



Hidroksiklorokin Kullanan Hastalarda Makülopatinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Maculopathy in Patients Using Hydroxychloroquine

Adem Uğurlu*, Maisa Aslanova**, Zafer Cebeci**, Nur Kır Mercül**

*Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye

**İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Hidroksiklorokin kullanan hastalarda toplam ilaç kullanım dozu, süresi ve oküler etkilerinin 10-2 santral görme alanı testi, mikropereometri (MP), renkli fundus fotoğrafı, optik koherens tomografi (OKT) ve fundus otoflüoresans (FOF) ile değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çeşitli bağ doku hastalığı nedeni ile en az 2 yıl sürekli hidroksiklorokin kullanan hastalar çalışmaya alındı. 1995-2017 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimi'nde makülopati gelişme riski açısından takip edilen 19-78 yaş arasındaki 150 hastanın 300 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastalara kontrollerinde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EIDGK) biyomikroskopik ve fundoskopik muayene yapıldı. Takiplerde 6 aylık aralıklarla toplamda üç kez MP, FOF, OKT, fundus fotoğrafı ve santral 10-2 görme alanı tetkikleri yapıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 48,9±10,8 idi. Yüz kırk bir (%94) hasta kadın, 9 (%6) hasta erkekti. Ortalama ilaç kullanım süreleri 10,5±6,4 (2-30) yıldır. Sadece 56 olguda ilaç kullanım süresi 5 yıl ve altındaydı. Çalışmada yer alan hastaların ortalama toplam ilaç kullanım dozu 754,7±447,2 gr (146-1825 gr) idi. Çalışma başlangıcındaki EIDGK ortalamaları 0,02±0,08 LogMAR, ikinci kontrolde 0,02±0,08 LogMAR, son kontrolde ise 0,02±0,08 LogMAR bulundu ve vizyon değişimleri açısından fark saptanmadı (p=0,999). MP ortalamaları ise ilk vizitte 14,07±3,24 dB, 2. vizitte 14,18±3,35 dB, 3.'de ise 14,54±2,79 dB idi. MP değişimleri anlamlı değildi (p>0,05). Santral maküla kalınlığı (SMK) ilk vizitte 221,9±19,8 µm, ikinci kalınlık ortalamaları 221,8±19,9 µm, son muayenede ise 221,8±19,8 µm'du. SMK değişimleri arasında fark yoktu (p=0,113). Yaş ile MP değerleri arasında tüm vizitlerde negatif yönde çok zayıf korelasyon vardı (1. vizit; p=0,003, r=-0,170, 2. vizit; p=0,001, r=-0,185, 3. vizit; p=0,011, r=-0,146). MP değerleri ile ilaç kullanım süresi ve total kullanım dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla; p=0,027 ve 0,049). İlaç kullanım süresi ile 10-2 görme alanı değişimleri arasında ilişki yoktu (p=0,124). FOF'de bozulma ile ilaç kullanım süresi ve toplam kullanım dozu ile arasında anlamlı ilişki vardı (sırasıyla; p=0,027 ve 0,049).

Sonuç: İlaç kullanım süresi ve toplam kullanım dozu ile FOF'deki değişimler anlamlı bulundu. Objektif yöntemler daha güvenilir olup, hastaların takibinde ve toksik makülopatinin erken evrede saptanması açısından FOF gibi objektif incelemelerin birlikte kullanılması önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Hidroksiklorokin, makülopati, kümülatif, doz, fundus otoflüoresans

Abstract

Objectives: To determine length of hydroxychloroquine use and cumulative dose and evaluate the ocular effects by 10-2 central visual field test, microperimetry (MP), color fundus photography, optical coherence tomography (OCT), and fundus autofluorescence (FAF) in hydroxychloroquine users.

