

# بررسی آسیب‌های شبکیه به دنبال مصرف کلروکین بر اساس یافته‌های پریمتری در ۵۲ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید با یافته‌های فوندوسکوپي طبيعي که به بیمارستان رسول اکرم(ص) مراجعه کرده بودند

## چکیده

کلروکین و داروی مشابه آن هیدروکسی کلروکین داروهای ضد مالاریا و از جمله داروهای ضد روماتیسم با اثر آهسته هستند. یکی از مهم‌ترین عوارض این داروها، آسیب شبکیه به دنبال مصرف آن‌ها است. روش‌های مختلفی به منظور تشخیص زودرس این گونه آسیب‌ها به کار گرفته شده است اما اختلاف نظر در این مورد فراوان می‌باشد. این مطالعه کوششی برای تشخیص زودرس آسیب شبکیه به دنبال مصرف کلروکین با استفاده از پریمتری ۲ تا ۱۰ درجه مرکزی و بررسی عوامل تأثیرگذار بر پریمتری بوده است. این مطالعه به صورت مقطعی و آینده‌نگر با روش نمونه‌گیری توالی ساده روی ۶۳ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید که حداقل ۶ ماه پیش از بررسی تحت درمان با کلروکین قرار گرفته و هنوز دارو مصرف می‌کردند، انجام گردید. بیماران توسط چشم‌پزشک مورد معاینه قرار گرفتند و فوندوس به روش افتالموسکوپی مستقیم و غیرمستقیم مشاهده شد. بیماران در صورت عدم وجود تغییرات واضح و اختصاصی آسیب شبکیه به دنبال مصرف کلروکین جهت انجام دادن پریمتری ارجاع می‌شدند. بیست و یک بیمار در فاصله ۳ تا ۱۲ ماه از پریمتری اول به طور مجدد تحت پریمتری قرار گرفتند. نتایج پریمتری توسط یک چشم‌پزشک تفسیر می‌شد. این مطالعه در تجزیه و تحلیل نهایی، ۵۲ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. از ۶۳ بیمار مطالعه شده ۴۲ بیمار تنها ۱ بار پریمتری انجام داده بودند که ۳۰ نفر آن‌ها (۷۱/۴٪) پریمتری طبیعی و ۱۲ نفر آن‌ها (۲۸/۶٪) پریمتری غیرطبیعی داشتند. از ۲۱ بیماری که حداقل ۲ بار پریمتری انجام داده بودند، در ۱۱ بیمار (۵۲/۴٪) اولین پریمتری طبیعی و در ۱۰ نفر دیگر (۴۷/۶٪) اولین پریمتری غیرطبیعی بود. از ۱۰ بیماری که اولین پریمتری آن‌ها غیرطبیعی بود، در ۸ بیمار (۸۰٪) با وجود ادامه درمان با کلروکین، پریمتری دوم طبیعی گزارش گردید. پریمتری در ۲ بیمار (۲۰٪) بدتر شده بود که هر دو بیمار دچار کاتاراکت و پیگمانتاسیون قرنیه شده بودند. از ۱۱ بیماری که اولین پریمتری آن‌ها طبیعی بود در ۳ بیمار (۲۷/۳٪) در حالی که درمان با کلروکین ادامه داشت پریمتری دوم بدتر شد که با توجه به این مطلب، درمان با کلروکین قطع شد. در ۸ بیمار دیگر (۷۲/۸٪) اولین و دومین پریمتری طبیعی بود. در این مطالعه شیوع رتینوپاتی زودرس ناشی از کلروکین ۵/۹٪ برآورد گردید و ارتباطی بین دوز جمعی کلروکین و نتیجه پریمتری وجود نداشت ( $P > 0/7$ ). هم‌چنین ارتباطی بین دوز روزانه و نتیجه پریمتری به دست نیامد ( $P > 0/8$ ). کاتاراکت نیز به عنوان یک بیماری زمینه‌ای چشمی به شکل واضحی نتیجه پریمتری را تحت تأثیر قرار می‌دهد ( $P < 0/002$ ) در حالی که پیگمانتاسیون قرنیه بر نتیجه پریمتری بی‌تأثیر است ( $P > 0/12$ ) و ارتباطی بین پیگمانتاسیون ماکولا و نتیجه پریمتری وجود ندارد ( $P > 0/9$ ). به عنوان نتیجه‌گیری کلی می‌توان گفت جهت تشخیص آسیب زودرس شبکیه به دنبال مصرف کلروکین می‌توان از پریمتری ۲ تا ۱۰ درجه مرکزی به عنوان ابزاری کارآمد استفاده کرد اما معاینات چشمی هم زمان و تکرار پریمتری در فاصله زمانی ۶ ماه از پریمتری اول جهت تأیید آسیب شبکیه به دنبال مصرف کلروکین ضروری می‌باشد.

