

DERLEME REVIEW**Retina Pigment Epiteli ve Fotoresptör Kompleksinde Hasar Yapan İlaçlar-1: Patogenez, Tanı ve Tedavi (Klorokin/hidroksiklorokin)****Medications Damaging Retinal Pigment Epithelium and Photoreceptor Complex-1: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment (Chloroquine/hydroxychloroquine)**

*Özlem Candan / ORCID No: 0000-0001-7967-0899, **Dicle Hazirolan / ORCID No: 0000-0001-7105-387X

*Uzman Doktor, SBÜ Ankara SUAM Göz Hastalıkları Kliniği

**Profesör Doktor, SBÜ Ankara SUAM Göz Hastalıkları Kliniği

Geliş Tarihi/Received: 01.07.2022 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25.09.2022 **DOI:** 10.37783/CRJ-0331

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Özlem Candan, Yükseltepe Mah. 1818 Sk. Vadikent Sit. 3B Blok No:24 Keçiören/Ankara

Tel./Phone: +90 505 958 2582, **E-posta/E-mail:** ozlem_aydnoglu@hotmail.com

ÖZ

Romatizmal ve parazitik hastalıkların tedavisinde immünomodülatör etkilerinden dolayı çok sık kullanılan hidroksiklorokin ve klorokin, plazma dağılım hacimlerinin yüksek olması nedeniyle uzun süreli kullanımları sonrasında melanin içeren dokularda birikerek geri dönüşümsüz yan etkilere sebep olmaktadır. Günümüzde bu yan etkiler tanı ve görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde ileri evrelere (hedef tahtası makulopati) ulaşmadan saptanabilmektedir. Günlük 5 mg/kg'ı aşan hidroksiklorokin ve 2,3 mg/kg'ı aşan klorokini uzun süreli kullanan (10-25 yıl) hastalarda retinopati gelişme riski artmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği olan, ileri yaştaki ve ek olarak tamoksifen kullanan hastalarda bu risk daha da artar. İlaç tedavisi devam eden hastalar yıllık izlenerek, her izlemde hastalara optik koherens tomografi (OKT), geniş alan fundus otofloresans görüntüleme ve gerekli durumlarda 10-2 görme alanı testi yapılmalıdır. Yine de toksisite bulgusu tam olarak dışlanamazsa multifokal elektroretinografi (mfERG) uygulanmalıdır. Hidroksiklorokin/klorokin retinopatisi tanısında kullanılan testlerden sensitivite ve spesitivitesi en yüksek olan mfERG'dir, sonra sırasıyla OKT ve 10-2 görme alanı testi gelmektedir. Erken retinopati bulguları saptandığında hastayı takip eden klinisyen ile irtibata geçilerek ilacın kesilmesi konusunda bilgi alışverişi yapılmalıdır. Tedavi bırakılsa bile retinopati bulgularının ilerleyebileceği unutulmamalıdır. Tarama kılavuzlarındaki algoritmalara uyarak, retina hasarı geri dönüşümsüz aşamaya ulaşmadan erken evrede yakalanabilir.

Anahtar Kelimeler: Hidroksiklorokin, klorokin, retinopati, toksisite, tarama

ABSTRACT

Hydroxychloroquine and chloroquine are frequently used in the treatment of rheumatic and parasitic diseases as a result of their immunomodulatory effects. Due to their high plasma distribution volumes, they cause irreversible side effects by accumulating in the tissues containing melanin following long-term use. Currently, these side effects can be detected before they reach advanced stages (bull's eye maculopathy) thanks to new developments in diagnosis and imaging methods. Patients with concomitant tamoxifen use, impaired renal function, a dose of hydroxychloroquine greater than 5mg per kg per day or the dose of chloroquine greater than 2,3 mg per kg per day, older age, long-term use (10-25 years) have increased risk of retinopathy. Patients should be reviewed annually thereafter whilst on therapy and they should undergo imaging with optical coherence tomography (OCT), widefield fundus autofluorescence imaging (FAF), and 10-2 visual field testing at each monitoring visit. If the evidence of toxicity cannot be completely excluded patients should undergo multifocal electroretinography (mfERG). Of the tests used in the diagnosis of hydroxychloroquine/chloroquine retinopathy, mfERG has the highest sensitivity and specificity, followed by SD-OCT and 10-2 visual field tests, respectively. Once the precise signs of early retinopathy are detected, the decision to stop the medication should be taken in conjunction with prescribing physician. It should not be forgotten that retinopathy findings will progress even if the treatment is ceased. Following the screening guidelines allow early detection of retinopathy before leading to irreversible retinal damage.

