

Klorokin Tedavisinde Retina Toksisitesinin Araştırılması

Kemal GÜNDÜZ», Mehmet OKKA", Nazmi ZENGİN***, Süleyman OKUDAN*,
Nilgün ÖZBAYRAK***, Şerife ACAROĞLU****

ÖZET

Klorokin tedavisi alan otuziki hasta 12 ay süreyle değişik parametrelerle izlenmiştir. Görme keskinliği ve oftalmoskop!, Amsler grid, kinetik périmètre, maküler fotostres testi, görsel uyarıya kortikal cevap ve elektrookülografi normal bulunurken, ERG fliker genliklerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı düşüklük belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Klorokin, Romatoid artrit, Makülopati

T Klin Oftalmoloji 1995,4:47-51

SUMMARY

INVESTIGATION OF RETINAL TOXICITY IN CHLOROQUIN TREATMENT

Thirty-two patients on chloroquin treatment have been followed up for 12 months with different parameters. While the visual acuity and ophthalmoscopy, Amsler grid, kinetic perimeter, macular photostress test, visually evoked cortical potentials, and electrooculograms were normal, the ERG flicker amplitudes were significantly reduced compared to the control group.

Key Words: Chloroquin, Rheumatoid arthritis, Maculopathy

Turk J Ophthalmol 1995, 4: 47-51

Giriş

Kinoin türevi ilaçların toksik etkilerinin olduğu bilinmektedir(1).

Kollajen doku hastalıklarında antienflamatuvar özellikleri nedeniyle kullanılan klorokin ve hidroksiklorokinin oküler yan etkileri kornea, lens, siliyer cisim, ve retina-da kendini gösterir (2,3). Özellikle retinada oluşabilecek değişiklikler görme keskinliği ve buna bağlı görsel fonksiyonların bozulmasıyla sonuçlanabilir (4).

Bu çalışmada, romatoid artiritli hastalarda klorokin alımından önce ve tedavi sırasında olası retina toksisitesi farklı yöntemlerle araştırılmıştır.

Geliş Tarihi: 21.11.1994

* Doç.Dr.Selçuk ÜTF. Göz Hastalıkları ABD,

** Uzm.Dr.Selçuk ÜTF. Göz Hastalıkları, ABD,

*** Yard.Doç.Dr.Selçuk ÜTF. Göz Hastalıkları ABD,

****Araş.Gör.Dr.Selçuk ÜTF. Göz Hastalıkları ABD, KONYA

Yazışma Adresi: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları ABD,
42080 KONYA

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma kronik romatoid artrit tanısıyla Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında klorokin tedavisi uygulanan hastalardan 32'si üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Hastalarda kuru göz, glokom, görmeyi etkileyebilecek seviyede lens ve kornea opasiteleri, yüksek ve /veya dejeneratif miyopi, nistagmus, konjenital renk körlüğü, bir veya her iki gözde ambliyopi, manifest veya latent şaşılık, santral retina ve/veya optik sinir başında normal dışı bulgu saptananlar ve anamnezde gece veya alacakaranlıkta görme bozukluğu olanlar, tedavi sırasında kontrollere gelmeyen veya ara verenler bu çalışmanın dışında bırakılmıştır (5).

Klorokin dozu Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalınca yaş ve vücut ağırlığına göre hesaplanmıştır. En yüksek günlük doz 250 mg olarak önerilmiştir. Hidroksiklorokin hiçbir olguda kullanılmamıştır.

Kontrol grubu olarak poliklinik muayeneleri sırasında sağlıklı olduklarına karar verilen 32 olgunun 64

gözü incelenmiştir.

Değerlerin istatistiksel analizinde "Student t test" kullanılmıştır. P değerinin 0.05'ten küçük olduğu hesaplamalarda ortalamalar arasındaki fark anlamlı olarak belirtilmiştir (6).