دکتر علی بیداری I

دکتر مصطفی سلطان سنجری II

\*دکتر محمدعلی صبا III

دکتر فریده احمدی I

کلیدواژه‌ها: ۱- آرتریت روماتوئید ۲- کلروکین ۳- پریمتری

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان نامه دکتر محمدعلی صبا جهت دریافت درجه دکترای تخصصی بیماری‌های داخلی به راهنمایی دکتر علی بیداری و مشاوره دکتر مصطفی سلطان سنجری، سال ۱۳۸۲.

(I) استادیار و فوق‌تخصص روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران.

(II) استادیار بیماری‌های چشم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران.

(III) متخصص بیماری‌های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران (\*مؤلف مسئول)

سال یازدهم / شماره ۴۱ / فوق‌العاده یک ۱۳۸۳

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایران ۳۸۵

## مقدمه

چشم پزشکان معاینه فوندوس وقرنیه را کافی دانسته و انجام دادن پریمتری را ضروری نمی‌دانند. بر اساس این مطلب و با توجه به موارد ذکر شده، این مطالعه جهت ارزیابی پریمتری به عنوان وسیله‌ای برای تشخیص زودرس آسیب‌های شبکیه به دنبال مصرف کلروکین، صورت گرفت.

## روش بررسی

این مطالعه به روش مقطعی و آینده‌نگر (Prospective cross sectional) روی ۶۳ بیمار مراجعه کننده به بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص) از مرداد ماه ۱۳۸۰ تا بهمن ماه ۱۳۸۱ انجام شد.

بیماران مورد بررسی مبتلا به آرتريت روماتويد بودند و سابقه مصرف کلروکین را حداقل به مدت ۶ ماه به طور پیوسته داشتند و در زمان مطالعه هنوز دارو مصرف می‌کردند. این بیماران پس از مصاحبه اولیه و ثبت اطلاعات در پرسش‌نامه جهت انجام دادن معاینات چشمی به چشم پزشک مشاور طرح، ارجاع می‌شدند و در صورت عدم مشاهده تغییرات اختصاصی مربوط به رتینوپاتی ناشی از کلروکین، بیماران تحت پریمتری قرار می‌گرفتند سپس نتیجه پریمتری به طور مجدد توسط چشم پزشک مشاور طرح تفسیر می‌گردید.

در فاصله زمانی ۳ تا ۱۲ ماه، ۲۱ بیمار به طور مجدد تحت پریمتری قرار گرفتند. در صورت مشاهده تغییرات پیگمانی در شبکیه یا مشاهده نقص در پریمتری دوم در صورت طبیعی بودن اولین پریمتری و پیشرفت نقص میدان دید در صورت وجود ۲ پریمتری غیرطبیعی، درمان با کلروکین قطع می‌شد.

بیمارانی که در زمان انجام شدن مطالعه کلروکین مصرف نمی‌کردند، حتی اگر سابقه مصرف کلروکین را در گذشته داشتند از مطالعه حذف می‌شدند.

سایر موارد حذف بیماران از مطالعه شامل وجود تغییرات اختصاصی ناشی از کلروکین در فوندوس، اختلال عمل کرد کلیه، آمبلیوپي و مصرف داروهای ضدافسردگی

آرتريت روماتويد یک بیماری شایع مفصلی است که حدود ۱٪ جمعیت عمومی را گرفتار می‌کند. استفاده از داروهای ضدروماتيسم با اثر آهسته از ارکان اصلی درمان این بیماری است.