Keywords: Hydroxychloroquine, chloroquine, retinopathy, toxicity, monitoring

Giriş

Anti-malaryal ilaçlar olan hidroksiklorokin ve klorokin günümüzde romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE), antifosfolipid antikor sendromu (APS) ve primer Sjögren sendromu gibi birçok romatizmal hastalığın tedavisinde kullanılmakta-

dır.^[1-4] 1600'lü yılların başında Chinchon (Kinakina) ağacı kabuğu tozundan elde edilen kininin sıtma tedavisinde faydalı olduğunun anlaşılmasından sonra, 1934 yılında klorokinin, 1950'de ise hidroksiklorokinin ilk kimyasal sentezi yapılmıştır. Kinin 1949 yılında, hidroksiklorokin ise 1955 yılında FDA onayı almıştır.^[5-8] Randomize kontrollü çalışmalarda, özellikle hidroksiklorokin,

SLE'de, hastalığı ve atakları önlemede immünomodülatör etkiye sahip olduğu ve uzun süreli sağ kalımı arttırdığı saptanmıştır. Gebelik esnasında fetotoksik veya embriyotoksik etkisi olmaksızın otoimmün hastalık aktivitesini kontrol altında tutabildiği de gösterilmiştir.^[9]

1. Farmakokinetik Özellikleri

Hidroksiklorokin ve klorokin kimyasal yapıları benzer olduğundan farmakokinetik özellikleri de oldukça benzerdir. 4-aminokinolinler sınıfına aittirler. 4-aminokinolin çekirdek yapısına ek olarak temel bir yan zincirleri vardır. Temel yan zincirin ilaçların dokularda birikimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.^[8] Hidroksiklorokin sülfat olarak, klorokin ise fosfat tuzu olarak kullanılır. Her iki ilaç da oral alımları sonrasında genellikle üst gastrointestinal sistemden emilir. Biyoyararlanımları %70-80 arasındadır.^[10] Her iki ilacın da yarı ömürleri geniş dağılım hacimleri nedeniyle (hidroksiklorokin için 47.257 l, klorokin için 65.000 l) uzun olup, bu süre 40-60 gündür.^[11] Klorokin %51'i, hidroksiklorokin ise % 21'i böbrekten atılır. Bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda ilaçların biyoyararlanımı ve yan etkileri artar.^[12] Hidroksiklorokin, melanine güçlü bir şekilde bağlanır ve melanin içeren göz veya cilt gibi dokularda birikebilir. Çalışmalarda, hidroksiklorokin, klorokin ile karşılaştırıldığında plazma dağılım hacmi daha az olduğu için, retinopatiye neden olma riski daha düşük saptanmıştır.^[13]

2. Etki Mekanizması

Klorokin ve hidroksiklorokin, fagositik hücrelerin lizozomlarında ve otofagozomlarında birikir. Bu hücrelerin pH'larını değiştirerek, belirli hücresel işlevleri ve moleküler yolları inhibe eder ve aşağıdaki etkilere neden olur:^[8]

- MHC sınıf II ekspresyonunun, antijen sunumu ve immün aktivasyonunu inhibe eder. (T hücrelerinden CD154 ekspresyonunun azaltılması)
- İnterkökin-1 (IL-1), interferon alfa (IFN-α) ve tümör nekrozis faktör (TNF) gibi çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe eder.
- Toll benzeri reseptör 7 (TLR7) ve TLR9 sinyal yollarıyla etkileşime girer.
- cGMP-AMP (cGAMP) sentaz (cGAS) aktivitesi ile etkileşime girer.

3. Yan Etki ve Toksisite

En yaygın yan etkiler mide bulantısı, kusma, ishal ve karında hassasiyet gibi gastrointestinal yan etkilere sahiptir. Hidroksiklorokin kaynaklı miyopati gelişimini, hidroksiklorokin ve/veya klorokin kaynaklı kardiyotoksik etkileri, ritim bozukluklarını (uzamış QT aralığı gibi) ve romatizmal hastalarda kardiyomiyopati gelişimini bildiren çalışmalar mevcuttur.^[14-17] Kornea toksisitesi, ilacın korneada intraepitelyal birikimi ile oluşur ve nadiren görmeyi etkiler. Siliyer cisim disfonksiyonuna neden olup akomodasyonu bozabilir ama bu nadir görülür. Klorokin katarakt oluşumuna neden olabilirken, hidroksiklorokin ile böyle bir etki saptanmamıştır.^[18]

3.1. Retinopati gelişimi

Antimalaryal ilaçların en ciddi komplikasyonu retinopati gelişimidir.^[19] 2003 yılında 526 hastayı içeren bir çalışmada retinal toksisite insidansı %0,38 olarak bulunmuştur. Aradan geçen zaman zarfında, tanıda yardımcı tetkiklerin gelişmesi ile 5 yıldan uzun süre hidroksiklorokin kullanan 2361 hastayı içeren 2014 yılında yapılan bir çalışmada ise, retinal toksisite insidansı artarak %7,5 olarak saptanmıştır.^[20] Bu ilaçların retina pigment epiteline (RPE) komşu fotoreseptör dış segmentlerinin, lizozomal yıkımı-