Kontrol grubu sadece bir kere, hastalar ise tedaviye başlamadan ve tedavi süresince izlendikleri 12 aylık dönemde her üç ayda bir sırasıyla şu tetkiklerden geçirilmiştir:

1) Görme keskinliği: Standart aydınlatmalı Snellen eşeliyle 90 cd/m² oda aydınlığında otorefraktometre verileriyle ölçülmüştür.

2) Amsler grid: Gerekli olduğu hallerde 40-45 santimetre mesafe için yakın tashihi yapıldıktan sonra monoküler olarak 40-45 santimetre mesafeden 90 cd/m² oda aydınlanmasında en az üç kere tekrar edilerek ve siyah asetat kalemiyle şeffaf mika üzerine çizdirilerek yapılmıştır. En az iki kere şekil ve lokalizasyon olarak benzer bulgu saptandığı takdirde, defekt duyumları müspet kabul edilmiştir.

3) Kinetik perimetre: 1 mm² çaplı ışık kaynağının önüne kırmızı filtre konarak yapılmıştır. Periferde en az üç meridyende diğerlerine kıyasla en az 10 derecelik bir depresyon, santralde ise herhangi bir kadranda santral, santroçekal veya parasantral skotom patolojik olarak değerlendirilmiştir.

4) Maküler fotostres testi: Monoküler olarak 10 saniye süreyle göze 10 santimetre mesafeden 3 voltluk halojen lambalı ışık kaynağı tutulmuştur. Snellen eşelinde tashihi olarak okuyabildiği sırayı görebilmesi için geçen süre kronometreyle ölçülmüştür.

5) Görsel uyarıya kortikal cevap: Kliniğimizde uyguladığımız protokole göre % 40 kontrastta desen uyarısıyla kaydedilmiştir(7).

6) Elektrokülografi: Kliniğimizde uyguladığımız protokole göre kayıtlar alınmıştır (8).

7) Elektoretinografi: Kliniğimizde uyguladığımız protokole göre kayıtlar alınmıştır (8).

8) Direk ve indirekt oftalmoskopi: Elektoretinografi kaydından sonra pupillalar dilate durumdayken yapılmıştır. Maküla ve etrafında depigmente sahalar ve morfolojik değişiklikler saptanmaya çalışılmıştır.

Bulgular

12 aylık izlem süresinde elde edilen bulgular sırasıyla şöyledir:

1) Görme keskinliği: Hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sırasında görme keskinliklerinde herhangi bir

değişiklik saptanmamıştır.

2) Amsler grid: Gereç ve yöntem bölümünde sözü edilen kriterlerle defekt bulunamamıştır.

3) Kinetik perimetre: 12 aylık izlem süresinde toplam 11 gözde (3 olguda bilateral, 5 olguda unilateral) 3-7 derece arasında flüktüasyon gösteren periferik depresyon tespit edilmiştir. Olguların hiçbirinde sektör defekti ve/veya santral skotom belirlenememiştir.

4) Maküler fotostres testi: Kontrol grubunda 27.9±8.5. hasta grubunca 32.1±10.2 saniye olup, arasındaki fark anlamsızdır (p>0.05).

5) Görsel uyarıya kortikal cevap: Cevapların (p100) ortaya çıkış süreleri ve genlikler Tablo 1'de, 12 aylık izlenim süresindeki bulgular da Tablo 2'de verilmiştir.

Hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki fark anlamlıdır (p<0.05) (Tablo 1). Üçer ay aralarla yapılan ölçümlerdeki farklar anlamsızdır (p>0.05) (Tablo 2).

6) Elektrokülografi: Arden oranı olarak % değerlerle Tablo 3'de verilmiştir. Kontrol grubu ortalaması 216.4±10.7'dir.

Ne kontrol grubu ile hasta grubu arasında, ne de izlem süresinde elde edilen değerler arasında fark yoktur (p>0.05).

7) Elektoretinografi: Mavi, kırmızı, beyaz ve fliker uyarılara cevaplar Tablo 4'de mikrovolt olarak verilmiştir.