Materials and Methods: Patients who used hydroxychloroquine continuously for at least 2 years for various connective tissue diseases were included in the study. A total of 300 eyes of 150 patients aged 19-78 years who were followed due to risk of developing hydroxychloroquine maculopathy in the İstanbul University İstanbul Faculty of Medicine Ophthalmology Department between the years 1995-2017 were evaluated. Best corrected visual acuity (BCVA), biomicroscopic, and fundoscopic examination were performed at all visits. MP, FAF, OCT, fundus photography, and central 10-2 visual field examinations were performed 3 times at 6-month intervals.

Results: The mean age of patients was 48.9±10.8 years; 141 (94%) patients were female and 9 (6%) were male. The mean duration of hydroxychloroquine use was 10.5±6.4 (2-30) years. Fifty-six patients had been using the drug for 5 years or less. The mean cumulative drug dose was 754.7±447.2 (146-1825) g. Mean BCVA was 0.02±0.08 LogMAR at all follow-up visits (p=0.999). Mean MP values at

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Adem Uğurlu, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye Tel.: +90 543 542 79 81 E-posta: ademugurlu88@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-8900-7043

Geliş Tarihi/Received: 07.07.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 03.12.2018

©Telif Hakkı 2019 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

the first, second, and third examinations were 14.07 ± 3.24 dB, 14.18 ± 3.35 dB, and 14.54 ± 2.79 dB, respectively ($p > 0.05$). Mean central macular thickness was 221.9 ± 19.8 μ m at initial examination, 221.8 ± 19.9 μ m at the second visit, and 221.8 ± 19.8 μ m at the final visit ($p = 0.113$). There was a weak negative correlation between age and MP values at all three visits (visit 1: $p = 0.003$, $r = -0.170$; visit 2: $p = 0.001$, $r = -0.185$; visit 3: $p = 0.011$, $r = -0.146$). There was statistically significant relationship between MP values and hydroxychloroquine length of use and cumulative dose ($p = 0.027$ and $p = 0.049$, respectively). Duration of use was not associated with changes in 10/2 visual field ($p = 0.124$). There were significant relationships between alterations in FAF and hydroxychloroquine length of use and cumulative dose ($p = 0.027$ and $p = 0.049$, respectively).

Conclusion: FAF alterations were significantly associated with duration of hydroxychloroquine use and cumulative dose. As objective methods are more reliable, examinations such as FAF can be recommended as auxiliary methods in the follow-up and early detection of toxic maculopathy.

Keywords: Hydroxychloroquine, maculopathy, cumulative, dose, fundus autofluorescence

Giriş

Anti-malaryal ilaç grubundan olan klorokin, zayıf anti-enflamatuvar ve immünomodülatör etkili bir ilaçtır.¹ Diğer immünomodülatör ilaçlara göre daha az yan etkiye sahip olduğundan ve daha iyi tolere edildiğinden dolayı yaklaşık son 50 yıldır romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozis (SLE), Sjögren sendromu ve diğer otoimmün hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar.¹

Toksik retinopati ilk olarak 1950'li yılların sonlarında klorokin kullanımının başlamasıyla ortaya çıkmıştır.^{2,3} Günümüzde hidroksiklorokin daha az toksik olduğundan dolayı bağ dokusu hastalıklarının tedavisinde klorokinin yerini almıştır.¹ Bu iki ilacın terapötik ve toksik doz aralıkları birbirinden farklı olmakla beraber meydana getirdikleri toksik retinopati benzerdir.