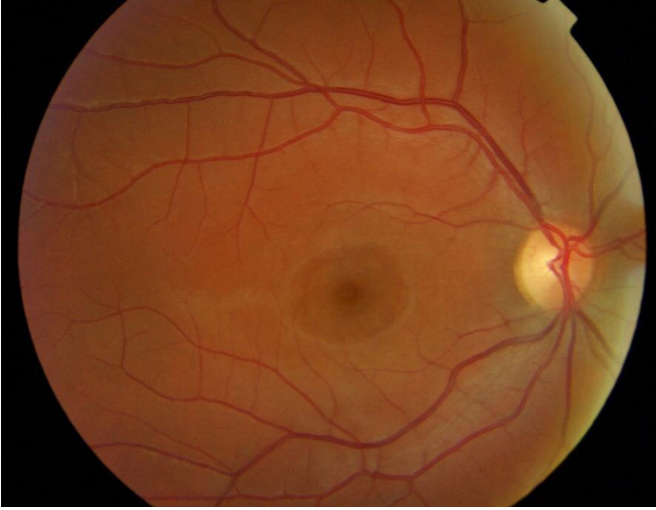
nı bozarak retina hasarına neden oldukları düşünülmektedir. Bu durum RPE hücrelerinde lipofusin artışına ve fotoreseptör yapısının bozulmasına neden olmaktadır.^[18-20] Retinopatinin kesin mekanizması henüz aydınlatılamamıştır, ancak hayvan modellerinde, toksisitenin en erken histolojik kanıtı ganglion hücrelerinde gösterilmiştir, bunu diğer retina tabakaları (özellikle dış retina) ve RPE izler. RPE, tahrip olmuş fotoreseptörlerin bulunduğu bölgelere göç eder ve dış nükleer ve dış pleksiform tabakalarda pigment yüklü hücrelerin saptanmasına neden olur.^[18]

Retinopati gelişme riskini arttıran faktörler: hidrokisklorokin için günde 5 mg/kg'ı klorokin için ise 2,3 mg/kg'ı aşan ilaç dozu, ilacın uzun süreli kullanımı (10-25 yıl), yüksek kümülatif doz (600-1.000 g'ın üzeri), evre 3-5 kronik böbrek hastalığı ve 6 aydan uzun süreli tamoksifen tedavisidir.^[20] Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise; ilacın dozuna ve kullanımı süresine bağlı olarak fundus otofloresans ve görme alanı testlerinde defekt gelişen hastaların analizinde, 425 gramın üzerinde kümülatif bir hidroksiklorokin dozunun, retinal toksisite riskini %91 duyarlılık ve %70 özgüllük ile artırdığı saptanmıştır.^[21] Hidroksiklorokin retinopati gelişiminde en önemli risk faktörünün, ilacın uzun süreli (>5 yıl) ve yüksek dozda kullanımı olduğu düşünülmektedir.^[22] İleri yaş, karaciğer hastalığı varlığı ve genetik faktörlerinin (ilaç kan konsantrasyonlarını etkileyebilecek sitokrom P450 gen polimorfizmi) daha düşük oranda risk oluşturduğu düşünülmektedir.^[23,24]

3.1.1. Retinopati Tanısı ve Tanıda Kullanılan Testler Retinopati gelişen hastalar asemptomatik olabilir. En erken belirtiler genellikle gece görüşünde ve okuma sırasında zorlanma, renkli görmede bozukluk (özellikle kırmızı renkli objelerde) ya da metamorfoz şeklinde ortaya çıkar.^[22,23] İlk gelişen skotomlar fark edilmeyebilir. Skotomlar 10° fiksasyon alanı içindedir ve superiora daha sık görülür. Zamanla birlikte, skotomlar büyür, çoğalır ve geri dönüşümsüz olarak görme keskinliğinde azalmaya neden olur. Fundus görünümü, skotomlar geliştikten sonra bile tamamen normal olabilir. Bulgular genellikle bilateral ve simetriktrir.^[25] En erken fundus bulguları makula pigmentasyonunda düzensizlik ve foveal refleksin kaybıdır. İlerleyen aşamada, santraldeki düzensiz pigmentasyon alanı, yatay planda ve daha sıklıkla fovea alt kısmında konantrik bir hipopigmentasyon zonu ile çevrelenir. Bu parasantral depigmentasyon alanı, klasik bir bulgu olan, he-def tahtası (bull's-eye) makulopatisi (Resim 1, 2) olarak adlandırılır. İlaça maruziyetin devam etmesi ya da ileri aşama retinopati varlığında ilaç kesilmiş olsa bile progresif ilerleyen ve jeneralize pigment değişiklikleri görülebilir. Erken dönemde periferik pigment düzensizliği ve kemik spikülü tarzında hiperpigmentasyon, vasküler daralma ve optik disk solukluğu gelişimi nedeniyle rod-koni distrofisi ile karışabilir.

Optik kohorens tomografide (OKT) en erken bulgu parafoveal ellipsoid zonda bozulma (incelme, depresyon ve granülaritede artma) ve interdigitasyon zon devamlılığının bozulmasıdır.^[26] RPE-Bruch membran kompleksinde kalınlaşma da erken dönemde görülebilir. Daha ileri aşamalarda parafoveal alanda dış nükleer, iç pleksiform ve dış limitan membran etkilenir. OKT'de "uçan daire" bulgusu tipiktir ve foveanın her iki tarafında perifoveal alanda ellipsoid zonun bozulması ve interdigitasyon zon kaybıyla birlikte dış retina katmanlarının korunması sonucu ortaya çıkar (Resim 3). Ganglion hücre kompleksi ve peripapiller sinir lifi tabakası defektleri de görülebilir.

