

Romatoid Artritte Antimalarial İlaç Tedavisinin Oftalmolojik Yan Etkileri (X)

Çiğdem MILLİK*, Sema FÜZÜN*, Süleyman KAYNAK**,
Fuat BOZKURT**, Füsun ARDIÇ*, Özlen PEKER*

D.E.Ü. Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı *

D.E.Ü. Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı **

ÖZET

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Göz Anabilim Dalları tarafından yapılan bu çalışmada romatoid artritli hastalarda değişik süre ve dozlardaki antimalarial ilaç tedavisinin oftalmolojik yan etkileri araştırıldı. Sonuç olarak retina bulgularının kornea bulgularına göre daha sık olduğu, bu bulguların ortaya çıkmasında klasik ölçütler olarak kabul edilen yaş, doz ve kullanım süresinin çok kesin bir kural olmadığı kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, antimalarial ilaçlar, klorokin retinopatisi, kornea verticillata

SUMMARY

In this study, ocular toxicity induced with antimalarial drugs at different cumulative dosages and usage periods in rheumatoid arthritis was studied. In conclusion, it was found that retinal lesions were more often than corneal lesions and age, dosage and usage period which were accepted as a classical criterions for ocular toxicity induced with antimalarial drugs were not definite rules.

Key words : Rheumatoid arthritis, antimalarial drugs, chloroquine retinopathy, cornea verticillata.

4-aminoquinolin yapısındaki antimalarial ilaçlar 1951 yılından beri romatoid artrit tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır(1,2). Antimalarial ilaçlara bağlı oküler toksisitenin oluştuğu 1957 yılında bildirilmiş ve bu ilaçların vizyon kaybına neden olabildiğinin kullanımı sınırlandıran temel faktör olmuştur(1,3,4).

Antimalarial ilaçlar özellikle kornea ve retinada klorokin keratopatisi ve klorokin retinopatisi olarak isimlendirilen tipik değişimlere neden olmaktadır (3,4,5). Yüzeysel kornea dokularında punktiye birikimlerle karakterize olan keratopati ilaç kullanımının erken evrelerinde ortaya çıkıp, ilacın kesilmesi ile kaybolabilmektedir (2,3,4). Tipik görünümü kornea verticillata olarak

(X): Bu çalışma 27 Ekim - 2 Kasım 1991 tarihlerinde Kapadokya'da yapılan XIII. Ulusal Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kongresinde tebliğ edilmiştir.

isimlendirilir (5,6) .İlk kez 1958 yılında Hobbs ve arkadaşları (7) tarafından tanımlanan klorokin retinopatisi ise kalıcı vizyon kaybına neden olabildiği için antimalarial ilaç kullanımının en korkulan komplikasyonudur (1,2,4).

Retinada klorokin toksisitesi gelişimini hazırlayıcı çeşitli faktörler bildirilmiştir. Bunlar günlük doz, tedavi süresi, serum ilaç düzeyi, hastanın yaşı ve kullanılan spesifik ilaçtır. En önemli risk faktörünün günlük doz olduğu, klorokinin 3,5-4 mg/kg/gün (veya 250 mg/gün), hidrosiklorokinin 6-6,5 mg/kg/gün (veya 400 mg/gün) in üzerindeki dozlarının daha toksik olduğu bildirilmektedir. Yine 4 yıldan daha uzun süreli ilaç alımında retinopati prevalansının arttığı bildirilmiş ve maksimum 300 g.lık kümülatif dozun aşılması önerilmiştir. (1,3,5,8) . İlacın kesilmesinden sonra da 1 yıldan 10 yıla kadar değişen bir süre içinde retinopati gelişebilmektedir (1,2,3,4,8) : Yine retinal toksisite açısından hidrosiklorokininin klorokinden daha güvenilir olduğu (9,10) ve 60'ın üzerindeki yaşların da önemli risk faktörü olduğu bildirilmektedir (1,2,4,5)