Hasta grubunda sadece fliker cevaplarda anlamlı bir düşüklük mevcuttur (p<0.01) (Tablo 4). İzlem süresinde elde edilen değerler arasında fark yoktur (p>0.05).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunda VER P100 latens ve genlikleri. Latens milisaniye, genlik mikrovolt olarak verilmiştir.

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p
P100latensi	116.7±4.1	109.8±3.7	<0.05
P100 genliği	10.4±2.3	13.7±2.1	<0.05

Tablo 2. 12 aylık izlem süresinde VER P100 değerleri. Latens milisaniye, genlikler mikrovolt olarak verilmiştir.

	3.ay	6.ay	9.ay	12.ay
P100latensi	115.3±4.4	117.4±5.5	117.1±4.9	116.2±2.8
P100 genliği	10.0±3.1	9.2±3.8	11.4±3.3	11.2±3.9

Tablo 3. Elektrokülografi Arden oranları (% olarak).

	Tedavi öncesi	3.ay	6.ay	9.ay	12.ay
Hasta grubu	211.6±11.7	210.1±9.8	209.7±8.8	210.4±9.2	208.7±9.2

Tablo 4. Kontrol grubunun ve romatoid artritli hastaların ERG değerleri

	Hasta grubu	Kontrol grubu	P
Mavi .	212±16	216±12	>0.05
Kırmızı	71 ±9	78±11	>0.05
Beyaz	219±21	223±17	>0.05
Fliker	46±7	54±9	<0.01

Tablo 5. Tedaviden önce ve tedavi sırasında ERG değerleri

	3.ay	6.ay	9.ay	12.ay
Mavi	219±18	211±15	208±16	215±13
Kırmızı	67±9	70±8	69±9	69±8
Beyaz	211±20	215±16	218±17	216±14
Fliker	44±9	42±6	39±9	31 ±6

8) Direkt ve indirekt oftalmoskopi: Belirlenebilir bir göz dibi değişikliği yoktur.

Tartışma

Görme keskinliği ve buna bağlı görsel fonksiyonlar, retina hastalıklarında ve retinayı etkileyen durumlarda önemli ölçüde etkilenirler.

Klorokin toksisitesinin önemli belirtilerinden biri de uzak ve yakını görmeye zorluk şeklinde kendini gösterir. Okuma sırasında kelime ve harflerin silinmesi, santal ve/veya periferik görme alanında skotomlar, ışık çakmaları ve göz önünde çizik veya değişik şekillerin algılanması gibi fenomenler görülebilir. Bazı olgularda fotofobi ve entoptik fenomenlerin de görülebileceği bildirilmiştir. Retina bulgusu olan hastalarda bu semptomlar genellikle mevcuttur. Ancak patolojik fundus ve/veya görme alanı olup ta asemptomatik olan hastalar da vardır. Hakiki bir retinopatide maküla daima etkilenmiştir. Ödem ve sonrasında hafif derecede pigment yığılmalarından öküzü gözü (bull's eye) görünümüne kadar değişebilen pigmenter değişiklikler oluşabilir. Bazen de maküladaki pigment tamamen kaybolarak maküler delik görünümü gelişebilir (9). Bu nedenle görme keskinliğinin etkilenmiş olması, oftalmoskopide değişiklik saptanamaması, görme alanında ve Amsler Grid'de skotom çıkmaması, makülaya yönelik basit lüminans parametrelerinin (maküler fotostres testi) normal seviyelerde bulunması en azından eşik üstü uyarımlarla gerçekleşen fonksiyonların bir bütün olarak etkilenmediğinin bir işareti olarak kabul edilebilir. Ne var ki bu parametreler tek tek incelenirse herbirinin tek başına toksisite belirtilerini yansıtmada son derece yetersiz ve yanıltıcı oldukları görülebilir. Görme keskinliği için kullanılan Snellen eseli sabit aydınlanmadaki kontrast algılamaya dayalı bir yöntemdir (10) . Değişen veya azaltılmış kontrastta görmenin ne olacağını belirtemez. Kontrast duyarlılığı akromatik kontrastı ölçmemizi sağlarsa

