

# Klorokin Retinopatisinin Saptanması ve İzlenmesinde Kullanılan Yöntemlerin Etkinliği

Süheyla KÖSE\*, Cezmi AKKIN\*, Ayşe YAĞCI\*\*, Halil ATEŞ\*, Günay HAZNEDAROĞLU\*\*\*

## SUMMARY

### THE EVALUATION OF THE TESTS FOR DETECTION AND FOLLOW-UP OF CHLOROQUINE RETINOPATHY

Because of chloroquine retinopathy has been known to be irreversible after a certain stage, the early recognition of the first anomalies has a great importance. In this study the most reliable test procedures were investigated for early detection of chloroquine retinopathy. The visual field, color vision, Amsler grid test, fundus fluorescein angiography and electrooculography were performed to 50 patients who had chloroquine treatment due to systemic collagenous disease. In patients who did not have any pathologic fundus findings, paracentral or pericentral scotomas in visual field test and elongation in fotostress test were detected with 48.5 % and 42.8 % ratios respectively. No significant anomalies were observed with the other tests in early stage. As a result the visual field and the fotostress tests were evaluated as the most important tests for detection and follow-up of chloroquine retinopathy. [Oftalmoloji 1993; 2(3): 299-301]

**Key Words:** Chloroquine retinopathy, Photostress test, Visual field test, Fundus fluorescein angiography, electrooculography, Amsler grid test.

## ÖZET

Klorokine bağlı retinopati tablosu, belli bir safhadan sonra irreversibl olduğu için ilk değişikliklerin erken tanınması büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle çalışmamızda erken retinopatiyi saptayacak en güvenilir muayene yöntemlerini araştırdık. Sistemik kollagen doku hastalıkları nedeniyle klorokin kullanan 50 hastaya fotostres testi, görme alanı, renk görme testi, Amsler Grid testi, fundus floresein anjiografi ve elektrookülografi testleri uygulandı. Fundus bulguları normal olan hastaların %48.5'unda görme alanında parasantral veya perisantral skotom, %42.8 inde ise fotostres testte uzama olduğu görüldü. Diğer testlerde erken dönemde anlamlı değişikliklere rastlanmadı. Böylece klorokin retinopati-

sinin erken tanısında ve takibinde görme alanı ve fotostres testin değer taşıdığı sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Klorokin retinopatisi, Fotostres testi, Görme alanı testi, Fundus floresein anjiografi, Elektrookülografi, Amsler Grid testi.

## GİRİŞ

Antimalaryal bir ilaç olan klorokin, kollagen doku hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Son 30 yıl içerisinde klorokin ve derivelerine bağlı çok sayıda oküler komplikasyon geliştiği gösterilmiştir. Toksisitenin en fazla görüldüğü göz dokuları; kornea, silier cisim ve retinadır (1). Hastaların çoğu toksisitenin başlangıcında asemptomatiktir. Bu nedenle erken patolojileri saptamak ve komplikasyonların ilerlemesini önlemek için bazı objektif ve sübjektif muayene yöntemlerine ihtiyaç vardır. Günümüzde

dek pek çok yazar klorokin retinopatisini saptamak ve izlemek için görme alanı, renk görme, karanlık adaptasyonu, maküler fotostres testi, fundus floresein anjiografi (FFA), bazı elektrodiagnostik testler ve kontrast duyarlılık testi gibi pek çok muayene yöntemini kullanmışlardır (2-8). Ancak retinopatinin saptanması ve hastaların izlenmesinde kullanılabilecek en uygun yöntemler halen tartışmalıdır.

Çalışmamızda, klorokine bağlı oküler toksisitenin erken safhada saptanmasında ve hastaların takibinde kullanılabilecek en uygun muayene yöntemlerini araştırdık ve bu testlerin önem derecelerini vurgulamaya çalıştık.

## MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında sistemik kollagenöz hastalıkları nedeniyle Resochin (klorokin difosfat) kullanan ardışık 50 hasta alındı. Hastaların

Geliş: 18.3.1993

Kabul: 11.5.1993

\* Uz.Dr. Ege ÜTF Göz Hast. ABD

\*\* Doç.Dr. Ege ÜTF Göz Hast. ABD

\*\*\* Prof.Dr. Ege ÜTF Göz Hast. ABD, İZMİR

Tablo 1. Fundus bulgularına göre testlerde ortaya çıkan patolojiler.

	Fotosres test (60 sn. üstü)	Görme alanı (Skotom)	Renk görme defekti	Amsler Grid (skotom)	FFA (maküta lezyonu)	EOG
Fundus bulgusu olan hastalar (15 hasta)	12 hasta (%80)	15 hasta (%100)	6 hasta (%40) (Mavi-sarı renk defekti)	—	—	—
Fundusu normal olan hastalar (35 hasta)	15 hasta (%42.8)	17 hasta (%48.5)	21 hasta (%60) 12 mavi-sarı 9 yeşil-kırmızı	—	—	—

%85'i Romatid Artrit, %8'i sistemik Lupus Eritematozus, %4'ü Skleroderma, %3'ü diğer kollagenozlar nedeniyle takip ediliyorlardı. 44'ü kadın, 6'sı erkek olan olgularımızın yaşları 21-64 (Ortalama 40.1) arasında değişmekteydi. Tüm hastalar 2 ay ile 6 yıl arasında değişen sürelerde günde 250 veya 500 mgr. Resochin kullanmaktaydı. Hastaların görme keskinlikleri ölçülüp, ön segment biyomikroskopisi ve 90 diyoptri lens ile fundus muayeneleri yapıldı. Daha sonra klorokin retinopatisini araştırmak amacıyla akililer fotostres test, görme alanı testi, renk görme testi, Amsler Grid testi, Fundus Floresein Anjiyografi (FFA) ve Elektrookulografi (EOG) gibi özel testler uygulandı.

Maküler fotostres test, her bir göze 10 cm'den 10 sn. süreyle standart ışık kaynağı kullanılarak yapıldı. Hastaların ışık öncesi Snellen eşelinde gördükleri en son sırayı ışıktan sonra ne kadar sürede okuyabildikleri kronometre ile kaydedildi. 50 sn'nin üzerinde bulunan değerler patolojik olarak değerlendirildi.

Görme alanı muayenesi için bilgisayarlı bir perimetre olan Humphrey Field Analyser cihazı (model 635) kullanıldı. Kırmızı stimulus ile, Central 30-1 Threshold Test stratejisi seçilerek monoküler görme alanları elde edildi.

Renk görme testi için Farnsworth-Munsell "100 Hue" testi kullanıldı. Hastalara 40 cm'lik mesafeden, tek gözlen kapatıldıktan sonra, renkleri tonlarına göre dizmeleri söylendi, ilk göze de aynı test uygulandıktan sonra elde edilen sonuçlar bilgisayarda değerlendirildi. Sonuçlar PC a yerleştirilmiş Microsoft-Disk Operating System (version 2.11 ve 3.00) ve GVV-Basic 2.0 grafik istatistik programıyla dökümanite edildi.

Amsler Grid testi, alternan olarak oda aydınlığında, 33 cm'den ve hastaların yakın tashihleri yapıldıktan sonra uygulandı,

FFA için Nikon NFC-50 fundus cihazı kullanıldı. Farmakolojik dilatasyondan sonra, önce renkli ve red-free fundus resimleri alındı, daha sonra anjiyogramları çekildi.

EOG için Medelec Neuropto cihazı kullanıldı. Çekimler yapıldıktan sonra değerlendirme için Arden oranı kullanıldı, "%185'in üzerinde saptanan değerler normal, bunun altındaki değerler patolojik kabul edildi.