Bu çalışma daha düşük doz ve kısa süreli antimalarial ilaç kullanımında karşılaşılabileceğimiz oftalmolojik belirtileri ve bunların birbiriyle ilişkilerini araştırmak için planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında romatoid artrit (RA) tanısı ile izlenen 34 hasta çalışmaya dahil edildi. Bunlardan değişik dozlarda klorokin veya hidrosiklorokin kullanan 20 hasta çalışma grubu olarak, hiç antimalarial tedavi görmeyen 14 hasta ise kontrol grubu olarak alındı. Çalışma grubunda yaş en küçük 36, en büyük 62, ortalama 54 idi . Kontrol grubunda ise

en küçük 21, en büyük 70, ortalama 51 idi (Tablo I) .

Çalışma grubundaki dört hasta halen antimalarial ilaç kullanmakta olup, diğer hastalar en erken 6 ay önce, en geç 8 yıl önce çeşitli nedenlerle ilaç kullanımını bırakmıştı. Kullanılan ortalama günlük doz klorokin için 250mg/gün, hidrosiklorokin için 400mg/gün olup hastaların ikisi dışında kullanılan ilaç klorokin idi. Hidrosiklorokin kullanan hastaların aldığı total dozlar 73 ve 90g, klorokin kullanan hastalarda ise total doz en küçük 7,5 g, en büyük 348,75 g, ortalama 72,29 g idi.

Kontrol grubundaki hastalar ise hastalıklarının seyri boyunca hiç antimalarial ilaç tedavisi görmemiş olup çeşitli steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, steroid veya romatoid artrit için diğer temel ilaçlarını kullanan hastalardı.

Çalışma ve kontrol grubundaki tüm hastalarda görme keskinliği, görme alanı, renk hissi araştırmaları, biomikroskopi, oftalmoskopi, makuler fotostres testi ve VER (visually evoked responses) tetkikleri yapılarak görme fonksiyonu ve oftalmolojik belirtiler araştırıldı.

Görme keskinliği Snellen eşeline göre :

0,1 ve altı- Az

0,1-0,5 - Orta

0,5 - Tam - İyi olarak sınıflandırıldı. Makuler fotostres testinde de 15 saniyenin üzerindeki değerler pozitif kabul edildi.

BULGULAR

Antimalarial ilaç kullanan ve kullanmayan gruplara ait klinik özellikler ve oftalmolojik bulgular Tablo I ve II'de gösterilmiştir.

lopamiro®

lopamidol



- **NON-İYONİK**
- **SUDA ÇÖZÜNEN**
- **DÜŞÜK OSMOLARİTELİ**
KONTRAST MADDE

ENDİKASYON

KONSANTRASYON

mg/ml

ÖNERİLEN
TEK DOZ
(ml)

MAKSİMUM
TOTAL DOZ
(ml)

ANJİOGRAFİ

Serebral arteriografi	300	5 - 12	90
		Çocuk	3 - 6
Aortografi ve Selektif Visseral arteriografi	370	10 - 50	225
Periferik arteriografi	300	20 - 50	250
Koroner arteriografi ve Ventrikülografi	370	4 - 8 20 - 50	250

DİJİTAL SUBTRAKSİYON ANJİOGRAFİ (DSA)

Intra-arteriyel enjeksiyon			
Karotis veya vertebral arterler	200	6 - 12	350
Aorta arkusu	200	25 - 60	350
Renal arterler	200	6 - 15	350
Aorta dalları	200 - 300	25 - 60	350
Intra-venöz enjeksiyon	300 - 370	50 - 150	250

KOMPUTERİZE TOMOGRAFİ (CT)

	300	50 - 200	250
	370	50 - 150	200

ÜROGRAFİ

Erişkin	300 - 370	50 - 100	200
Çocuk	yaş < 6 ay	3 / kg	
	yaş > 6 ay	300	1 - 2.5 / kg.