Klorokin ve hidroksiklorokin melanotropik olup, retina pigment epiteli (RPE), iris/siliyer cisim gibi melaninden zengin dokularda birikmektedir.⁴ İleri evrelerde oluşan bilateral, geri dönüşümsüz retinal hasar kalıcı görme azalmasına yol açmaktadır. Bazı hastalarda ise görme alanında kayıp olmasına rağmen fundusta görülebilen lezyon yoktur. Erken evre değişiklikler ilacın kesilmesi ile kaybolabilirken, daha ileri evredeki değişiklikler ilaç kesilse bile kalıcı olabilmektedir.² Bu nedenle anti-malaryal ilaçların retinadaki olumsuz etkilerinin erken saptanması ve ilacın kesilmesi önemlidir.^{2,4}

Hidroksiklorokin ilaç kullanımına bağlı erken retina toksisitenin tespit edilmesine yardımcı birçok inceleme yöntemi kullanılmaktadır. Amsler kartı, renkli görme muayenesi ve santral görme alanı rutin taramalarda uygulanan yöntemlerdir. Son yıllarda bu hastaların takibinde; fundus otoflüoresans (FOF), optik koherens tomografi (OKT), mikroperimetri (MP) ve elektrofizyolojik testler de sıkça kullanılmaya başlanmıştır.^{3,5,6}

Bizim bu çalışmadaki amacımız en az 2 yıl süre ile hidroksiklorokin kullanan hastalarda makülopati gelişimi açısından takipte renkli fundus fotoğrafı, 10-2 santral görme alanı, MP, OKT ve FOF gibi tanı yöntemlerinin etkinliğini değerlendirmek ve risk faktörlerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

RA, SLE, Sjögren sendromu ve diğer bağ doku hastalığı nedeni ile kesintisiz en az 2 yıl hidroksiklorokin kullanan hastaların gözleri çalışmaya dahil edildi. Daha önce tanısı konulmuş ön segment veya retinal hastalığı, glokomu, nistagmusu olanlar, vitreoretinal cerrahi hikayesi ve arka

segmenti görüntülemeyi engelleyecek ortam opasitesi olanlar ve düzenli takiplere gelemeyenler çalışma dışında bırakıldılar. Tüm hastalar detaylı şekilde bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş onamları alındı. Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirildi ve yerel etik kurulundan onay alındı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, altta yatan sistemik hastalığı, ilaç kullanım süresi, günlük doz ve total ilaç kullanım (kümülatif) dozu ve ek oküler patoloji hikayesi kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara 6 ay aralarla 3'er kez olmak üzere; her muayenelerinde Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ölçümü yapıldı ve ölçümler LogMAR eşdeğerine çevrildi, santral 10-2 görme alanı ve MP incelemeleri yapıldı. Pupilla dilatasyonu sağlandıktan sonra fundoskopik muayeneleri yapıldı, fundus fotoğrafı çekildi, OKT ve FOF incelemeleri yapıldı.

Fundus fotoğraflanmasında Zeiss FF 450 plus (Carl Zeiss Meditec AG, Jena) fundus kamera cihazı kullanıldı ve görüntüleme pupilla dilatasyonu sağlandıktan sonra 50°'lik büyütme ile maküla görüntüsü alındı. Görme alanı muayenesi, pupil dilatasyonundan önce test uzaklığı için uygun refraksiyon düzeltilmesi yapıldıktan sonra, Humphrey bilgisayarlı görme alanı cihazı (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA) kullanılarak otomatikleştirilmiş statik görme alanı testi ile yapıldı. Santral görme alanı testi, 10°'lik alanı 2°'lik boşlukla tarayabilen 10-2 eşik değerinde santral test programı ile yapıldı. Görme alanı sonuçları, yanlış pozitif veya yanlış negatif cevapları $\geq 33\%$ veya fiksasyon kaybı olduğunda güvenilir olarak kabul edilerek hasta yakın bir zamana tekrar çağırılıp test tekrarlandı. Üç veya daha fazla birbirine komşu noktanın her birinde 5 dB'den fazla kayıp veya bir noktada 10 dB'den fazla kayıp görme alanında bozulma olarak değerlendirildi. OKT incelemesi için Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg) cihazı kullanıldı ve maküladan geçen 49 kesitli horizontal tarama yapıldı. Hastaların santral maküla kalınlığı (SMK) ölçüldü, foveal, para- ve perifoveal bölgede dış retinal katmanlarda kayıp, fotoreseptör iç segment/dış segment (İS/OS) bandında kayıp ve RPE düzensizlik/kaybı olup olmadığı değerlendirildi. FOF değerlendirilmesi için Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg) cihazı ile FOF görüntüleri alındı ve para- ve perifoveal alanda hipo- ve/veya hiperotofloresan noktaların varlığı FOF'deki bozulma değerlendirildi. MP incelemede OCT/SLO (OTI, Toronto, CA) cihazı kullanıldı. Test sırasında uyarıların şiddeti 0 dB ile 20 dB aralığında 1'er dB artış gösterecek şekilde değiştirildi. Fovea merkezli 20°'lik alanı kapsayan dairesel alan içinde toplam 74 Goldmann III uyarılarından oluşan testte 4-2