da, aynı kişide bile zaman içinde farklılıklar göstermesi (11), kontrast duyarlılığının klorokin toksisitesinde olumlu veya olumsuz sonuç verebilmesi başarısına gölge düşürmektedir (12,13).Oftalmoskopide patoloji saptanamaması ise makroskopik seviyede morfolojik bir patolojinin olmadığı yönünde değerlendirme sağlar ve pigmenter değişikliklerle toksisite arasındaki fark çoğu zaman anlaşılabilir (14). Kırmızı ışıkla yapılan görme alanı muayenesinde ilaca bağlı olmayan komplikasyonlar görülebileceği gibi (15), kişinin adaptasyonundan kaynaklanabilecek periferik görme alanında hafif bir daralma toksisite lehine değerlendirilebilir (16). Kinetik perimetrede saptanan ortalama 5 derecelik anüler depresyon normal popülasyonda da görülebileceğinden selim bir varyasyon olarak değerlendirilmelidir.

Görme alanı metodları içinde en faydalısı olarak kabul edilen Amsler grid ise (17,18) kişinin yakına uyumu, sosyo-ekonomik seviyesi ve eğitimi ile değişken sonuçlar verebilir. Maküler fotostres testinin klorokin toksisitesinde çok bariz farklar gösterdiği bildirilmiştir (9,19).Fizik işlem ve hesaplamalarda kalibrasyonu en zor yapılabilen ve hata payının çok yüksek olduğu unsurlardan biri ışıktır.10 saniye gibi kısa süreli adaptasyonlarda normal gözlerde bile çok düşük sonuçlar alınabilir. Rodopsinin ani olarak beyazlamasına yol açan parlak bir ışık maküler hassasiyetin eşik değerlerine dönmesini 20 saniye geciktirebilir veya zayıf şiddette bir ışık normal sonuçlar verebilir (10). Bu nedenle sınır veya eşikteki patolojilerin tespiti zordur.

Makülanın fonksiyon ve morfolojisini doğrudan yansıtabilecek yöntemlerden biri renk görme testleri, diğeri flöresein anjiyografidir. Renk görme testleri klorokin toksisitesini araştırmasında beklenen sonuçları vermekten uzaktır. Renk görme defektleri basit yöntemlerle araştırıldığında kalıtsal defektleri yansıtır (20). Edinsel defektler ise daha çok mavi-sarı algı bozukluğu şeklinde olduğundan paramaküler fonksiyonu yansıtır ve bu defektlerin tespiti oldukça uzun süren işlemlerle gerçekleştirilebilir (21). Klasik yöntemlerle yapılan renk muayenelerinin yetersiz oldukları eski literatürlerde bile yer almaktadır (22,23).Flöresein anjiyografide normalde makülada flöresans görülmez. Arteriyel fazdan hemen önce makülada floresans görülmesi, retina pigment epitelindeki melanin pigmentinin kaybindan ötürü koroid floresansının belirginleşmesindedir (13).Epitel defektlerini erken evrede tespit edebilmemize olanak sağlarsa da invaziv bir yöntem olduğu için sık aralarla tekrarı sakinçlidir.