Hastalar 3 ve 6 ay aralıklarla ortalama 2 yıl takip edildiler ve takiplerinde aynı testler tekrarlandı

#### BULGULAR

Tüm hastalarda görme keskinlikleri 0.8 ile tam arasında değişmekteydi. 50 hastanın 5'inde (%10) kullanılan ilacın süresi ile ilişkisi olmaksızın biyomikroskopik muayenede korneal depozit saptandı. Bu hastalarda depozite bağlı olduğu kabul edilen ışıklar etrafında halolar ve fotofobi gibi sübjektif şikayetler yoktu. Antimalaryal ilacı kesilen 2 hastada, bu depozitlerin 5. ay sonunda kaybolduğu görüldü.

Fundus muayenelerinde 15 hastada özellikle maküler sahada pigment dağılım bozukluğu mevcuttu. Ancak hiçbir hastada izlem öncesi ve izlem sırasında Buil's eye makülopati görünümüne rastlanmadı. Diğer 35 hastada ise fundusta gözle görülebilir bir patoloji yoktu. Hastaların fundus bulgularına göre testlerde ortaya çıkan patolojiler Tablo 1 'de görülmektedir. Fundus bulgusu olan ve olmayan hastalarda görme keskinlikleri açısından herhangi bir farklılık yoktu.

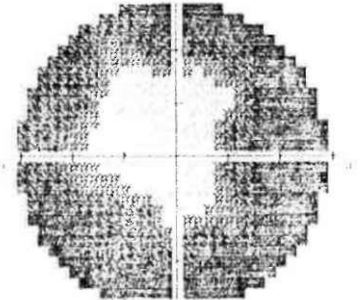
Maküler fotostres test, fundus bulgusu olan 15 hastanın 12'sinde (%80), fundusu normal görülen 35 hastanın 15'inde (%42.8) 50 sn'nin üzerinde saptandı.

Görme alanı tetkikinde, fundus bulgusu olan hastaların tümünde (%100) görme alanı patolojileri ortaya çıktı. Alan defektleri genellikle 10-30 dereceler arasında yer yer rölatif, yer yer absöü, defektler şeklindeydi. Fundusu normal görünümde olan 35 hastanın 17'sinde (%48,5) görme alanı patolojileri görüldü. Bunlarda da defektler yine 10°-30°ler arasında peri veya parasantral defektler şeklinde idi. Hastalardan birine ait görme alanı patolojisi Şekil 1'de görülmektedir.

Renk görme testinde, fundus bulgusu olan grupta %40 oranında patoloji görünürken, fundusu normal görünen hastalarda %60 oranında patoloji ile karşılandı. Renk görmesinde patolojiler saptanan 27 hastanın 18'inde mavi-sarı, 9'unda ise yeşil-kırmızı renk defektleri görüldü.

Amsler Grid testinde hastaların hiçbirinde herhangi bir patolojiye rastlanmadı,

FFA de literatürde belirtilen (5) maküler sahada flöresans belirginliği vakalarımızın hiçbirisinde görülmüdü.



Şekil 1. Klorokin retinopatisine bağlı gelişen perisantral skotom

EOG tetkikinde tüm hastalarda Arden oranı normal değerlerde (%185'in üzerinde) bulundu.

Takipler sırasında fotostres testte uzaması olan, görme alanında belirgin stokomları bulunan ve fundus muayenesinde makülalarında pigment dağılım bozukluğu görülen 12 hastada klorokin tedavisi kesildi, ilacı kesilen hastaların 6 ay sonraki kontrollerinde 10 hastada fotostres testte düzelme ve görme alanındaki defekt derinliğinde azalma görüldü. 1 hastada fotostres test değeri ve görme alanı defekti yaklaşık aynı düzeyde kaldı. 1 hastada ise fundus görünümünde belirgin bir değişiklik olmadığı halde fotostres test değerinde daha belirgin uzama ve görme alanında defekt derinliklerinde artış görüldü.

Hastaların kullandıkları ilacın süresi ve dozajı ile ortaya çıkan komplikasyonlar arasındaki ilişki korelasyon analizi ile araştırıldı, ilacın dozajı ile komplikasyonlar arasında doğru orantılı korelasyon bulunduğu, ilacın süresi ile komplikasyonlar arasında ise herhangi bir korelasyon olmadığı saptandı.