MİYELOGRAFİ

Lomber torasik miyelografi	200 - 300	5 - 15	
Servikal miyelografi			
Lomber enjeksiyon	200 - 300	5 - 15	
Lateral servikal enjeksiyon	200 - 300	10 - 15	
CT Sisternografi	200 - 300	5 - 15	
Çocuk miyelografi	200 - 300	2 - 5	yaş < 12 ay
		5 - 10	yaş > 12 ay

FİLEBOGRAFİ

	200 - 300	20 - 50	250
--	-----------	---------	-----

Tablo I. Antimalarial ilaç kullanan ve kullanmayan (kontrol grubu) RA'li hastalara ait özellikler

GRUPLAR		Antimalarial ilaç kullanan grup (n=20)	Kontrol grubu (n=14)
Yaş		36 - 62 ortalama : 54	21 - 70 Ortalama : 51
Cinsiyet	Kadın	18	13
	Erkek	2	1
Kullanılan ilaç	Hidroksiklorokin	2	-
	Klorokin	18	-
	Halen kullanan	4	-
Son ilaç kullanımı	6 ay - 1 yıl önce	8	-
	2,5 yıl önce	7	-
	5 yıldan daha önce	1	-
Total	100 g.a kadar	17	-
	100-200 g	2	-
	300 g.in üstünde	1	-

Tablo II. Antimalarial ilaç kullanan ve kullanmayan (kontrol grubu) RA'li hastalarda oftalmolojik bulgular.

Oftalmolojik Bulgular		Antimalarial ilaç kullanan grup (n=20)	Kontrol (n=14)
Görme keskinliği	İyi	18	14
	Orta	1	-
	Az	1	-
Biomikroskopi	Normal	15	13
	Kuru göz	4	1
	Kornea verticillata	1	-
Oftalmoskopi	Normal	10	10
	RPE defekt/ düzensizliği	5	2
	Sklerotik	5	2
Renk hissi	Normal	20	14
Görme alanı	Normal	15	11
	Santral rölatif alan defekt	5	-
	Kör noktada hafif genişleme	-	3
Makular fotostress testi	Normal	14	12
	Pozitif	6	2
VER	Normal	17	12
	Gecikme	3	2

Antimalarial ilaç kullanan 20 RA'li hastadan 1'inde kornea verticillata, 5'inde retina pigment epitel (RPE) defekti, 5'inde görme alanında santral rölatif alan defektleri, 6'sında makuler fotostres testinde pozitiflik saptandı. 3 hastada VER bulguları gecikmeli olarak izlenirken, tüm hastalarda renk hissi tabii idi. RPE defekti saptanan 5 hastanın 1'i total olarak 300 gr.'ın üzerinde klorokin almıştı. RPE defekti saptanan diğer 4 hastanın hepsi de 60 yaş altında olup, toksik doz sınırını aşmamış olgular idi.

Ondört olguluk kontrol grubundaki RA li hastaların ise 2'sinde RPE düzensizliği saptandı. Bu hastalar 61 ve 63 yaşlarında idi.

TARTIŞMA

Kornea depolanmaları da dahil olmak üzere, oftalmik belirtilere ilişkin ilk yayımlar 1958'den itibaren yaygınlaşmıştır (7). Kornea bulguları %18-46 gibi farklı sıklıklarda bildirilmektedir(1). Bizim 20 hastalık grubumuzda, bunun bir hastada görülmesi %5 lik bir orana uymaktadır. Bizim serimizdeki olgu sayısının sınırlı olması nedeniyle bu oranın çok sağlıklı olmadığı söylenebilir. Ancak yine de toksik doz olarak düşünülen 1.tundaki dozlarda bile bir olguda bu depolanmanın oluşması, bizi literatür bilgilerine yaklaştırmıştır. Gerçekten de doz ve süre ile bu tür korneal depozitlerin oluşumu arasında herhangi bir ilişki bulunmadığı ifade edilmektedir (11). Klinikte kornea verticillata olarak da bilinen bu tür korneal depozitlerin hastada bazen hiçbir yakınmaya neden olmadığı, bazen de ışık etrafında halolar geliştiği şeklinde yakınmalar verdiği bilinmektedir. İlaç kesilmesi ile kaybolan bu tür yakınma bizim olgumuzda tanımlanmıştır.