stratejisi uygulandı. %20'den fazla yanlış negatif ve yanlış pozitif olan çekimler güvenilir sayılmadı, dB cinsinden ortalama foveal duyarlılık değerlendirildi. Hastaların takipleri sırasında bulgularında değişiklik olup olmadığı araştırıldı. Ayrıca toplam kullanılan ilaç dozunun ve süresinin etkisine göre hastalar karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistik değerlendirmeleri için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22.0 versiyonu istatistik paket programı ile yapıldı. Sürekli değişkene ait veriler ortalama $\pm$ standart sapma ve kategorik değişkenlere ait veriler frekans ve yüzde olarak belirtildi. Grupların karşılaştırıldığı analizlerde, sürekli değişkenler için Student t-testi ile ANOVA testi, değişkenlerin farklı zamanlardaki değerlerinin karşılaştırılması için Friedman testi ve bunların ikili karşılaştırmaları için Wilcoxon rank testi, korelasyonlar için Pearson ve Spearman korelasyon testleri uygulandı. Hidroksiklorokin toksik dozu hakkında öngöründe bulunabilmek amacıyla ROC analizi yapıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde kabul edilerek değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya 150 hastanın 300 gözü dahil edildi. Çalışmaya alınan 150 hastanın 141'i (%94) kadın ve 9'u (%6) erkek olup, yaş ortalaması $48,9 \pm 10,79$ (19-78) idi. Kırk altı (%30,7) olgu 60 yaşın üzerindeydi. İlaç kullanım süresi 2 yıl ile 30 yıl arasında değişmekte olup ortalaması $10,51 \pm 6,44$ yıldır. Sadece 56 (%37,3) olguda ilaç kullanım süresi 5 yılın altındaydı. Hastaların kullanmakta olduğu hidroksiklorokin günlük dozu 200 mg/gün ve toplam kullanım doz ortalaması $754,69 \pm 447,19$ gr (146-1825 gr) olarak saptandı.

Tablo 1. Hastaların cinsiyeti, ek oküler patoloji ve sistemik hastalıkları

	n (göz)	%
Cinsiyet		
Erkek	18	6,0
Kadın	282	94,0
Hastalık		
SLE	146	48,7
RA	82	27,3
Sjögren sendromu	46	15,3
SLE + Sjögren sendromu	8	2,7
Skleroderma	6	2,0
RA + Sjögren sendromu	6	2,0
Sarkoidoz	2	0,7
SLE + RA	2	0,7
Antifosfolipid sendromu	2	0,7
Ek oküler patoloji		
Yok	166	55,3
Kuru göz	116	38,7
Katarakt	14	4,7
Ambliyopi	4	1,3

SLE: Sistemik lupus eritematozis, RA: Romatoid artrit

Yetmiş üç (%48,7) hastada SLE, 41'inde (%27,3) RA, 23'ünde (%15,3) Sjögren sendromu, 4'ünde (%2,7) SLE + Sjögren sendromu, 3'ünde (%2) Skleroderma, 3'ünde (%2) RA + Sjögren sendromu, 1'inde (%0,7) Sarkoidoz, 1'inde (%0,7) SLE + RA ve 1'inde (%0,7) Antifosfolipid sendromu tanısı mevcuttu. Olguların 83'ünde (%55,3) ek oküler patoloji saptanmazken, 58'inde (%38,7) kuru göz, 7'sinde (%4,7) katarakt ve 2'sinde (%1,3) ambliyopi mevcuttu (Tablo 1).