#### TARTIŞMA

Klorokin retinopatisinin erken dönemde tanındığında reversibl olduğu, geç kalındığında ise irreversibl hasarın oluşacağı bazı yazarlar tarafından bildirilmiştir (2,9). Bu nedenle günümüze dek pek çok objektif ve subjektif test kullanılmış ve bunların erken retinopatiyi saptamadaki değerleri tartışılmıştır.

Carr (10), 1 yıl boyunca 200 mgr. hidroksiklorokin alan hastalarda, gözle görülebilir retinopati olmadan maküler fotostres testte 3 kat uzama olduğunu bildirmiştir. Easterbrook ise (11) klorokin tedavisi gören hastalarda fotostres testin 2 kat uzadığını rapor etmiştir. Çalışmamızda da fundus bulgusu henüz görülmeden, fotostres testte %42.8 oranında uzamanın saptanması bu testin, hastaların erken tanısında ve takibinde güvenilir bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Carr ve arkadaşları (2), kırmızı ve mavi ışık kullanarak alınan görme alanlarında perifoveal bölgede eşik değerlerinde belirgin yükselmeler olduğunu göstermişlerdir. Hart ve arkadaşları ise (12) statik perimetredeki görme alanı defektlerinin perisantral bölgede olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise erken görme alanı patolojileri parasantral ve perisantral skotomatöz lezyonlar şeklinde görüldü» Görme alanı tetkikinde fundus bulgusu olan hastaların tümünde, fundusu normal görülen hasta-

ların ise %48.5'unda defekt saptanması, bu testin retinopatinin erken tanısında ve izlenmesinde kullanılması gerektiğini göstermektedir. Sonuçlarımız, görme alanı tetkikinin, kullandığımız diğer muayene yöntemlerine göre, retinopatinin değerlendirilmesi açısından, en uygun yöntem olduğunu ortaya koymuştur.

Yazarlar, klorokin kullanan hastalarda renk görmedeki bozukluğun sıklıkla geç ve irreversibl bir hasarın göstergesi olduğunu bildirmişlerdir (13). Fundusu normal olup, renk görmesi bozuk olan vakalar olabileceği gibi, görme alanı defekti ve fundus değişikliklerine karşın renk görmesi bozulmayan vakalarda söz konusudur (14). Çalışmamızda da fundusu normal olan hastaların %60'ında renk görmede patoloji görüldüğü halde, fundus bulgusu olan hastaların sadece %40'ında patoloji ile karşılaşıldı. Bu çelişkili durumun, normal popülasyonda görülen renk defektleri nedeniyle olduğu ve bu nedenle renk görme testinin retinopatinin tanı ve takibinde kullanılması uygun olmayacağını düşünüyoruz. Eğer bu test kullanılacaksa, hastalara ilaç başlamadan önce renk görme testinin uygulanması ve takiplerinin ilk muayene bulgularıyla mukayesesi uygun olacaktır. Biz çalışmamızda, ilaca başlamadan önce hastaların renk görmelerini değerlendiremediğimiz için patolojinin ne kadarının normal varyasyona ne kadarının ilaca bağlı olduğunu tam olarak saptayamadık.

Klorokin retinopatisinde Amsler kartının çok küçük skotomları göstermesi açısından önemli oldukları Easterbrook tarafından bildirilmiştir (15). Çalışmamızda ise Amsler kartı ile bu grup hastalarda patoloji saptamak mümkün olmuştur.

Fundus flöresin anjiyografi ile ilgili çalışmalarda, retina pigment epitelindeki melanin bozukluğuna bağlı maküler sahada flöresans görülebileceği bildirilmişse de bu konudaki çalışmalar henüz yetersizdir (1,5). Çalışmamızda, hastaların anjiyografilerinde maküler sahada hiperfloresansa rastlanmadı. Bu durum, makülopatinin erken devrede saptanması ve ilacın kesilmesi nedeniyle olabilir.

