikle tanıyı doğrulamak ve farmakolojik tedaviyi destekleyen nesnel kanıtlar sunmak için gereklidir. Bu amaçla öncelikle kardiyovasküler refleksler, gündelik terleme paternleri ve pupilla değişiklikleri gözlemlenir⁷.

Pupil ışık refleksi, ışığa tepki olarak göz bebeği çapındaki değişiktir. Pupilla çapı irisin sfinkter ve dilatör kasları aracılığıyla otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilmektedir. Parasempatik nöronlar, siliyer ganglionda sinaps yapan Edinger-Westphal çekirdeğinden kaynaklanmakta ve irisin sfinkter kaslarını inerve ederek miyozis oluştururken; sempatik nöronlar üst servikal ganglionda sinaps yapan posterior hipotalamustan kaynaklanmakta ve irisin dilatör kaslarını inerve ederek midriyazise sebep olmaktadır. Pupil ışık refleksi retinadan başlayıp orta beyne kadar giden afferent bir yol ile orta beyinden başlayıp otonomik fonksiyonlarla pupilla hareketlerini sağlayan iris sfinkter ve dilatör kaslarını uyaran eden efferent bir yoldan oluşmaktadır⁸⁻⁹. Pupil ışık refleksi görme sistemi, optik sinirin işlevi ve otonom sinir fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılabilir. Parasempatik sinir sistemi disfonksiyonu, ışığa maruz kalma ile gözbebeği daralmasında azalmaya neden olurken, sempatik sinir sistemindeki işlevsizlik karanlıkta gözbebeğinde genişlemede gecikmeye yol açar. Pupil boyutunu kontrol eden nöronal yolların bütünlüğünü değerlendirmek için kullanılabilen pupil yanıtının birçok hastalıkta etkilenebileceği bildirilmiştir¹⁰. Kızılötesi aydınlatma ve yüksek çözünürlüklü kamera sistemi aracılığıyla pupil yanıtının ölçülmesine izin veren yöntem olan otomatik pupillometri ile pupil çapı noninvazif bir şekilde ve nicel olarak ölçülebilir. Pupillometri kullanılarak skotopik, mezopik veya fotopik görsel koşullar altında hem statik hem de dinamik ölçümler yapılabilir¹¹.

Çalışmamızda romatoid artritli olgularda pupillanın statik ve dinamik karakteristiklerini tespit etmek istedik. Bu sayede RA patofizyolojisinde suçlanan otonom disfonksiyon varlığının tespiti için otomatize pupillometrik ölçümlerin etkinliğini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEMLER

Bu prospektif çalışmaya Kasım 2021-Temmuz 2022 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesine Hastanesi genel polikliniğine rutin göz muayenesi için başvuran yeni romatoid artrit tanısı almış 32 hasta ve rutin kontrolleri için polikliniğimize başvuran 30 sağlıklı kontrol dâhil edildi. Çalışmaya DÜTF romatoloji kliniğinde 2010 Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterlerine dayalı olarak yakın zamanda kesin RA tanısı konulup henüz herhangi bir tedavi almamış RA hastaları alındı. DÜTF Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındıktan sonra çalışma başlatıldı (Karar no: 20221#5). Tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve onam formları alındı. Çalışmada uygulanan bütün prosedürler Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yürütüldü.

Tüm hastalara en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, göz içi basıncı ölçümü dâhil olmak üzere tam bir oftalmolojik muayene yapıldı. Çalışmaya hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi herhangi bir sistemik hastalığı olmayanlar, pupil çapını etkileyebilecek sistemik ve topikal ilaç kullanmayan, iris veya pupil anomalisi olmayan, göz içi cerrahisi olmayan ve oküler travma öyküsü olmayan hastalar dahil edildi. Tüm ölçümler aynı deneyimli poliklinik hemşiresi tarafından otomatik kantitatif pupillometri sistemi (MonPackOne; Metrovision, Fransa) kullanılarak yapıldı.