Çalışma başlangıcındaki EİDGK ortalamaları $0,02 \pm 0,08$ LogMAR, ikinci kontrolde $0,02 \pm 0,08$ LogMAR, son kontrolde ise $0,02 \pm 0,08$ LogMAR bulundu ve vizyon değişimleri açısından fark saptanmadı ($p=0,999$). SMK ilk vizitte $221,9 \pm 19,8$ μ m, ikinci kalınlık ortalamaları $221,8 \pm 19,9$ μ m, son muayenede ise $221,8 \pm 19,8$ μ m idi. SMK değişimleri arasında fark yoktu ($p=0,113$).

Fundus fotoğrafında hastaların %85'inde (255 hasta) normal olarak saptanırken, 26 (%8,7) gözde arka kutupta nonspesifik (lokalizasyonu ve tipi antimalaryal toksisitesine uymayan) RPE değişiklikleri saptandı.

Çalışma başlangıcındaki FOF görüntülemeye 284 (%94,7) gözde normal bulgular, 14 (%4,7) gözde maküladada parafoveal ve/veya perifoveal lokalizasyonlu hiper + hipootofloresan noktalar ve 2 (%0,7) gözde hedef tahtası görüntüsü saptandı. Hedef tahtası görünümü saptanan hasta kronik böbrek yetmezliği + kronik hepatit B hikayesi olan ve 4 yıl içerisinde hızlı bir şekilde hedef tahta makülopatisi gelişen bir hastaydı. İlk, 6. ay ve 12. aydaki kontroller arasındaki FOF değerlerinde anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Yeni lezyonun gelişmesi veya mevcut olanların genişlemesi izlenmedi. Fakat ilaç kullanım süresi ve ilaç toplam kullanım dozu ile FOF'de bozukluk görülmesi arasında anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $p=0,027$ ve $0,049$).

OKT ile İS/OS bandında düzensizlik ilk muayenede 19 gözde (%6,3), 6. ay ve 12. aydaki muayenede 18 gözde (%6) saptandı. RPE'de düzensizlik ilk muayenede 18 gözde (%6), 6. ay ve 12. aydaki muayenede 17 gözde (%5,7) saptandı. İki hastada bilateral değişiklikler görüldü, fakat 7 hastada unilateral yer yer atipik şekilde minimal RPE düzensizliği saptandı ve bu değişiklikler hidroksiklorokin toksisitesi ile ilişkili olarak değerlendirilmedi.

Başlangıç ve son MP değerleri takipler boyunca değişiklik göstermedi, ölçümler arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,533$). Fakat MP ilk, ikinci ve son duyarlılık değerleri (dB) ile yaş arasında istatistiksel olarak negatif yönde zayıf derecede korelasyon saptandı (sırasıyla $r=-0,170$, $-0,185$ ve $-0,146$ sırasıyla $p=0,003$, $0,001$ ve $0,011$). MP değerleri ile ilaç kullanım süresi ve total kullanım dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $p=0,027$ ve $0,049$).