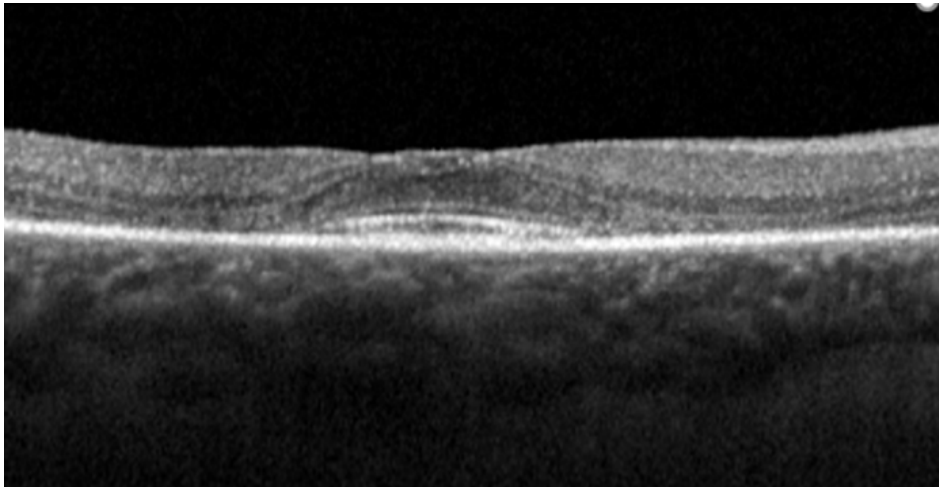
Geniş alan fundus otofloresans (FAF) görüntülemeye, OKT'de incelme bulgusu ortaya çıkmadan, erken dönemde hiperotofloresan halka tespit edilebilir. Buna lipofusin birikimi neden olup, erken parafoveal veya ektramakuler fotoreseptör hasarının göstergesidir. İleri evrelerde ise hipootofloresan halka gelişebilir. Bu ise fotoreseptör ve RPE tabakalarının atrofi sonucudur.^[24,27] Near-infrared otofloresans görüntülemeye RPE hasarı sonucu parafoveal bölgede otofloresansta azalma görülür. Son yıllarda perife-



Resim 1. Hedef tahtası (bull's eye) makulopati görünümü.
Prof.Dr. Mehmet Yasin TEKE'nin izni ile



Resim 2. Hedef tahtası (bull's eye) makulopati fundus floresin anjiyografi görüntüsü.
Prof.Dr. Mehmet Yasin TEKE'nin izni ile



Resim 3. OCT'de "uçan daire" bulgusu görünümü

rik retina patolojilerinin tanısında sık kullanılan ultra geniş alan görüntülemeler, hidroksiklorokin retinopatisinin değerlendirilmesinde de kullanılmıştır. Ahn ve ark.'nın ultra geniş alan fundus otofloresans görüntüleme ile hidroksiklorokin retinopatisinin periferik bulgularını değerlendirdikleri çalışmada; lokalize temporal veya inferior hiperotofloresanstan (RPE tutulumu olmadan), makulanın göreceli olarak korunduğu periferik retinaya doğru geniş RPE tutulumuna uzanan farklı retinopati paternleri göstermiştir. Özellikle Asya kökenli hastalarda retinopatinin daha periferik retinayı etkilemesi, tanının gecikmesine neden olmaktadır. Bu hasta grubunda ultra geniş alan fundus otofloresans görüntüleme ile retina hasarı erken dönemde tespit edilerek kalıcı görme kaybının önüne geçilebilir.^[28]

Görme alanı testi, OKT veya geniş alan FAF'ta bulguları olan hastalara, lezyonun yerine uygun olarak yapılmalıdır. Parasentral yerleşimli lezyonu olan hastalara 10-2, perisentral lezyonu olanlara ise 30-2 görme alanı testi kullanılmalıdır. Erken toksisite bulgusu olarak görme alanında parasentral skotom görülür. Defektler genellikle merkezle 5 derece arasında ortaya çıkar, Asyalı hastalarda ise defektler 10 dereceden daha uzak bir alanda gelişebilir.

Multifokal elektroretinografide (mfERG), erken dönemde parafoveal veya ektramakuler alanda amplitüd kaybı en sık 2. halkada (5°-10°) görülür. Bunu 3. (10°-15°), 4. (15°-20°) ve 1. (merkezi altıgen, 5°) halkada amplitüd kaybı izler. Latanslarda gecikme daha az sıklıkla görülür. Çalışmalarda, klinik olarak saptanabilen retinopati gelişmeden önce, iç ve dış nükleer tabakalarda inceme

meydana geldiği ve bununla korale olarak, multifokal ERG'de makula fonksiyonunda kayıp görüldüğü gösterilmiştir.^[29]

10-2 görme alanı, mfERG, ve OKT'nin hidroksiklorokin/klorokin retinopatisi tanısındaki sensitivite (duyarlılık) sırasıyla yaklaşık %86, %93 ve %79 iken, spesifite (özellik) yaklaşık %93, %97 ve %98'dir.^[30]