Yüksek çözünürlüklü bir kamera ile donatılmış kırmızı, yeşil ve mavi ışık yayan diyot kaynağından oluşan pupillometre cihazı ile

statik pupillometrive dinamik pupillometri yapıp sonuçlar kaydedildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Tüm istatistiksel analizler SPSS yazılımı (sürüm 26.0; SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Demografik verileri hesaplamak için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Kategorik değişkenler bağımsız t testi ve Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Tüm sonuçlar için p değeri 0,05'in altındakiler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 62 kişinin 62 gözü dahil edildi. 32 hasta RA grubunu, 30 kişi ise kontrol grubunu oluşturmaktadı. Ortalama yaş RA grubunda 47.40 ± 9.13 yıl iken; kontrol grubunda 46.43 ± 5.78 yıl idi. RA grubunda hastaların 17'si kadın, 15'i erkek iken, kontrol grubunun 15'i kadın, 15'i erkek idi. RA ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (Sırasıyla; $p=0.621$, $p=0.806$). RA ve kontrol grubu

arasında düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEİGK) ve göz içi basıncı açısından anlamlı fark yoktu (Sırasıyla; $p=0.474$, $p=0.358$) (Tablo 1).

Tablo I: RA ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	RA (N=32)	Kontrol (N=30)	P değeri
Yaş	47.40 \pm 9.13	46.43 \pm 5.78	0.621
Cinsiyet (K/E)	17/15	15/15	0.806
DEİGK	0.87 \pm 0.12	0.90 \pm 0.11	0.474
GİB	18.68 \pm 3.17	17.93 \pm 3.23	0.358

*RA: Romatoid Artrit, DEİGK: Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, GİB: Göz içi basıncı.

RA grubunda statik pupilla yanıtlarından skotopikpupil çapı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0.02$). Mezopik, düşük fotopik ve yüksek fotopik ortamlardaki pupil çapları RA grubunda daha yüksek ölçülmüş olsa da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Sırasıyla; $p=0.20$, $p=0.059$, $p=0.71$). Dinamik pupillometri ölçümlerinden pupil dinlenme çapı romatoid artrit grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede geniş olarak ölçülürken ($p<0.005$), pupil kontraksiyon latansı uzamış olarak tespit edildi ($p<0.005$). Diğer dinamik pupillometri ölçümlerinde ise anlamlı fark yoktu (Tablo 2).

Tablo II: RA ve kontrol grubunun statik ve dinamik pupillometri ölçümlerinin karşılaştırılması.

	Statikpupillometriölçümleri		
	RA	Kontrol	P değeri
Skotopik pupil çapı (mm)	4.18 \pm 1.20	3.60 \pm 0.67	0.02
Mezopik pupil çapı (mm)	3.46 \pm 0.97	3.17 \pm 0.81	0.20
Düşükfotopik pupil çapı (mm)	3.30 \pm 0.55	3.02 \pm 0.61	0.059
Yüksekfotopik pupil çapı (mm)	2.54 \pm 0.72	2.49 \pm 0.32	0.71
	Dinamikpupillometriölçümleri		
	RA	Kontrol	P değeri
Dinlenmeçapı (mm)	4.51 \pm 0.71	3.83 \pm 0.64	<0.005
Pupil kontraksiyonamplitüdü (mm)	1.60 \pm 0.37	1.72 \pm 0.35	0.21
Pupil kontraksiyonlatansı (ms)	248.12 \pm 73.11	169.36 \pm 14.63	<0.005
Pupil kontraksiyonsüresi (ms)	391.65 \pm 117.03	432.06 \pm 60.82	0.09
Pupil kontraksiyonhızı (mm/s)	6.70 \pm 1.84	7.02 \pm 0.75	0.38
Pupil dilatasyonlatansı (ms)	567.62 \pm 122.84	596.53 \pm 67.16	0.25
Pupil dilatasyonsüresi (ms)	1713.59 \pm 249.73	1729.26 \pm 109.29	0.75
Pupil dilatasyonhızı (mm/s)	2.94 \pm 0.70	3.05 \pm 0.30	0.45

TARTIŞMA

Çalışmamızda RA'lı yetişkin hastalarda gelişimi muhtemel otonom disfonksiyonu tespit edebilmek için yaptığımız statik ve dinamik pupillometri ölçümlerinde kontrol grubuna göre skotopikpupilçapını anlamlı olarak yüksek, pupil dinlenme çapını geniş ve pupilkontraksiyonlatansını uzamış olarak tespit ettik.

Pupil muayenesi, subjektif olarak bir ışık kaynağı aracılığıyla pupilin ışığa cevabı ve pupil boyutunun değerlendirilmesi ile yapılabildiği gibi pupillometri cihazı aracılığıyla kızılötesi ışın kullanılarak daha nesnel ölçümler elde edilerek de yapılabilir. Otomatik standartlaştırılmış kızılötesi pupillometri, pupillerinnervasyonun güvenli, invazif olmayan bir şekilde değerlendirilmesini sağlar ve OSS'yi incelemek amacıyla çeşitli klinik uygulamalarda kullanılabilir.