کلروکین یک داروی ضد مالاریا و از جمله داروهای با اثر آهسته می‌باشد. با توجه به دست‌رسی آسان، قیمت پایین و عوارض کم، تمایل زیادی به استفاده از این دارو در درمان آرتريت روماتويد وجود دارد.

از جمله عوارض جدی این دارو اثر سمی آن بر شبکیه است که موجب از دست رفتن بینایی می‌شود.

تشخیص زودرس آسیب‌های شبکیه از اهمیت خاصی برخوردار می‌باشد زیرا این آسیب‌ها در صورت استقرار، تقریباً غیر قابل برگشت هستند.

اولین بار در سال ۱۹۵۷، یک مورد از آسیب رنگدانه‌ای شبکیه در یک بیمار مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک تحت درمان با کلروکین توصیف شد که اولین مورد آسیب شبکیه ناشی از این دارو بوده است.

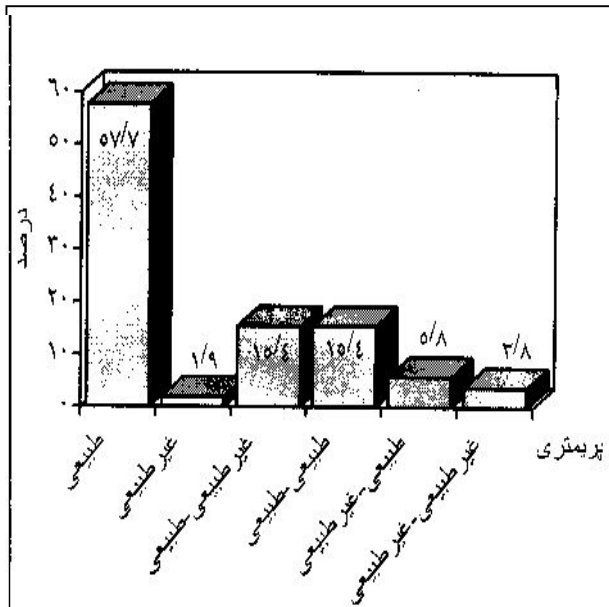
در همان سال Goldman و Perston، ۲ بیمار را توصیف کردند که تغییرات شدید غیراختصاصی در فوندوس، همراه با محدودیت در میدان بینایی داشتند (۱).

Hobbs و همکاران اولین بار آسیب‌های شبکیه را در ۳ مورد رتینوپاتی ناشی از کلروکین بیان کردند (۲).

الگوی پذیرفته شده برای پی‌گیری بیمارانی که کلروکین یا هیدروکسی کلروکین دریافت می‌کنند شامل معاینه اولیه و بررسی میدان مرکزی بینایی و عکس‌هایی از ماکولا می‌باشد.

معاینه هر نیم سال شامل، پرسش در مورد علائم تغییر بینایی، آزمون دید مرکزی و افتالموسکوپی است که می‌تواند موارد نادری از ماکولوپاتی را در مراحل اولیه مشخص سازد (۳).

بسیاری از روماتولوژیست‌ها معاینات دوره‌ای چشم پزشکی را بدون تأکید بر انجام دادن پریمتری برای بیماران تحت درمان با کلروکین درخواست می‌کنند و بسیاری از



**نمودار شماره ۱-** نسبت درصد بیماران در گروه‌های مختلف با توجه به پریمتری در نمودار فوق اولین کلمه نتیجه پریمتری اول و دومین کلمه نتیجه پریمتری دوم را نشان می‌دهد.

### نتایج

از ۶۳ بیمار مطالعه شده ۵۰ بیمار (۷۹/۴٪) زن و ۱۳ بیمار (۲۰/۶٪) مرد بودند و نسبت زن به مرد ۳/۸ به ۱ بوده است.