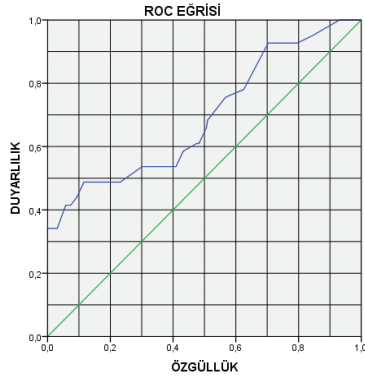
Çalışma sürecinde toplam 20 hastada santral 10-2 görme alanında her iki gözde veya risk faktörü olan durumlarda tek gözde defekt saptanıp, çekim güvenilirliği az olan olgularda test tekrarlanıp, daha sonra hastanın romatolojik veya dermatolojik takibinin yapıldığı birim ile görüşülerek ilacı kesildi. Bu hastaların yaş ortalaması $49 \pm 10,45$ (34-67 arası), ilaç kullanım süresi $10,25 \pm 7,4$ (2-30) yıl, toplam kullanım dozu $720,9 \pm 472,8$ gr (146-1825) idi. Yirmi hastadan 6'sında ek olarak MP

değerlerinde azalma izlendi. İlaç kesildikten sonra 11 hastanın son görme alanı testinde skotomun kaybolduğu görüldü. Bu hastaların OKT, FOF ve fundus fotoğraflarında herhangi bir lezyon saptanmaması üzerine bu olgular premakülopati olarak değerlendirildi.

Tek başına ele alındığında toplam ilaç kullanım süresi ile 10-2 santral görme alanı değişimleri arasında ilişki yoktu ($p=0,124$). Aynı şekilde hastalarda toplam ilaç kullanım dozu ile de 10/2 görme alanı değişimleri anlamlı değildi ($p=0,234$).

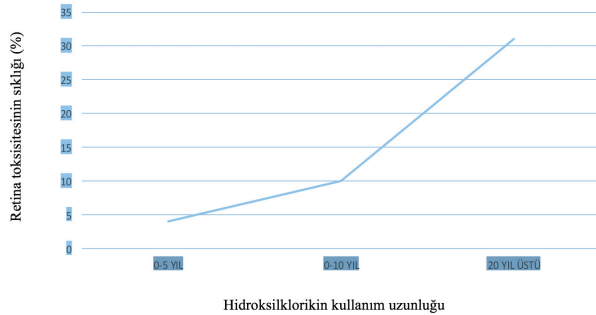
FOF ve bilgisayarlı görme alanında defekt görülen hastalar ve bu hastaların kümülatif ilaç dozlarından yola çıkılarak yapılan ROC analizinde hangi kümülatif ilaç dozunun toksisite açısından cut-off değeri olabileceği belirlenmeye çalışıldı. 425 gr üzerinde hidroksiklorokin dozu kullanımında %91 duyarlılık ve %70 özgüllük ile retinal toksisite görülme olasılığı artmaktaydı. Ayrıca hidroksiklorokin kullanım süresi arttıkça da retinal toksisite görülme yüzdesi artış göstermekteydi. Beş yıla kadar ilaç kullananlarda yaklaşık %5, 10 yıla kadar kullananlarda %10 çıkarken 20 yıl üstü ilaç kullananlarda ise yüzde 31'ler düzeyine yükselmekteydi (Grafik 1 ve 2).

Hastalar 50 yaş ve altı ile 50 yaş üstü olmak üzere iki gruba ayrıldı. FOF de bozukluk ve bilgisayarlı görme alanında defekt görülen hastalar yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde defekt varlığı açısından bu iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,313$).



Grafik 1. ROC analizi sonuçları

Eğri altında kalan alan: 0,632 SE: 0,053, $p=0,11$



Grafik 2. Hidroksiklorokin kullanım süresi - retinal toksisite ilişkisi

Tartışma

Çalışmamızda yer alan 150 hastanın 300 gözünde yapılan FOF tetkiki bize göstermiştir ki toplam ilaç kullanım süresi ve toplam ilaç dozu bu tetkik sonuçlarını anlamlı düzeyde değiştirmektedir. FOF ve bilgisayarlı görme alanında defekt görülen hastalar ve bu hastaların ilaç kullanım süreleri ve kümülatif ilaç dozlarından yola çıkılarak yapılan ROC analizi sonucu 425 gram üzerindeki kümülatif hidroksiklorokin düzeyinde %91 duyarlılık ve %70 özgüllük ile retinal toksisite görülme olasılığını artırmaktaydı.