RA gibi patolojisinde otonomikdisfonksiyonun araştırıldığı birçok hastalığın yönetimi ve tedavisinde nöronalstimülasyon gibi yöntemler son zamanlarda ilgi çekmektedir. Nöronalgirşimler son zamanlarda RA için geleneksel ve biyolojik ilaçlarla kombinasyon halinde veya bunların yerine geçecek devrim niteliğinde bir terapötik seçenek olarak önerilmiştir. Son birkaç yılda, otonom sistemin bozulması, RA başlangıcı ve aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir. Otonom sinir sistemi ve bağışıklık sistemi arasındaki bağlantı üzerine yeni araştırmalar, yenilikçi RA yönetim stratejilerinin geliştirilmesinin yolunu açmıştır. Kardiyovasküler tutulum, azalmış barorefleks duyarlılığı ve kalp hızı değişkenliği kaynaklı endeksler ve duygu durum bozuklukları, RA'lı hastalarda sık görülen komorbiditeler açısından OSS disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir¹².

Otonom disfonksiyon, RA'lı hastalarda kronik inflamasyonun bir sonucu olmaktan çok hastalığın erken döneminde görülen bir bulgu

gibi görünmektedir. OSS fonksiyonunu değerlendirmede kardiyovaskülerreflekslerin değerlendirilmesi önemlidir. Kalp hızının (KH) normal sınırlar içindeki yüksek değişkenliği sempatik ve parasempatik sistem arasındaki dengeye dolayısıyla otonomik kontrol mekanizmasının iyi çalışmasına bağlıdır. KH'deki yüksek değişkenlik otonomik fonksiyonun düzenli olduğunun önemli bir göstergesi iken KH değişkenliğinde azalma yani sempatovagal dengenin kaybı (sempatik aktivitede artma veya parasempatik aktivitede azalma) birçok hastalıkta kötü prognozla ilişkili bulunmuştur¹³⁻¹⁴. OSS aktivitesinin, deneklerin istirahat KH ve KH değişkenliği ölçümü yoluyla değerlendirildiği bir çalışmada, daha sonra artrit geliştiren RA riski taşıyan bireylerin istirahat KH'leri sağlıklı deneklere göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur¹⁵. Bu bulgu, RA'lı hastalarda bozulmuş otonom fonksiyonu yansıtan diğer çalışmalardan elde edilen verilerle uyumludur¹⁶. Ayrıca RA'da hastalık tanı kriterlerini karşılanmadan bile otonom disfonksiyon gösterilmiştir¹⁷. Maule ve ark. da RA hastalarında otonom disfonksiyon saptamış ve bunun patogenezinde OSS yapılarına karşı gelişen otoantikörlerin bir rolü olabileceğini öne sürmüşlerdir¹.

Bertinotti ve arkadaşları, OSS 'ninromatizmal hastalıklarda değişken derecelerde etkilendiğini söylemişlerdir¹⁸. Sistemik lupuseritematozustaOSS'nin parasempatik dalı, sempatik daldan daha fazla etkilenmiştir. Sjögrensendromunda, pupiller parasempatik denervasyon belirtileri bildirilmiştir. Romatoidartritte, parasempatik disfonksiyonun göz kuruluğu bulguları ile korele olduğu gösterilmiştir¹⁹. Sistemik sklerozda hem sempatik hem de parasempatik bozukluk gösterilmiştir²⁰.

Chen ve ark yaptığı çalışmada glokomatöz hasarın üst ve alt retinal alanda genellikle eşit olmadığından yola çıkılarak retina duyarlılığının asimetrisinin hızlı, nesnel, nicel