Retina bulgularının 1958'de belirtilmesinden(7) sonra literatürde bu alanda yapılan çeşitli çalışmalar geçmiş yıllarda bildirilmiş ve

antimalarial ilaç kullanımında çekingenlik oluşmuştur. Nylander(12) 4 yıldan daha uzun süreli ilaç kullanımında retinopati prevalansında artış olacağını, bu nedenle maksimum dozun 300 gr.'ı aşmaması gerektiğini bildirmiştir. Arden ve Kolb (13) maksimum 600 g, Voipio(14) ise 500 g'ı önermişlerdir. 1960 11 yıllarda yapılmış olan bu çalışmaların aksine Rynes (15) ve arkadaşları ile Tobin (16) ve arkadaşları ve Mackenzie (17) 1979 ve 1982 yıllarındaki çalışmaları sonucunda 1 kg.'ın üzerindeki hidrosiklorokin dozlarında hastaların hiçbirinde görme alanı defekti ve belirgin retinopati gelişmediğini bildirmişlerdir. Eski ve yeni çalışmalar arasındaki bu uygunsuzluk çeşitli etkenlerle açıklanabilir. Bu ilaçlara başlamadan mevcut durumlar yeterince değerlendirilmemiş ve ilaç başladıktan sonra ona bağlı etkiler okarak yorumlanmıştır. Önemli olan bir nokta da retinopati gelişen hastalarda ilacın günlük yüksek dozlarda kullanılmış olmasıdır. Marks (18) bu konudaki 30 makale içinde bildirilmiş olan klorokin retinopatisi gelişmiş 78 olguyu gözden geçirerek günlük doz ile görme bozukluğu arasındaki ilişkiyi incelemiş ve günlük 250 mg'ı aşmayan dozda klorokin kullanan 13 olguda görme bozukluğu ile birlikte klorokin retinopatisi geliştiğini bildirmiştir. Bu 13^ü olgunun tümü 250 mg'lık günlük dozu aşmamış olup 3'ü ayrıca başka bir antimalarial ilaç da kullanmıştır. Diğerlerinin ise günlük 250 mg'lık, günlük dozu aştığı, 47'sinin günlük 500 mg, 15'inin 750 mg, 3'ünün ise 750 mg üzerinde günlük ilaç dozlarının olduğunu bildirmiştir. Pavelka ve arkadaşları(19) da 43 RA'li hasta ile yaptıkları çalışmada 1 yıl süre ile hidrosiklorokini 22 hastaya 200 mg/gün, 21 hastaya da 400 mg/gün dozda vererek 1. yılın sonunda yapılan oftalmolojik muayenede herbir gruptan birer hastada geçici görme bozukluğu ve elektoretinogram değişiklikleri saptamıştır.

Çalışmamızın amacı düşük doz ve kısa süreli antimalarial ilaç kullanımında oluşabilecek oftalmolojik etkileri, özellikle bu grup ilaçları

hiç kullanmamış olan RA'li hastalardaki bulgular ile kıyaslamaktır .

Çalışmamızda 20 hastadan 5 tanesinde az veya belirgin olarak RPE atrofisine uyan bulgulara rastlanmıştır. Sıklığı konusunda değişik rakamların verilmesi bu alandaki yorumların çeşitliliğine bağlı görünmektedir. Bizim serimizde de gerçekten mevcut RPE atrofisinin klorokine ait olup olmadığını söylemek ve bunu, senil RPE atrofilerinden ayırdetmek ciddi bir güçlük olarak görünmektedir. Nitekim kontrol grubu olarak aldığımız 14 hastalık rastgele grupta da aynı bulgu 2/14 olarak saptanmıştır. Konunun ikinci bir yönü de klorokini, retina toksisitesini düşünerek kesmiş olsak bile, ilacın kesilmesine rağmen bulguların ilerleme göstermesi nedeniyle senil retinopatiden ayırd etmede güçlüklerin ortaya çıkabilmesidir (1,2,3,4,8) . Bu anlamda "Bul's eye" olarak tanımlanan lezyonların aslında özellikle erken dönemlerde tipik olmadığı, senil değişikliklerle gerek görünüm ve gerekse seyir tarzları bakımından benzerlik taşımaktadır.