2002 yılında Amerikan Oftalmoloji Akademisi'nin öneri yayınında hidroksiklorokin toksisitesi için kümülatif dozun daha önemli risk oluşturması nedeniyle 460 gr altında olması gerektiği bildirilmiştir.^{7,8} Bu değerler bizim yayıнымızdaki kümülatif doz değerleri ile paralellik göstermektedir.

Hidroksiklorokin vücuttan atılımı ve metabolize edilmesi karaciğer ve böbrekler tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu nedenle karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda Hidroksiklorokin atılımı azalmakta ve toksisite riski artmaktadır.^{6,9} Bu da çalışmamızdaki kronik böbrek yetmezliği + kronik hepatit B hikayesi olan hastada 4 yıl içerisinde hızlı bir şekilde hedef tahta makülopatisinin gelişimini açıklamaktadır. Bu olgu, antimalaryal ilaçların retinal toksisitesi açısından yüksek riskli hastaların sıkı takibine özen gösterme gereğini vurgulamaktadır.

Hidroksiklorokin makülopatisinin MP ile değerlendirilmesine dair yapılan pek fazla çalışma bulunmamaktadır. Martínez-Costa ve ark.¹⁰ tarafından yapılan çalışmada hidroksiklorokin kullanan 209 hasta MP ile değerlendirilmiş ve kontrol grup değerleri ile karşılaştırılmıştır. İki grup arasında, farklı yaş grupları arasında ve hidroksiklorokin kullanan gruplar arasında anlamlı fark görüldüğü saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da MP değerleri ile toplam ilaç kullanım süresi ve toplam (kümülatif) ilaç dozu arasında istatistiksel anlamlı ilişki mevcuttu.

Kellner ve ark.¹¹ 1 yıldan uzun süre hidroksiklorokin kullanan hastalarda erken evre değişimleri tespit etmek için multifokal elektroretinogram (mERG) ve FOF görüntülemeyi karşılaştırmıştır. Multifokal ERG ile FOF değişimi olan hastaların hepsinde ve normal FOF görüntüsü olan dört hastada ise perisantral, santral ve yaygın amplitüd azalması saptanmıştır. FOF görüntüleme ile antimalaryal ilaç kullanımına bağlı erken RPE değişimlerinin doğru tespit edilebileceği belirtilmiştir. Multifokal ERG ile FOF görüntüleri karşılaştırıldığında, mERG ile daha fazla retina anomalisinin saptandığı gösterilmiştir. Yazar, FOF ve mERG ile retina anomalileri görüldüğünde antimalaryal ilaç kullanımının durdurulmasını önermektedir.¹¹ Kellner ve ark.'nın¹² yaptığı başka bir çalışmada, hidroksiklorokin kullanan 8 hastada mERG, FOF ve sOKT görüntüleme yöntemleri uygulanmıştır. FOF ile perisantral hiperotofloresan alanlar saptanmıştır ve bu alanlar ile uyumlu olarak mERG'de perisantral amplitüd azalması gözlenmiştir.

Bergholz ve ark.¹³ tarafından yapılan bir çalışmada normal FOF sonucunun toksik makülopatiyi ekarte edemeyeceğini ve OKT ile mERG'nin makülopatinin erken evre tanısında daha duyarlı görüldüğünü belirtmişlerdir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıklarına bakıldığında ise hastalara ilaç kullanmaya başlamadan önce baseline tetkiklerin yapılamamış olması, hastaların ilaç kullanımına ne zaman başlamış olduğuna bakılmaksızın bütün hastaların aynı zamanda ve 6 ay aralarla tetkikleri yaptırmış olmaları, multifokal ERG gibi güncel tetkiklerin uygulanamamış olmasıdır.