ölçebilmek amacıyla kızılötesi pupillometri kullanılmıştır. Çalışmada horizontal meridyenin üst ve alt retinal yarı alanlarına gönderilen eşit ışık uyarıların asimetrisinin glokomlu hastalarda kontrol grubuna göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Yazarlar, asimetrinin belirlenmesine yönelik bu yaklaşımın glokomlu hastalarının tespitinde tarama amaçlı kullanılabilirliğini ileri sürmüşlerdir²¹. Benzer şekilde Chang ve arkadaşları pupillometrinin glokomlu hastalarla ve normal bireyleri ayırt etmek için kullanılabilirliğini göstermiştir²². Fountas ve ark pupillometrinin intrakranial patolojiler dahil birçok patolojinin değerlendirilmesinde yeri olabileceğini ileri sürmüşlerdir²³. Wilson ve ark pupil dinamiklerinin beyin fonksiyonunun dolaylı ölçümünde kullanılabilirliğini; hipoksi ve intrakranial basınç değişikliklerinin pupilin ışığa tepkisini değiştirdiği belirtmişlerdir²⁴. Yan ve ark⁴. derece hepatik ensefalopatisi olan hastaların pupil yanıtlarının bozulduğunu ve karaciğer transplantasyonu sonrasında pupilyanıtlarında gecikmeli bir iyileşmenin görüldüğünü bildirmişlerdir. Yazarlar otomatik pupillometrenin hastalarda nakil öncesi tarama ve nakil sonrası izleme için potansiyel bir cihaz olabileceğini ileri sürmüşlerdir²⁵.

Erdem ve ark proliferatif ve non-proliferatif diyabetik retinopatisi olan DM hastalarının pupiller cevaplarını incelemiş; otomatik pupillometrinin diyabetik otonom nöropati ile ilişkili mortalite ve morbidite oranlarını azaltmak için kolay uygulanabilir, noninvaziv bir tarama seçeneği olabileceğini söylemişlerdir¹⁰. Cankurtaran ve arkadaşları da pupillometri ile tip 2 diabetes mellituslu hastalarda diyabetin farklı evrelerini karşılaştırdığı çalışmalarında diyabetik hastalarla kontrol grubu arasında ve proliferatif ve nonproliferatif diyabetik retinopatisi hastaların kendi aralarında pupil cevapları açısından anlamlı farklılıklar gösterdiğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar otomatik pupillometrinin

diyabetik retinopatinin ciddiyetini doğrulamada faydalı olabileceği sonucuna varmışlardır²⁶.

RA'da yeni risk değerlendirilmesi sınıflandırmaları gereksinimden dolayı yapılan çeşitli çalışmalarda otonom disfonksiyonun bu sınıflandırmaların bir parametresi olabileceği ileri sürülmüştür²⁷⁻²⁸. Biz de otomatik pupillometri yardımıyla pupil yanıtlarını incelediğimiz çalışmamızda RA grubunda statik pupilla yanıtlarından skotopik pupil çapını kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Mezopik, düşük fotopik ve yüksek fotopik ortamlardaki pupil çapları RA grubunda anlamlı olmasa da daha yüksekti. Bu durum temelde otonom disfonksiyonu desteklemekle beraber daha önceki çalışmalarda vurgulanan artmış sempatik aktivite ile uyumlu idi. Yine dinamik pupillometri ölçümlerinden pupil dinlenme çapının romatoid artrit grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede geniş ölçülmesi ve pupil kontraksiyon latansının uzamış olarak tespit edilmesi muhtemel otonom disfonksiyon bulgusu olarak yorumlanabilir. Pupil kontraksiyon süresi RA grubunda kontrol grubuna göre daha kısalmış olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmayıp standart sapmalar oldukça yüksekti. Yine de bu durumun daha geniş randomize kontrollü çalışmalarla ortaya konması otonom disfonksiyon tablosunu daha iyi anlamamıza olanak sağlayabilir.

Sonuç olarak; çalışmamız normal sağlıklı bireylere göre RA hastalarında pupillometri ile otonom disfonksiyon göstermesi yönüyle önceki çalışmaların farklı yöntemlerle ortaya koyduğu bulguları desteklemektedir. OSS ve RA arasındaki ilişkinin ortaya konabilmesi, RA'nın yönetimi ve yeni stratejilerin geliştirilmesine olanak tanıyabilir. Bu amaçla, otomatik pupillometri, bu hastalığa atfedilen mortalite ve morbidite oranlarını azaltmak amacıyla otonom disfonksiyonun erken teşhisi için kolay uygulanabilir, noninvaziv bir tarama seçeneği

olarak düşünülebilir. Fakat daha geniş hasta popülasyonuna sahip, prospektif ve uzun dönemli çalışmalardan elde edilebilecek sonuçlar daha net kanıtlar ortaya çıkaracaktır.

Etik Kurul Kararı: DÜTF Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındıktan sonra çalışma başlatıldı (Karar no: 20221#5).