Elektrodiagnostik test sonuçlarının 4-aminokinin türevleriyle tedavi gören hastaların büyük bir çoğunluğunda anormal olduğunu bildirenler olduğu gibi (24,25), makülopati mevcudiyetinde bile normal olabileceğini belirtenler de vardır (22).Nitekim karanlık adaptasyonunun bozulmaması, pigment epiteli ve fotoreseptörlerin yer yer etkilendiğini desteklemektedir (26,27). Retinopatinin pigment epiteli seviyesinden başlayıp, rod

ve konlara geçmesi (9), değişik hasar seviyelerinde elektrookülografi ve elektoretinografinin neden normal veya patolojik olabileceğini açıklamaktadır (27). Bu tartışmaların klorokin dozuna bağlı toksisitelerin yeni yeni filizlendiği zamanlarda yapıldığı, günümüzde ise toksik doz seviyelerinin tespitinde fikir birliğine varılmış olması, en azından klorokin kullanımı konusunda 20-30 yıl öncesine göre daha şanslı olan hekimlere muayene parametrelerinin değerlendirilmesinde büyük kolaylık sağlamaktadır. 250 mg/gün klorokin veya 400 mg/gün hidrosiklorokin pigment epitelinde patoloji yaratabileceği fakat bunun ilaç kesilmesiyle reverzibl olduğu bildirilmiştir (15). Son çalışmalarda 6.5 mg/kg/gün dozu aşılmadığı taktirde kalıcı görme alanı skotomlarının ve retina toksisitesinin görülmeceği bildirilmiştir (28). Ülkemizde kullanılmayan hidrosiklorokin, klorokinden daha az toksik olduğu bilinmektedir (29).

Bu çalışmanın verileri klorokin retinopatisinde patolojinin, retina pigment epitelinde klorokin depolanması sonucu kan-retina bariyerinin bozulduğu (30) ve bu bozulmanın retinayı yer yer etkilediği (26,27) fakat bütün fonksiyonların tamamıyla bozulmadığı (9) görüşleri ile benzerlik göstermektedir. Elektoretinografide fliker cevaplarının kontrol grubuna kıyasla tedavi öncesinde düşük çıkması ve tedavinin 9. ayından itibaren daha da bozulmaya başlayarak 12. ayda anlamlı hale gelmesi, mevcut bozulmuş ilaveten olası bir toksisitenin de başlangıcı olarak kabul edilebilir. Nitekim fliker cevabın patolojik seviyelere indiği hastalarda tedaviye bir ay ara verildikten sonra genliklerde iyileşmeler tespit edilmeye başlanmıştır (yayınlanmamış veriler). Romatoid artritli hastalarda desen elektoretinografisi ile eş zamanlarda yaptığımız bir diğer çalışmada, hasta grubunun genliklerinde tedavi öncesinde saptanan patolojilerde tedavi süresinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (5).

Sonuç

Klorokin retinopatisinin tespiti için retina fonksiyonuna yönelik testlerin mümkün olduğunca geniş bir yelpaze içinde uygulanması gerekir. Birkaç ölçüm parametresinin normal seviyelerde bulunması yanıltıcı olabilir. Ne kadar hassas ve ne kadar detaya dikkat edilerek yapılırsa yapılsın, psikofiziksel ağırlıklı sübjektif ve entoptik fenomenlere dayalı yöntemlere tam olarak güvenmemek gerekir. Her türlü görme alanı tetkiki ve kişinin ifadesine dayalı yöntemler aynı kişide bile zaman içinde geniş varyasyonlar gösterebilir. Objektif yöntemler daha güvenilirdir.