Sonuç

Bizim çalışmamız gösterdi ki; toksik makülopati açısından yüksek riskli hastalarda sıkı ve düzenli oftalmolojik takiplere özen gösterilmelidir. Uygulanan birkaç parametrenin normal seviyelerde bulunması yanıltıcı olabilir. Ne kadar hassas ve ne kadar detaya dikkat edilerek yapılsa da psikofiziksel ağırlıklı subjektif 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. Çalışmamız göstermiştir ki hastaların takibinde ve toksik makülopatinin erken evrede saptanmasında subjektif yöntemlerin, FOF gibi objektif yöntemlerle birlikte kullanılmasının daha uygundur. Ayrıca bütün hastaların ilaç kullanım süreleri ve buradan yola çıkarak yaklaşık kümülatif ilaç kullanım dozları takip edilerek retinopati gelişimi açısından hastalar daha dikkatli takip edilmeli, hastalar ve romatoloji hekimleri risk faktörleri açısından uyandırılmalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (sayı: 822 Tarih: 30.06.2017).

Hasta Onayı: Çalışmada yer alan tüm hastalardan aydınlatılmış onamı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Nur Kır Mercül, Zafer Cebeci, Konsept: Nur Kır Mercül, Zafer Cebeci, Dizayn: Adem Uğurlu, Maise Aslanova, Zafer Cebeci, Nur Kır Mercül, Veri Toplama veya İşleme: Adem Uğurlu, Maise Aslanova, Analiz veya Yorumlama: Adem Uğurlu, Nur Kır Mercül, Literatür Arama: Maise Aslanova, Adem Uğurlu, Nur Kır Mercül, Zafer Cebeci, Yazan: Adem Uğurlu, Zafer Cebeci, Maise Aslanova.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Rynes RI. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. *Br J Rheumatol.* 1997;36:799-805.
2. Yam JC, Kwok AK. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Hong Kong Med J.* 2006;12:294-304.
3. Angi M, Romano V, Valdeperas X, Romano F, Romano MR. Macular sensitivity changes for detection of chloroquine toxicity in asymptomatic patient. *Int Ophthalmol.* 2010;30:195-197.
4. Lozier JR, Friedlaender MH. Complications of antimalarial therapy. *Int Ophthalmol Clin.* 1989;29:172-178.
5. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology.* 2016;123:1386-1394.
6. Geamănu Pancă A, Popa-Cherecheanu A, Marinescu B, Geamănu CD, Voinea LM. Retinal toxicity associated with chronic exposure to hydroxychloroquine and its ocular screening. *Review. J Med Life.* 2014;7:322-6.
7. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2002;109:1377-1382.
8. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology.* 2011;118:415-422.
9. Shinjo SK, Maia OO Jr, Tizziani VA, Morita C, Kochen JA, Takahashi WY, Laurindo IM. Chloroquine-induced bull's eye maculopathy in rheumatoid arthritis: related to disease duration? *Clin Rheumatol.* 2007;26:1248-1253.
10. Martínez-Costa L, Victoria Ibañez M, Murcia-Bello C, Epifanio I, Verdejo-Gimeno C, Beltrán-Catalán E, Marco-Ventura P. Use of microperimetry to evaluate hydroxychloroquine and chloroquine retinal toxicity. *Can J Ophthalmol.* 2013;48:400-404.
11. 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;47:3531-3538.
12. Kellner S, Weinitz S, Kellner U. Spectral domain optical coherence tomography detects early stages of chloroquine retinopathy similar to multifocal electroretinography, fundus autofluorescence and near-infrared autofluorescence. *Br J Ophthalmol.* 2009;93:1444-1447.
13. Bergholz R, Rossel M, Schroeter J, Dutescu RM, Salchow DJ. Fundus Autofluorescence Findings in Early Chloroquine Maculopathy. *Retin Cases Brief Rep.* 2018;12:81-86.