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that there is no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Maule S, Quadri R, Mirante D et al. Autonomic nervous dysfunction in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: possible pathogenic role of autoantibodies to autonomic nervous structures. *Clin Exp Immunol* 1997;110:423-7.
2. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Annals of the rheumatic diseases* 2019, 78.11: 1463-71.
3. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT, et al. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. *Clin Rheumatol* 2001; 20:123-7.
4. Taylor PC, Holman AJ. Rheumatoid arthritis and the emergence of immuno-autonomics. *Rheumatology* 2019; 58:2079- 80.
5. Baschieri F, Cortelli P. Circadian rhythms of cardiovascular autonomic function: Physiology and clinical implications in neurodegenerative diseases. *Auton Neurosci* 2019;217:91-101.
6. Bellon G, Venturin A, Masiero S, Del Felice A. Intra-articular botulinum toxin injection in complex regional pain syndrome: Case report and review of the literature. *Toxicon* 2019 01;159:41-44.
7. Barbato AL. Bedside Evaluation of the Autonomic System. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd ed. Butterworths; Boston: 1990.
8. Shumway CL, Motlagh M, Wade M. StatPearls [Internet]. Stat Pearls Publishing; Treasure Island (FL): Aug 11, 2021. Anatomy, Head and Neck, Eye Extraocular Muscles. [PubMed]
9. Işıkay CT. Pupillary functions and disorders. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2011;4(1):48-55.
10. Erdem, S, Karahan, M, Ava, et al. The effectiveness of automatic pupillometry as a screening method to detect diabetic autonomic neuropathy. *International Ophthalmology* 2020, 40.11: 3127-34.
11. Zafar SF, Suarez JI. Automated pupillometer for monitoring the critically ill patient: a critical appraisal. *Journal of Critical Care* 2014, 29.4: 599-603.
12. Ingegnoli F, Buoli M, Antonucci F, et al. The link between autonomic nervous system and rheumatoid arthritis: from bench to bedside. *Frontiers in Medicine* 2020, 7: 589079.
13. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *AmHeart J* 1994:127:420-4.
14. Pumplra J, Howarka K, Groves D et al. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol* 2002; 84:1-14.
15. Koopman FA, Tang MW, Vermeij J, et al. Autonomic dysfunction precedes development of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *EBio Medicine*. 2016; 6:231-7.
16. Adlan AM, Lip GY, Paton JF, et al. Autonomic function and rheumatoid arthritis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44:283-304.
17. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, et al. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J* 2004;25:363-70.

18. Bertinotti L, Pietrini U, Del Rosso A, et al. Theuse of pupillometry in joint and connective tissue diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:446-55.
19. Toth C, Fletcher WA. Autonomic disorders and the eye. *Journal of Neuro-Ophthalmology* 2005, 25.1: 1-4.
20. Denton C P, Ong VH. Systemic sclerosis. *Hand book of Systemic Autoimmune Diseases* 2004; 3: 253-64.
21. Chen Y, Wyatt HJ, Swanson WH. Pupillary evaluation of retinal asymmetry: Development and initial testing of a technique. *Vision Res* 2005;45(19):2549-63
22. Chang DS, Arora KS, Boland MV, et al. Development and validation of an associative model for the detection of glaucoma using pupillography. *Am J Ophthalmol* 2013;156(6):1285-96.
23. Fountas KN, Kapsalaki EZ, Machinis TG, et al. Clinical implications of quantitative infrared pupillometry in neurosurgical patients. *Neurocritical Care* 2006;5(1): 55-60.
24. Wilson MH, Edsell M, Imray C, et al. Changes in pupil dynamics at high altitude an observational study using a handheld pupillometer. *High Alt Med Biol* 2008;9(4):319-25.
25. Yan S, Tu Z, Lu W, et al. Clinical utility of an automated pupillometer for assessing and monitoring recipients of liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15(12):1718-27.
26. Cankurtaran V, Ilhan C, Tekin K, et al. Use of automated quantitative pupillo metric evaluation for monitoring the severity of diabetic retinopathy. *Arq Bras Oftalmol.* 2021;84(1):37-44.
27. Lombardi F. Sympathetic activation and sub-clinical inflammation: a new combination to identify high-risk subjects. *Eur Heart J* 2004; 25: 359–60.
28. Shehab AM, MacFadyen RJ, McLaren M, et al. Sudden unexpected death in heart failure may be preceded by short term, intraindividual increases in inflammation and in autonomic dysfunction: a pilot study. *Heart* 2004; 90: 1263.