Elektrookülografi, retina pigment epitelindeki metabolik bütünlüğü yansıttığı için, bunun antimalaryal ilaç kullanan hastalarda erken retinal değişiklikleri saptayabileceği düşünülmüştür (16). Ancak maküler değişikliklerle EOG sonuçları arasındaki zayıf ilişki ve antimalaryal ilaçla tedavi edilen Romatoid Artriti hastalıklarında hastalıklarına bağlı olarak ön-

ceden var olan düşük EOG değerleri, bu testin tanıdaki kullanımını kısıtlamaktadır (17). Araştırmamızda EOG değerlerinin tüm hastalarda normal bulunması nedeniyle bu testin hastaların tanı ve takiplerinde yararlı olmayacağını düşünüyoruz.

Sonuç olarak, klorokin retinopatisinde görme alanı ve fotostres test kanımızca erken tanı ve takipte en güvenilir muayene yöntemleridir. Renk görme testi Amsler Grid testi, FFA ve EOG ise özellikle hastaların erken tanısında çok fazla değer taşımamaktadır.

#### KAYNAKLAR

- Loz'ler JR, Friedlaender MH. Complications of Antimalarial therapy. International Ophthalmology clinics, 1989;29: 172-8,
- Carr He, Gouras P, Gunkel RD. Chloroquine retinopathy. Early detection by retinal threshold test. Arch Ophthalmol, 1966; 75: 171-8.
- Percival SPB, Behrman J. Ophthalmological safety of chloroquine. Br J Ophthalmol. 1969; 53: 101-9.
- Aras C, Yedgöz N, Cıcık E, Karatum F, Ocakoğlu Ö. Klorokin kullanan hastaların retina toksisitesi yönünden tanı ve takiplerinde bilgisayarlı makula renk eşik testinin yeri, Türk Oftal Gaz.. 1992; 22 (2): 190-2.
- Kearns TP, Hollenhorst RW. Chloroquine retinopathy Evaluation by fluorescein fundus angiography. Arch Ophthalmol. 1966; 76: 37B-84.
- Henkid P, Carr RE, Siegel IM. Early chloroquine retinopathy. Clinical and functional findings. Arch Ophthalmol 1964; 71: 65-73.
- Arden GB, Kolb H. Antimalarial therapy and early retinal changes in patients with rheumatoid asthma. Br Med J, 1966; 1: 270-3.
- Bishara SA, Matamoros N. Evaluation of several tests in bcreening for chloroquine maculopathy. Eye. 1989; 3: 777-82.
- Carr RE, Henkid P, Rothfield N, Siegel IM. Ocular toxicity of antimalarial drugs. Am J Ophthalmol. 1968; 66 (4): 738-44.
- Carr RE. Chloroquine and oro^nric changes in the eye, Ois Nerv Syst. 1968; 29: 36-9,
- Eastbrook M. Ocular effects and safety of antimalarial agents AmJrvte; 1988; B5 (4A): 23-9
- Hart WM, Burde RM, Jonston GP, Drews RC. Static perimetry in chloroquine retinopathy. Perifoveal patterns of visua: field depression. Arch. Ophthalmol. 1984; 102: 377-80.
- Grews SJ. The prevention of drug induced retinopathies. Trans Ophthalmol. Sec UK, 1966; 86: 63-75.
- Nylander U. Ocular damage in chloroquine therapy Acta Ophthalmologica, 1966; 44(3): 335-17,
- Easterbrook M. The sensitivrtv of Amsler grid testing in early chloroquine retinopathy. Trans ophthainwSocUK. 1985; 104:204-7.
- Kolb H. Ectro-ocutogram findings in patients trea::j with antimalarial drugs, Br J Ophthalmol 49<sup>a</sup> 6/3 90
- Mjksymo^ych W, Russel AS. Antimalarials in :::umatology: efficacy and safety. Semin Arthritis Rheum. 1987; 16: 206-21.