2019 yılında, retina fonksiyonunun direkt olarak ölçümüne olanak sağlayan mikropereometri (MP) testi, hidroksiklorokin retinopatisinde tarama testi olarak değerlendirilmiş ve mfERG'ye kıyasla %73 duyarlılık ve %93 özellik ile retinopatiyi saptayabildiği gösterilmiştir. Primer taramada yararlı olmasa da, yüksek riskli hastalarda retinopatiyi dışlamak için yardımcı bir test olarak kullanılabilir.^[31] Eren ve ark.'nın yaptığı çalışmada, fundus muayenesi, 10-2 görme alanı ve SD-OCT'de retinopati bulgusu olmayan hastalarda retina duyarlılığı mikropereometri ile incelenmiş ve retinada herhangi bir yapısal hasar oluşmadan önce santral makula duyarlılığında azalma olduğu saptanmıştır.^[32] MP pahalı ekipman ve deneyimli personel gerektirdiği için tüm merkezlerde yaygın değildir, bu nedenle rutin tarama için kullanılamasa da yüksek negatif prediktif değeri (%96) nedeniyle, eğer normal ise, özellikle yüksek riskli hastalarda ve diğer testlerle güvenilir sonuçlara ulaşılmadığında hidroksiklorokin retinopatisinin güvenle dışlanabilmesine olanak sağlar.^[31] Hidroksiklorokin makulopatisinin saptanmasında multifokal ERG ve MP'yi karşılaştıran bir çalışmada ise; MP'nin duyarlılığı yüksek olsa da spesifitesi düşük olduğu için yalancı pozitiflik oranının yüksek olabileceği (mfERG'ye kıyasla

daha fazla anormal test oranı) ancak toksisite varlığının erken dönem bulgularını saptamada; mf ERG ve SD-OKT* den daha iyi olduğu bildirilmiştir.^[33]

Bu testlerin kullanımı ile retinopati tanısı konularak, retinopati düzeyi evrelendirilebilir. Literatürdeki çalışmalarda OCT bulgularına^[34] göre veya tüm tanı testlerinin birlikte değerlendirilmesi^[27,34,35] ile evreleme şablonları oluşturulmuştur (Tablo1).

Tablo 1. Toksisite Derecelendirme Ölçeği

Toksisite Derecelendirme Ölçeği*			
Skor	Görme alanı, SD-OKT, FOF	mfERG	Tam alan ERG
0	Normal	Normal	Normal
1	Kısmi hasar 1-2 kadranda	Normal amplitüd (+ parafoveal bozulma)	Sadece hafif koni cevabı kaybı
2	Hedef tahtası (bull's eye) tipi hasar 2 den fazla kadranda	Subnormal santral+ parafoveal bozulma	Hafif rod ve koni cevabı kaybı
3	Fovea veya RPE yi etkileyen Hedef tahtası (bull's eye) tipi hasar	Parafoveal bölgeyi değerlendiremeyecek düzeyde santral bozulma	%25-75 arası amplitüd
4	Diffüz arka kutup hasarı	Diffüz arka kutup hasarı	%25' den düşük amplitüd

*Marmor MF. Comparison of screening procedures in hydroxychloroquine toxicity. Arch Ophthalmol.2012;130:461-9

3.1.2. Ayrıcı Tanı

Hidroksiklorokin makulopatisi, makulanın akkiz ya da konjenital hastalıklarıyla benzer bulgular oluşturabilir. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, Stargardt distrofisi, santral areolar koroidal distrofi, kon-rod distrofisi ve benign konsantrik annüler distrofi ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, coğrafik atrofinin var olduğu ama drusen ve koroid neovaskülarizasyonunun olmadığı hastalarda klorokin/hidroksiklorokin retinopatisine benzer görünüm oluşturabilir. Her iki hastalıkta da OKT'de fotoreseptör bütünlüğünde bozulma, retina dış nükleer tabakada incelleme ve koryo-kapillaris atrofi görülebilir.^[36] Ancak, coğrafik atrofi parafoveal halka (hedef tahtası) şeklinde görülmez. Retiküler drusen coğrafik atrofi olan hastalarda mevcutken klorokin/hidroksiklorokin retinopatisinde görülmez.^[37] Klorokin/hidroksiklorokin retinopatisinde mf-ERG'de, tipik parasantral amplitüd azalması görülürken coğrafik atrofide görülmez.

Stargardt distrofisi, makulada RPE seviyesinde düzensiz, pisi-form, sarı lekelerin varlığı ve periferik tutulumun olması ile klorokin/hidroksiklorokin makulopatisinden ayrılır. Stargardt hastalığı en sık yaşamın 2. dekadında başlar. ABCA4 mutasyonu varlığı ve klasik "dövülmüş bronz" görünümü ayırıcı tanıda yol göstericidir. Fundus fluorescein anjiyografide Stargardt hastalığındaki tipik "sessiz koroid" görünümü klorokin/hidroksiklorokin retinopatisi olan hastalarda mevcut değildir.^[38]