Kaynaklar

- Crews SJ. The prevention of drug induced retinopathies. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1966; 86:63-75.
- Ehrenfeld M, Neshor R, Merin S. Delayed onset chloroquine retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1986; 70:281-3.
- Mackenzie AH. Pharmacologic actions of 4-aminoquinoline compounds. *Am J Med*. 1983; 18:5-10.
- Nvlander U. Ocular damage in chloroquine therapy. *Acta Ophthalmol*. 1966; 44:335-47.
- Okka M, Gündüz K. Romatoid artritli hastalarda klorokin tedavisi ve P.E.R.G. *Türk Oftal Derneği XXVIII. Ulusal Kong BÜK* (baskıda).
- Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Biyoistatistik. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi, 1989.
- Gündüz K, Doğan ÖK. Elektrodiagnostik yöntemler (III) Görsel uyarıya kortikal cevap (VECR veya VER) *T Oft Gaz* 1988; 18:441-6.
- Gündüz K, Doğan ÖK. Elektrodiagnostik yöntemler (I)- Elektoretinografi ve elektrookülografi *T. Oft Gaz* 1988; 18:423-34.
- Bernstein HN. Ophthalmologic considerations and testing in patients receiving long-term antimalarial therapy *Am J Med* 1983; 18:25-34.
- Damask AC. *Medical Physics Vol II External senses Academic Press* 1981:156,168-84.
- Mullen KT. The contrast sensitivity of human color vision to red-green and blue-yellow chromatic gratings. *J Physiol* 1985; 359:381-400.
- Hurst NP, Nuki G. Screening for antimalarial maculopathy in rheumatology clinics. *Br Med J* 1985; 291:782-5.
- Bishara SA and Matamoros N. Evaluation of several tests in screening for chloroquine maculopathy *Eye* 1989; 3:777-82.
- Scherbel AL, Mackenzie AH, Nousek JE, Atdjian M. Ocular lesions in rheumatoid arthritis and related disorders with particular reference to retinopathy. *N Eng J Med* 1965; 273:360-6.
- Rynes RI. Ophthalmologic safety of long-term hydroxychloroquine sulfate treatment *Am J Med* 1983; 18:35-9.
- Bernstein HN. Ocular safety of hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil) *Southern Med J* 1992; 85:274-9.
- Easterbrook M. The sensitivity of Amsler grid testing in early chloroquine retinopathy. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1985; 104:204-7.
- Frenkel M. Safety of hydroxychloroquine (letter) *Arch Ophthalmol* 1982; 100:841.
- Köse S, Akkın C, Yağcı A, Ateş H, Haznedaroğlu G. Klorokin retinopatisinin saptanması ve izlenmesinde kullanılan yöntemlerin etkinliği *Oftalmoloji* 1993; 2:229-301.
- Farnsworth D. The Farnsworth-Munsell 100-hue dichotomous tests for color vision *J Opt Soc Am* 1943; 33:568-76.
- Gunkel RD, Cogan DG. Colorimetry by a new principle *Arch Ophthalmol* 1978; 96:331-4.

KLOROKİN TEDAVİSİNDE RETİNA TOKSİSİTESİNİN ARAŞTIRILMASI

22. Adlakh D, Crows SJ, Shearer ACI, Tonks EL. Elektrodiagnosis in drug induced disorders of the eye Trans Ophthalmol Soc UK 1967; 89:267-84.
23. Percival SPB and Meanock I. Chloroquine ophthalmological safety and clinical assessment in rheumatoid arthritis Br Med J 1968; 3:579-84.
24. Arden GB, Kolb H. Antimalarial therapy and early retinal changes in patients with rheumatoid arthritis Br Med J 1966; 1:270-3.
25. Sassaman FW, Cassidy JT, Alpern M, Maaseidvang F. Electroretinography in patients with connective tissue disease treated with hydroxychloroquine Am J Ophthalmol 1970;70:515-23.
26. Okun E, Gouras P, Bernstein HN, Von Sallman L. Chloroquine retinopathy a report of eight cases with ERG and dark adaptation findings Arch Ophthalmol 1963; 69:59-71.
27. Krill A, Potts A, Johanson G. Chloroquine retinopathy investigation of discrepancy between dark adaptation and electroretinographic findings in advanced stages Am J Ophthalmol 1971; 71:530-43
28. Bernstein HN. Ocular safety of hydroxychloroquine Ann Ophthalmol 1991; 23:292-6.
29. Tobin DR, Krohel GB, Rynes RI. Hydroxychloroquine Seven year experience Arch Ophthalmol 1982; 100:81-3.
30. Raines MF, Bhargava KS, Rosen ES. The blood-retinal barrier in chloroquine retinopathy Invest Ophthalmol Vis Sci 1989; 30:1726-31.