میانگین سنی بیماران  $46/9 \pm 14/7$  سال، حداقل دوز مصرفی روزانه کلروکین ۴۵ گرم، ۲ قرص ۱۵۰ میلی‌گرمی در هفته و حداکثر دوز مصرفی روزانه، ۴۵۰ میلی‌گرم و حداقل دوز جمع‌ی کلروکین ۲۷ گرم و حداکثر دوز جمع‌ی، ۸۱۰ گرم و متوسط دوز جمع‌ی  $217/8 \pm 176$  گرم بود.

طول مدت بیماری حداقل ۱۰ ماه و حداکثر ۲۴۰ ماه (۲۰ سال) با متوسط  $77/8 \pm 62/3$  ماه به دست آمد. از ۶۳ بیمار، ۶ بیمار (۹/۵٪) کاتاراکت، ۶ بیمار (۹/۵٪) پیگمانتاسیون قرنیه، ۳ بیمار (۴/۸٪) کاتاراکت همراه با پیگمانتاسیون قرنیه، ۲ بیمار (۲/۳٪) تغییرات پیگمانی ماکولا داشتند.

متوسط فاصله زمانی از شروع درمان با کلروکین تا زمان اولین پریمتری در بیماران  $68/1 \pm 58/4$  ماه بود. تمام بیماران حداقل ۱ نوبت پریمتری انجام داده بودند. در چهل و دو بیمار (۶۶/۶٪) تنها ۱ پریمتری و ۲۱ بیمار (۳۳/۴٪)

سه حلقه‌ای بوده است. معاینات چشمی شامل معاینه قرنیه و مشاهده فوندوس با افتالموسکوپ مستقیم و غیرمستقیم و پریمتری بیماران با پریمتری Humphry به روش Automated با Red Target بود که در ۲ تا ۱۰ درجه مرکزی و توسط اپتومتریست انجام می‌شد.

در صورت مشاهده نقص در پریمتری که شک بالینی به رتینوپاتی ناشی از کلروکین را تقویت می‌کرد، پریمتری دوم در فاصله زمانی ۳ ماه و در غیر این صورت در فاصله زمانی ۶ تا ۱۲ ماه انجام می‌شد. دوز روزانه کلروکین در این مطالعه شامل متوسط مقدار داروی مصرف شده در یک هفته بوده است. به عنوان مثال دوز روزانه جهت بیماری که روزانه ۱۵۰ میلی‌گرم کلروکین در هر هفته مصرف می‌کرد، برابر ۱۵۰ میلی‌گرم و برای بیماری که در هفته ۲ قرص ۱۵۰ میلی‌گرمی کلروکین مصرف می‌کرد برابر ۴۵ میلی‌گرم محاسبه شد. حداکثر دوز روزانه نیز برابر بیش‌ترین مقدار داروی مصرفی در یک روز، در طول دوره درمان با کلروکین بوده است. دوز روزانه کلروکین براساس متوسط دوز مصرفی روزانه، در طول مدت مصرف دارو در ۳ گروه و براساس حداکثر دوز روزانه در یک گروه جداگانه تعیین شد. با توجه به نتیجه پریمتری و انجام دادن ۱ یا ۲ نوبت پریمتری، بیماران در ۶ گروه طبقه‌بندی شدند که عبارت بودند از:

گروه ۱: نتیجه ۱ نوبت پریمتری طبیعی بوده است. گروه ۲: نتیجه ۱ نوبت پریمتری غیرطبیعی بوده است. گروه ۳: دو نوبت پریمتری انجام داده که نتیجه در نوبت اول طبیعی و در نوبت دوم غیرطبیعی بوده است. گروه ۴: دو پریمتری انجام داده که نتیجه هر دو طبیعی بوده است. گروه ۵: دو پریمتری انجام داده که نتیجه نوبت اول غیرطبیعی و نوبت دوم طبیعی بوده است. گروه ۶: دو پریمتری انجام داده که نتیجه هر دو غیرطبیعی بوده است (نمودار شماره ۱).

نتایج به دست آمده در برنامه رایانه‌ای SPSS مرتب شد و جهت تعیین ارتباط متغیرهای کمی از آزمون آماری t و جهت تعیین ارتباط متغیرهای کیفی از آزمون chisquare استفاده گردید.