Sadece oftalmoskopi değil, aynı zamanda fonksiyonel testler de tanıda önem kazanabilmektedir. Özellikle santral nokta etrafında yeralan parasantral skotomların varlığı, giderek santral skotom teşekkül etmesi gibi görme alanı belirtileri belli ayırım kriterleri olarak kullanılabilir. İlaç kullanan grubumuzda 5/20, kontrol grubunda da 3/14 oranında görme alanı defektlerinin saptanması, bu kriterlerin de ancak bir yarar sağladığını göstermektedir.

RPE hücrelerinin toksikasyonunu izleyerek sinir lifi zararlanması ve görme alanı değişiklikleri ortaya çıkmaktadır. Sinir lifi tabakasının etkilenmesi, muhtemel böyle bir gelişmenin ERG gibi lif iletimine ilişkin elektriksel potansiyel değişimlerini saptayan bir yöntem ile belirlenebilmesini gerektirir. Ancak ERG ilerlemiş olgularda anlamlı sonuçlar vermektedir (11). EOG ise, RPE potansiyelini ölçmektedir. Ne varki EOG da santral bölge ile ilgili

bilgileri yeterince sağlamamaktadır (20,21). Bu yüzden sinir liflerinin toplam iletimini gösteren VER bulgularını burada bir parametre olarak çalışmaya katmak istedik. Olgularımızın 3/20 sinde VER bulgularında gecikme saptanmıştır. Ancak bu olguların birindeki görme alanı defekti dışında oftalmoskopik ve klinik bulgu yoktur. Bu nedenle diğer iki olgunun VER değerlerinde gecikmenin varlığı, bunun en azından bizim serimizde spesifik bir bulgu olmadığı ve VER'in diğer oftalmoskopik ve görme alanı bulguları ile direkt paralellik taşımayan bir yöntem olduğunu düşündürmektedir.

Diğer fonksiyonel araştırma yöntemlerinden birisi de renk hissi muayenesidir. Renk hissini makulada ciddi skotomlar ve lezyonlar bulunduğu bile normal olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (22,23,24). Bizim serimizde renk hissini tüm olgularda normal olması klorokin retinopatisinde renk hissini anlamlı bir test olmadığını düşündürmektedir.

Maküler fotostres testi bir anlamda maküladaki RPE fonksiyonlarına ilişkin bir testtir. Kümülatif klorokin dozlarında, görülebilir lezyonlu olgularda bu tür testlerin bozulduğunu ve olumlu sonuçlar verdiğini gösteren çalışmalar vardır (25). Maküler fotostress testinin 6/20'lik bir kesimde olumlu sonuç vermesi, bunlardan 1 tanesinde maküler RPE atrofisi, 1'inde de relatif santral görme alanı defekti izlenmesi ve kontrol grubunda da 2/14'lük bir oranın varlığı nedeniyle, tek başına bu testin de anlamlı olamayacağı, ancak diğer bulgulara ek olarak anlam taşıyabileceği söylenebilir.

Sonuç olarak: 1-Klorokin kullanan hastalarda retina bulgularının kornea bulgularına göre daha sık olduğu, 2- Bu bulguların ortaya çıkmasında klasik ölçütler olarak kabul edilen yaş, doz ve kullanım süresinin çok kesin kural olmadığı, 3- Kontrol grubunda da saptadığımız RPE değişikliklerini ı senil RPE düzensizliklerinden ayırd edilmesinde kesin kriterler olması

nedeniyle, böyle erken değişim bulgularının ilacın kullanım ve devamına engel teşkil etmeyeceği, 4- Kornea bulgularının tipik ve belirgin olmasına rağmen, retina için toksik