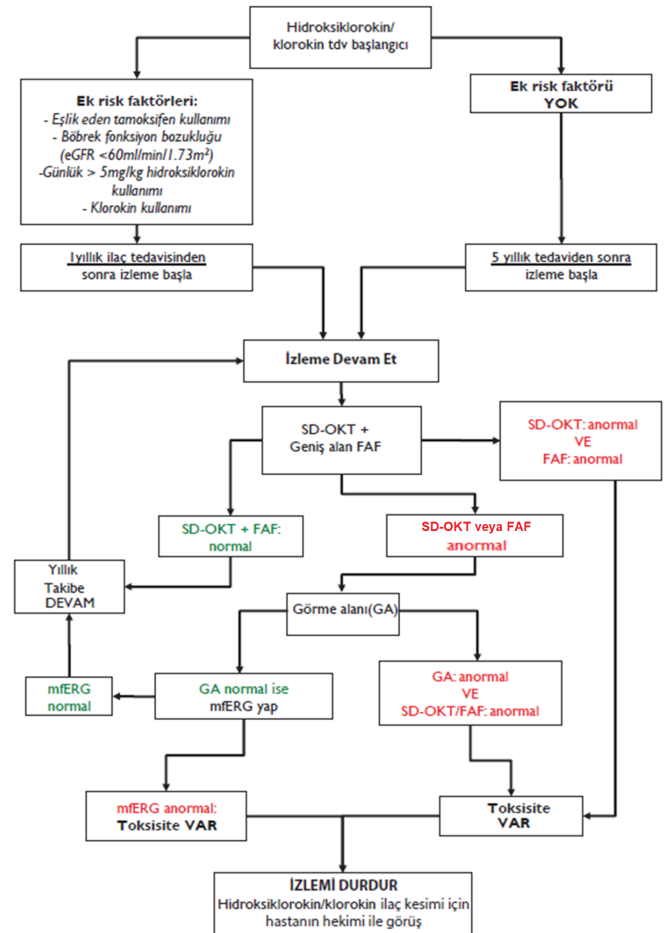
Santral areolar koroidal distrofide, hedef tahtası (bull's eye) makulopati görülebilir. Genellikle 20-40 yaşları arasında siktir. Hedef tahtası (bull's eye) makulopati, ileri dönem bulgusu olduğu ve genellikle 20 yıldan uzun süre klorokin/hidroksiklorokin kullanımı sonrası geliştiği için santral areolar koroidal distrofi hastaları grubu klorokin/hidroksiklorokin retinopatisi ayırıcı tanısı için çok genç yaşta. Her biri karakteristik retina ve koroid bulguları olan 4 evresi vardır. Benekli fundus otofloresans paterni; santral areolar koroidal distrofi hastalarının %85'inde mevcuttur ve klorokin/hidroksiklorokin retinopatisinden ayırt etmek için kullanılabilir.^[37]

Kon-rod distrofisinde (KRD), hedef tahtası (bull's eye) makulopati görülebilir. KRD çocuklukta ortaya çıkar ve erken evrede santral görme kaybına ve fotofobiye neden olur. Bunu santral skotomlar, renkli görme kaybı ve periferik görme tutulumu izler. Fotopik ve skotopik ERG testi, kon-rod distrofisini klorokin/hidroksiklorokin retinopatisinden ayırmada faydalıdır.^[39]

Benign konsantrik annüler distrofi, nadir görülür. Hedef tahtası (bull's eye) makulopati ile karakterizedir ama görme keskinliği korunmuştur.^[40]

3.1.3. Tarama

Son birkaç yılda tanı yöntemlerindeki ilerlemeler ile hidroksiklorokine bağlı retinopatinin daha önce fark edilenden daha yaygın olduğunun anlaşılması sonucu tarama kılavuzları yeniden güncellenmiştir. Amerikan Oftalmoloji Akademisi'nin kılavuzuna göre, başlangıç fundus muayenesi ilaç başladıktan sonraki ilk yılda mutlaka yapılmalıdır. Sonrasındaki tarama muayeneleri de düşük risk grubundaki hastalar için, 5 yıllık kullanımın ardından yılda bir kez, risk grubundaki hastalar içinse daha sık aralıkla yapılmalıdır.^[23] Oftalmologların Kraliyet Koleji (The Royal College of Ophthalmologists)' nin 2020 yılında güncellenen kılavuzunda; ^[41] da benzer şekilde tüm hastaların beş yıllık hidroksiklorokin kullanımı sonrası yıllık olarak izlenmesi önerilmektedir (Şekil 1). Her kontrolde, hastalara hem OKT hem de geniş alan FOF yapılmalıdır. Geniş alan FOF mevcut değilse, makula ve ektramakular alanları içeren görüntüler birleştirilerek FOF görüntüsü alınabilir. OKT veya geniş alan FOF'ta anormallik olan hastalara, parasantral tutulum varsa 10-2, perisantral tutulum varsa 30-2 görme alanı testi yapılmalıdır. Hidroksiklorokin retinopatisi ile uyumlu anormallikleri olan ancak tekrarlanan görme alanı testlerinde herhangi bir anormallik saptanmayan hastalara mfERG testi yapılmalıdır.



Şekil 1. Tarama algoritması*

*<https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2020/12/Hydroxychloroquine-and-Chloroquine-Retinopathy-Monitoring-Guideline.pdf>

Yüksek doz ve/veya 5 yıldan uzun süre ilaç tedavisi alan, eşzamanlı tamoksifen kullanan ve böbrek yetmezliği gibi ek risk faktörleri bulunan hastalarda, ilk kontrol tedavinin ilk yılından itibaren yılda bir kez yapılmalıdır. Benzer şekilde klorokin, hidroksiklorokine göre daha retinotoksik olduğu için, aynı tarama testleri ile hasta izlemi, klorokin kullanan tüm hastalarda tedavinin ilk yılından itibaren başlatılmalıdır. İzlem sonuçları, takip eden doktora ve hastaya iletilmelidir.^[41]

Ek retina patolojisi olan hastalarda hidroksiklorokin/klorokin retinopati gelişiminin tespiti mümkün olmayabilir. Bu nedenle, ilk oftalmolojik muayene sonrası, retina patolojilerinin tespiti önemlidir. Ek retina patolojisi bulunan hastaların, tedavileri sırasında, gelişebilecek retinopatinin tespitinin güçlüğü sebebiyle, tedavinin uygunluğu ve devamı hakkında hasta ve takip eden doktor bilgilendirilmelidir.