براساس آمار به دست آمده شیوع ماکولوپاتی زودرس ناشی از کلروکین با استفاده از پریمتری برنامه‌ریزی شده ۲ تا ۱۰ درجه مرکزی، قبل از بروز تغییرات اختصاصی و واضح در معاینه فوندوس، ۵/۸٪ بوده است. اطلاعات ذکر شده در جدول شماره ۱ آورده شده است.

**جدول شماره ۱- توزیع فراوانی بیماران براساس نتیجه پریمتری**

پس از حذف نمونه‌های مخدوش کننده

ردیف	پریمتری	فراوانی		درصد
		نوبت اول	نوبت دوم	
۱	طبیعی	غیرطبیعی	۲	۵/۸
۲	غیرطبیعی	طبیعی	۱	۱/۹
۳	طبیعی	طبیعی	۸	۱۵/۴
۴	غیرطبیعی	طبیعی	۸	۱۵/۴
۵	غیرطبیعی	غیرطبیعی	۲	۳/۸
۶	طبیعی		۳۰	۵۷/۷
	جمع		۵۲	۱۰۰

توضیح: ردیف ۲ و ۶ بیمارانی هستند که تنها ۱ نوبت پریمتری انجام داده بودند. ردیف ۱: فراوانی ماکولوپاتی زودرس را براساس پریمتری در بیماران تحت مطالعه نشان می‌دهد. ردیف ۲: ماکولوپاتی زودرس با توجه به پریمتری غیرطبیعی و پیگمانتاسیون ماکولا تشخیص داده شده است. شیوع کلی ماکولوپاتی زودرس در مطالعه، مجموع درصدهای ردیف ۱ و ۲ می‌باشد. در ردیف ۵ بیماران هم زمان دچار کاتاراکت و پیگمانتاسیون قرنیه بودند و در پریمتری دوم کاهش آستانه پیش رفت کرده بود.

در بررسی انجام شده رابطه معنی‌داری بین دوز جمععی کلروکین و نتیجه پریمتری به دست نیامد ( $P > 0/9$ ). هم چنین ارتباطی بین حداکثر دوز روزانه کلروکین و نتیجه پریمتری مشاهده نشد ( $P > 0/1$ ) (جدول شماره ۲).

حداقل ۲ پریمتری انجام داده بودند که ۳ بیمار از ۲۱ بیمار ذکر شده برای سومین بار نیز تحت پریمتری قرار گرفتند. در ۲۲ بیمار (۳۴/۹٪) اولین پریمتری غیرطبیعی و در ۴۱ بیمار (۶۵/۱٪) اولین پریمتری طبیعی بود.

از ۴۱ بیمار با اولین پریمتری طبیعی، ۱۱ بیمار (۲۶/۸٪) دومین پریمتری خود را در فاصله ۶ تا ۱۲ ماه انجام دادند که از این تعداد نتیجه پریمتری در ۳ بیمار (۲۷/۳٪) بدتر شده بود بنابراین درمان با کلروکین در آن‌ها قطع گردید. این ۳ بیمار به ترتیب ۱۷۱، ۱۷۹ و ۳۱۵ گرم کلروکلین مصرف کرده بودند. هشت بیمار دیگر (۷۲/۷٪) در پریمتری دوم نیز طبیعی ظاهر شدند.

از ۲۲ بیماری که پریمتری اول آن‌ها غیرطبیعی بود، ۱۰ بیمار (۴۵/۵٪) دومین پریمتری را در فاصله زمانی ۳ تا ۶ ماه انجام دادند که پریمتری ۸ بیمار (۸۰٪) بهتر شده بود بنابراین درمان با کلروکین ادامه یافت.

نتیجه پریمتری در ۲ بیمار (۲۰٪) بدتر شده و هر دو بیمار دچار کاتاراکت و نیز پیگمانتاسیون قرنیه شده بودند که با توجه به عدم امکان ارزیابی مجدد بیمار، قطع درمان با کلروکین توصیه شد.