olmayan dozlarda bile ortaya çıkabilmesi ve reversibl oluşu nedeniyle ilaç kesilmesini gerektirmediği söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Maksymowycz W, Russell AS. Antimalarials in Rheumatology: Efficacy and Safety. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1987; 16-3: 206-221.
2. Runge AL. Antimalarials. In: McCarty DJ, ed. *Arthritis and Allied Conditions*, eleventh edition Philadelphia: Lea and Febiger 1989; 556-562.
3. Duane TD. Toxic Retinopathies. In: Duane TD, Jaeger EA, ed. *Clinical Ophthalmology*, Revised edition Philadelphia: Harper and Row Publ 1986; 1-11.
4. Rynes RI. Antimalarial Drugs. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, ed. *Textbook of Rheumatology*, third edition Philadelphia: W.B. Saunders Company 1989; 792-802.
5. Kanski JJ. Acquired Maculopathies in *Clinical Ophthalmology*, Second edition, London: Butter Worth International Editions 1989; 340-367.
6. Kenyan KR, Fogle JA, Grayson M. Dysgeneses, dystrophies and degenerations of the cornea. In: Duane TD, Jaeger EA, ed. *Clinical Ophthalmology*, Revised edition Philadelphia: Harper and Row Publ 1986; 19.
7. Hobbs H, Calnan C. The ocular complications of chloroquine therapy. 1958; 1: 1207-1209.
8. Ehrenfeld M, Neshet R, Merin S. Delayed-onset chloroquine retinopathy. *British Journal of Ophthalmology* 1986; 70: 281-283.
9. Bernstein HN. Ophthalmologic considerations and testing in patients receiving long term antimalarial therapy. *Am J Med* 1983; 75: 25-34.
10. Finbloom DS, Silver K, Newsome DA, Gunkel R. Comparison of hydroxychloroquine and chloroquine use and the development of retinal toxicity. *J Rheumatol* 1985; 12: 692-694.
11. Bernstein HN. Chloroquine ocular toxicity. *Survey of Ophthalmology*, 1967; 12: 415-447.
12. Nylander V. Ocular damage in chloroquine retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 1966; 44: 335-348.
13. Arden G, Kolb H. Antimalarial therapy and early retinal changes in patients with rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1966; 1: 270 - 273.
14. Voipio H. Incidence of chloroquine retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 1966; 44: 349-354.
15. Rynes RI, Krohel G, Falbo A. Ophthalmologic safety of long-term hydroxychloroquine treatment. *Arthritis Rheum.* 1979; 22: 832-836.
16. Tobin DR, Krobel GB, Rynes RI. Hydroxychloroquine: seven year experience. *Arch. Ophthalmol.* 1982; 100: 81-83.
17. Mackenzie AH. Dose refinements in long-term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarials. *Am J Med* 1983; 75: 40-45.
18. Marks JS. Chloroquine retinopathy: is there a safe daily dose? *Ann. Rheum. Dis.* 1982; 41: 52-58.
19. Pavelka JR, K, Pavelka SK, Peliskova Z, Vacha J, Trnavsky K. Hydroxychloroquine sulphate in the treatment of rheumatoid arthritis: a double blind comparison of two dose regimens. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1989; 48: 542-546.
20. Arden BG, Barrada A. Analysis of the electrooculogram of a series of normal subjects. *Br J Ophthalmol* 1962; 46: 468-482.
21. Kolb H. Electro-oculogram findings in patients treated with antimalarial drugs. *Br. J. Ophthalmol* 1965; 49: 573-590.
22. Crews S. The prevention of drug induced retinopathies. *Trans Ophthalmol Soc.* 1966; 86: 63-76.
23. Crews S. Chloroquine retinopathy with recovery in early stages. *Lancet.* 1964; 2: 436-438.
24. Henkind P, Carr R, Siegel I. Early Chloroquine retinopathy: Clinical and functional findings. *Arch.Ophthalmol.* 1964; 71: 157-165.
25. Friedmann AI. The early detection of chloroquine retinopathy with the Friedmann visual field analyser. *Ophthalmologica* 1969 (suppl), 158: 583-591.