3.1.4. Prognoz

Erken retinopati saptandığında tedavi kesilmezse, prognoz ilerleyicidir ve geri dönüşümsüz olarak parasantral görme kaybına, sonrasında ise santral görme kaybına neden olur. Tedavi bırakılsa bile retinopati yıllar boyunca ilerleyebilir. Klinisyenin tarama kılavuzlarını iyi takip ederek hasta ile tedavinin faydaları ve riskleri hakkında iyi bir iletişim kurması gereklidir. Bu sayede romatizmal ve parazitik hastalıkların tedavisinde klorokin/hidroksiklorokin olumlu etkilerinden yararlanırken toksisite azaltılabilir.

Sonuç

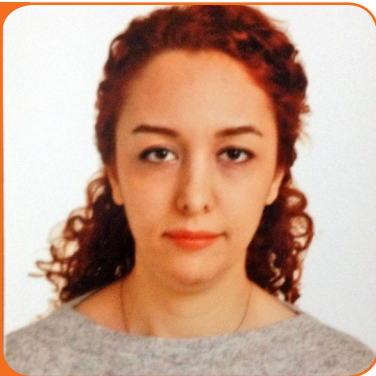
Birçok romatizmal hastalığın tedavisinde kullanılan hidroksiklorokin ve klorokin uzun süreli kullanımı sonucu gelişen toksik retinopati, tanıda yardımcı tetkiklerin gelişmesi ve teknolojik ilerlemeler sayesinde çok daha erken evrelerde saptanabilmektedir. Retinopati gelişimi riski yüksek olan hastalar, (hidroksiklorokin için günde 5 mg/kg'ı klorokin için ise 2,3 mg/kg'ı aşan ilaç dozu, ilacın uzun süreli kullanımı (10-25 yıl), yüksek kümülatif doz (600–1.000 g'ın üzeri), evre 3-5 kronik böbrek hastalığı ve 6 aydan uzun süreli tamoksifen tedavisi gibi) daha sıkı izlem aralıkları ile takip edilmeli ve retinopati gelişimini en erken evrede saptamak için tüm tanı araçları kullanılarak değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann. Rheum. Dis* 2014; 73(3): 492–509.
- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis* 2019; 78(6): 736–745.
- Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann. Rheum. Dis* 2019; 78(6): 1296–1304.
- Vivino FB, Carsons SE, Foulks G, Daniels TE, Parke A, Brennan MT et al. New treatment guidelines for Sjogren's disease. *Rheum. Dis. Clin. North. Am* 2016; 42(3): 531–551.
- Messai, A. in *Emerging Research on Bioinspired Materials Engineering* (ed. Bououdina, M.). IGI Global, 2016 160–196.
- U.S. Food and Drug Administration. 2014 Drugs@FDA: FDA- Approved Drugs. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varApplNo=006002>
- U.S. Food and Drug Administration. 2014 Drugs@FDA: FDA- Approved

- Drugs. [Accessdata.fda.gov https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=009768](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=009768)
- Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):155–166.
- Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann. Rheum. Dis* 2010; 69(1): 20–28.
- Furst DE. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and chloroquine during treatment of rheumatic diseases 1996. *Lupus* 5, S11–S15.
- Cutler DJ, MacIntyre AC, Tett SE. Pharmacokinetics and cellular uptake of 4-aminoquinoline antimalarials. *Agents Actions Suppl* 1988. 24, 142–157.
- Rainsford KD, Parke AL, Clifford-Rashotte M, Kean WF. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology* 2015; 23 (5): 231–269
- Rynes RI, Bernstein HN. Ophthalmologic safety profile of antimalarial drugs. *Lupus* 1993 2, S17–S19.
- Jafri K, Zahed H, Wysham KD, Patterson S, Nolan AL, Bucknor MD et al. Antimalarial myopathy in a systemic lupus erythematosus patient with quadriplegia and seizures: a case-based review. *Clin. Rheumatol* 2017; 36(6): 1437–1444.
- Khosa S, Khanlou N, Khosa GS, Mishra SK. Hydroxychloroquine-induced autophagic vacuolar myopathy with mitochondrial abnormalities. *Neuropathology* 2018; 38(6): 646–652.
- Dogar MU, Shah NN, Ishtiaq S, Shah PN, Shah P, Mathew S. Hydroxychloroquine-induced restrictive cardiomyopathy: a case report. *Postgrad. Med. J* 2018; 94 (1109): 185–186.
- Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers YM. Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature. *Drug Saf* 2018; 41(10): 919–931.
- Yam JC, Kwok AK. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Hong Kong Med J*. 2006; 12(4): 294–304.
- Tiğ UŞ, Bardak Y, Çekiç O, Yıldız AA, Tunç E, Şahin M. Sistemik Hidroksiklorokin Kullanımı ve Erken Evre Maküla Fonksiyon Değişimleri. *Ret-Vit* 2007;15(2):111–114
- Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(12):1453–60
- Uğurlu A, Aslanova M, Cebeci Z, Kır-Mercül N. Evaluation of Maculopathy in Patients Using Hydroxychloroquine. *Turk J Ophthalmol* 2019;49(3):149–153
- Jorge A, Ung C, Young LH, Melles RB, Choi HK. Hydroxychloroquine retinopathy – implications of research advances for rheumatology care. *Nat. Rev. Rheumatol* 2018; 14(12): 693–703.
- 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(6):1386–94.
- Lee Y, Vinayagamoorthy N, Han K, Kwok SK, Ju JH, Park KS. Association of polymorphisms of cytochrome P450 2D6 with blood hydroxychloroquine levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):184–90.
- Lang, G.K. *Ophthalmology: A Pocket Textbook Atlas*. Thieme, Stuttgart, 2007.
- Garrity ST, Jung JY, Zambrowski O, Pichi F, Su D, Arya M, et al. Early hydroxychloroquine retinopathy: optical coherence tomography abnormalities preceding Humphrey visual field defects. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(11):1600–1604.
- Marmor MF. Comparison of screening procedures in hydroxychloroquine toxicity. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(4):461–9
- Ahn SJ, Joung J, Lee BR. Evaluation of Hydroxychloroquine Retinopathy Using Ultra-Widefield Fundus Autofluorescence: Peripheral Findings in the Retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2020;209:35–44.
- Borrelli E, Battista M, Cascavilla ML, Viganò C, Borghesan F et al. Impact of Structural Changes on Multifocal Electroretinography in Patients With