در بررسی آماری شیوع رتینوپاتی براساس پریمتری، ۱۱ بیماری که تنها ۱ نوبت پریمتری انجام داده بودند و نتیجه این پریمتری غیرطبیعی بود و نیز بیمارانی که پیگمانتاسیون ماکولا داشتند، به دلیل غیرقابل ارزیابی بودن از مجموعه نمونه‌ها حذف شدند و شیوع رتینوپاتی در گروه باقی‌مانده بررسی گردید. به این ترتیب درصد بیماران مبتلا به رتینوپاتی در ۵۲ بیمار بررسی شد.

**جدول شماره ۲- توزیع فراوانی بیماران براساس نتیجه پریمتری با توجه به دوز جمععی و حداکثر دوز روزانه**

دوز	پریمتری	تعداد	میانگین	انحراف معیار	Pvalue
دوز جمععی	بهبود یافته	۴۵	۲۱۴/۷۶	۱۸۲/۸۱	۰/۹۷۲
	پیش‌رفت کرده	۷	۲۱۷/۲۹	۸۱/۷۳	
حداکثر دوز روزانه	بهبود یافته	۴۵	۱۵۷/۷۸	۳۵/۶۸	۰/۱۰۱
	پیش‌رفت کرده	۷	۱۹۲/۸۶	۱۹۲/۸۶	

توضیح: در این جدول ارتباط دوز جمععی و حداکثر دوز روزانه با نتیجه و سیر پریمتری بیماران نشان داده شده است و مقدار Pvalue ذکر شده نشانه عدم وجود ارتباط است.

در این مطالعه نسبت زن به مرد ۳/۸ به ۱ بود. هیدروکسی کلروکین یک انتخاب منطقی و مناسب به عنوان اولین دارویی است که به ضد التهاب‌های غیراستروئیدی اضافه می‌شود. این واقعیت که کم‌تر از ۲۰٪ موارد رتینوپاتی موجب از دست رفتن بینایی می‌شود، پزشکان را مایل به استفاده از آن کرده است اما نتایج مطالعات، قطعی نیست و بی خطر بودن واقعی آن به اثبات نرسیده است (۴). گزارش‌هایی وجود دارد که کلروکین در دوز ۳۵۰ میلی گرم روزانه، سمی‌تر از هیدروکسی کلروکین به میزان ۴۰۰ میلی گرم روزانه می‌باشد (۵). رتینوپاتی ناشی از کلروکین ممکن است در افرادی که دارو را به عنوان پیش‌گیری از مالاریا مصرف می‌کنند در دوز جمعی ۱۲۵ گرم رخ دهد (۶) بنابراین پیشنهاد می‌شود که دوز روزانه کلروکین از ۴ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و دوز روزانه هیدروکسی کلروکین از ۶/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن افزایش نیابد. ذکر این نکته لازم است که مواردی از ماکولوپاتی در دوز روزانه ذکر شده برای کلروکین توسط Easterbrook گزارش شده است (۷ و ۸).

Mavrikakis و همکاران ۲ مورد از ماکولوپاتی را در بیمارانی که روزانه ۶/۵ میلی‌گرم یا کم‌تر به ازای هر

از نظر بررسی تأثیر ضایعات چشمی بر نتیجه پریمتری بیماران به ۲ گروه تقسیم شدند. گروه اول شامل بیمارانی بود که حداقل ۲ پریمتری انجام داده بودند و در گروه دوم تمام بیمارانی قرار داشتند که پریمتری برای آن‌ها انجام شده بود. دوازده مورد پریمتری که تنها یک مرتبه انجام شده و نتیجه آن غیرطبیعی بود از مطالعه حذف شدند. دو بیماری که پیگمانتاسیون ماکولا داشتند هیچ یک پریمتری دوم را انجام ندادند و ارتباطی بین پیگمانتاسیون ماکولا و نتیجه پریمتری وجود نداشت ( $P=1$ ). در گروهی که ۲ نوبت پریمتری انجام داده بودند ارتباطی بین نتیجه پریمتری و پیگمانتاسیون قرنیه مشاهده نشد ( $P>0/3$ ).

از سوی دیگر در همین گروه، بین کاتاراکت و نتیجه پریمتری ارتباط آماری معنی‌داری مشاهده گردید ( $P<0/002$ ). در گروه دوم یعنی تمام بیمارانی که پریمتری انجام داده بودند و ۱۲ بیماری که مشخصات آن‌ها ذکر شد از این گروه حذف شدند و ارتباط معنی‌داری بین پیگمانتاسیون ماکولا و نتیجه پریمتری به دست نیامد ( $P=1$ ). هم چنین ارتباطی بین پیگمانتاسیون قرنیه و نتیجه پریمتری وجود نداشت ( $P>0/46$ ) اما رابطه بین کاتاراکت و نتیجه پریمتری معنی‌دار بود ( $P<0/001$ ) (جدول شماره ۳).

**جدول شماره ۳-** توزیع فراوانی بیماران براساس پریمتری با توجه به ضایعه چشمی همراه پس از حذف نمونه‌های مخدوش کننده مطالعه

Pvalue	جمع	پریمتری		ضایعه چشمی همراه	
		پیش‌رفت کرده	بهبود یافته	ندارد	دارد
۰/۰۰۲	۴۷	۲	۴۵	ندارد	کاتاراکت
	۴	۳	۱	دارد	
۰/۱۳۳	۴۴	۳	۴۱	ندارد	پیگمانتاسیون قرنیه
	۷	۲	۵	دارد	
۱	۵۰	۵	۴۵	ندارد	پیگمانتاسیون ماکولا
	۱		۱	دارد	

توضیح: در این جدول ۱۲ بیماری که تنها یک پریمتری غیرطبیعی داشتند با توجه به غیرقابل ارزیابی بودن حذف شده اند.

کیلوگرم وزن بدن کلروکین مصرف می‌کردند، در دوزهای جمعی ۷۰۰ و ۷۳۰ گرم (۸ و ۶/۵ سال مصرف دارو) گزارش کردند (۹). نظرات متفاوتی در رابطه با شیوع رتینوپاتی ناشی از کلروکین وجود دارد که به علت تعریف‌های متفاوت به عمل آمده از رتینوپاتی و مقادیر

**بحث**  
آرتريت روماتويد يك بیماری روماتیسمی با درگیری قسمت‌های مختلف بدن است که شیوعی برابر ۱٪ در جمعیت عمومی دارد و زنان را ۳ برابر مردان گرفتار می‌کند.

باشد زیرا طبیعی است که پزشک درمان‌گر بیمار در صورت بروز شکایت چشمی درمان با کلروکین را قطع کرده باشد. این مطالعه نشان داد که وجود کاتاراکت به طور قابل ملاحظه‌ای نتیجه پرمیتری را تحت تأثیر قرار می‌دهد. این واقعیت که تعداد قابل ملاحظه‌ای از بیماران در دهه پنجم و ششم قرار دارند، توجه ما را به این نکته جلب می‌کند که در تفسیر نتیجه پرمیتری دقت بیشتری داشته باشیم و با توجه به این مشکلات در ارزیابی ماکولوپاتی از داروهای ضدروماتیسم با اثر آهسته دیگری به جز کلروکین و هیدروکسی کلروکین استفاده کرده و پرمیتری بیماران را در فاصله زمانی کوتاه‌تری تکرار نماییم.