- Use of Hydroxychloroquine Invest Ophthalmol Vis Sci. 2021; 62(12): 28.
- 30- Browning DJ, Lee C. Relative sensitivity and specificity of 10–2 visual fields, multifocal electroretinography, and spectral domain optical coherence tomography in detecting hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy. Clin Ophthalmol. 2014;8:1389–1399.
- 31- Iftikhar M, M.D. Kaur R, Nefalar A, Usmani B, Kherani S, Rashid I. Microperimetry as a screening test for hydroxychloroquine retinopathy: The HARD-RISK-1 Study. Retina. 2019; 39(3): 485–491
- 32- Eren M, Kucukcilioglu M, Durukan AH. Macular Sensitivities Measured by Microperimetry in Patients on Hydroxychloroquine Treatment. Cutaneous and Ocular Toxicology 2018;37(3):1556-9527
- 33- Alghanem H, Padhi TR, Chen A, Niziol LM, Abalem MF et al. Comparison of Fundus-Guided Microperimetry and Multifocal Electroretinography for Evaluating Hydroxychloroquine Maculopathy. Transl Vis Sci Technol. 2019; 8(5): 19
- 34- Lally DR, Heier JS, Bauman C, Witkin AJ, Maler S, Shah CP. Expanded spectral domain-OCT findings in the early detection of hydroxychloroquine retinopathy and changes following drug cessation. Int J Retina Vitreous 2016;2:18
- 35- Allahdina AM, Chen KG, Alvarez JA, Wong WT, Chew EY et al. Longitudinal Changes in Eyes with Hydroxychloroquine Retinal Toxicity. Retina 2019;39(3):473–484.
- 36- Ahn SJ, Ryu SJ, Joung JY, Lee BR. Choroidal Thinning Associated With Hydroxychloroquine Retinopathy. Am J Ophthalmol. 2017;183:56-64
- 37- Smailhodzic D, Fleckenstein M, Theelen T, Boon CJ, van Huet RA, van de Ven JP, Den Hollander AI, Schmitz-Valckenberg S, Hoyng CB, Weber BH, Holz FG, Klevering BJ. Central areolar choroidal dystrophy (CACD) and age-related macular degeneration (AMD): differentiating characteristics in multimodal imaging. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(12):8908-18
- 38- Missner S, Kellner U. Comparison of different screening methods for chloroquine/hydroxychloroquine retinopathy: multifocal electroretinography, color vision, perimetry, ophthalmoscopy, and fluorescein angiography. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2012;250(3):319-25
- 39- Langwińska-Wośko E, Szulborski K, Zaleska-Żmijewska A, Szaflik J. Electrophysiological testing as a method of cone-rod and cone dystrophy diagnoses and prediction of disease progression. Doc Ophthalmol. 2015;130(2):103-9.
- 40- Gómez-Faiña P, Alarcón-Valero I, Buil Calvo JA, Calsina-Prat M, Martín-Moral D, Lillo-Sopena J, Castilla Céspedes M. [Benign concentric annular macular dystrophy]. Arch Soc Esp Oftalmol. 2007;82(6):373-6.
- 41- <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2020/12/Hydroxychloroquine-and-Chloroquine-Retinopathy-Monitoring-Guideline.pdf> Last seen 04/09/2022.



Op. Dr. Özlem CANDAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2006 yılında mezun oldu. 2007 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi başladı. 2012 yılında uzmanlık eğitimi tamamladıktan sonra Muş ili Bulanık ilçesinde mecburi hizmet ve sırasıyla Kocaeli Gebze Devlet Hastanesi ve Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanelerinde görev yaptı. 2016 yılında Fellow of European Board of Ophthalmology (FEBO) unvanını aldı. 2016 yılından itibaren Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesinde çalışmakta olup, 4 yıldır aynı hastanenin Retina biriminde çalışmalarına devam etmektedir. Türk Oftalmoloji Derneği Genç Oftalmologlar birimi üyesidir.