اگر چه تفسیر دقیق پرمیتری در صورتی امکان‌پذیر خواهد بود که کاتاراکت ثابت یا اصلاح شده باشد، مجموعه شواهد و یافته‌های به دست آمده نشان می‌دهد که آسیب شبکیه به دنبال مصرف کلروکین در هر زمان از دوره درمان با این دارو ممکن است رخ دهد. از سوی دیگر انجام دادن یک آزمون به تنهایی در تشخیص ماکولوپاتی زودرس ارزش پایینی خواهد داشت بنابراین در بیمارانی که تحت درمان با کلروکین قرار دارند، معاینات چشمی در شروع درمان (معاینه قرنیه، لنز و فوندوس و انجام دادن پرمیتری ۲ تا ۱۰ درجه مرکزی)، ضروری می‌باشد و این معاینات باید هر ۶ تا ۱۲ ماه تکرار شود. هم چنین به نظر می‌رسد تشخیص قطعی‌تر رتینوپاتی ناشی از کلروکین زمانی امکان‌پذیر باشد که معاینه فوندوس و نتیجه پرمیتری هم‌خوانی داشته باشند. در حضور یک پرمیتری غیرطبیعی و فوندوس طبیعی بهتر است پرمیتری در فاصله زمانی ۳ تا ۶ ماه تکرار شود زیرا با توجه به این که در تعداد قابل ملاحظه‌ای از بیماران نتیجه پرمیتری دوم با وجود ادامه درمان با کلروکین اصلاح شده بود می‌توان نتیجه گرفت که این پدیده ناشی از یادگیری بیمار می‌باشد.

در این مطالعه بسیاری از بیماران در شروع درمان پرمیتری نداشتند و حتی اولین پرمیتری آن‌ها در فاصله طولانی از شروع درمان با کلروکین درخواست شده بود و ۲۸ نفر از بیماران این مطالعه اولین بار توسط پژوهش‌گر

مختلف داروی مصرف شده در جمعیت در معرض خطر است. در صورتی که کوچک‌ترین تغییرات ماکولا به عنوان ماکولوپاتی ناشی از کلروکین تعریف شود، شیوع آن تا ۵۰٪ نیز گزارش شده است (۱۰) در حالی که باید تغییرات پیگمانی ناشی از سن را در نظر گرفت. در این مطالعه ۲ بیمار تغییرات پیگمانی ماکولا داشتند که ۳/۸٪ بیماران پژوهش را تشکیل می‌دادند. پرمیتری انجام شده در این ۲ بیمار در ۱ نفر طبیعی و در دیگری غیرطبیعی بود. بیمار با پرمیتری طبیعی ۶۳ گرم کلروکین و بیمار با پرمیتری غیرطبیعی ۲۷۰ گرم کلروکین مصرف کرده بود. در این پژوهش با استفاده از پرمیتری به روش Automated ۲ تا ۱۰ درجه مرکزی با توجه به این که ماکولوپاتی زودرس براساس ۲ یافته ۱- طبیعی بودن فوندوس ۲- طبیعی بودن اولین پرمیتری ۳- غیرطبیعی بودن دومین پرمیتری تعریف شد، شیوع ماکولوپاتی زودرس ناشی از کلروکین ۵/۷٪ برآورد گردید در حالی که Bernstein شیوعی برابر ۱۰٪ را در بیماران پی‌گیری نشده‌ای که روزانه ۲۵۰ میلی‌گرم کلروکین مصرف می‌کردند تخمین زده است (۱۱). سه بیماری که در این پژوهش براساس نتیجه پرمیتری و فوندوس طبیعی دارای ماکولوپاتی ناشی از کلروکین بودند، به ترتیب ۳۱۵ گرم، ۱۷۹ گرم و ۱۷۱ گرم کلروکین مصرف کرده بودند. براساس بعضی از مطالعات موجود در حضور عمل‌کرد طبیعی کلیه، آستانه ای برای بروز رتینوپاتی ناشی از کلروکین وجود ندارد اما باید به این نکته اشاره کرد که بروز رتینوپاتی در دوز جمعی کم‌تر از ۱۰۰ گرم ناشی است (۱۰-۱۲). در این مطالعه ارتباطی بین دوز جمعی کلروکین و نتیجه پرمیتری و هم چنین حداکثر دوز روزانه و نتیجه پرمیتری به دست نیامد.

شاید علت تفاوت بین نتایج این مطالعه و مطالعاتی که مطرح کننده ارتباط بین دوز جمعی و آسیب شبکیه به دنبال مصرف کلروکین هستند، کم‌تر بودن حجم نمونه در این پژوهش نسبت به حجم نمونه در مطالعات ذکر شده یا حذف شدن نمونه‌ها به علت بروز شکایت چشمی و مشکلات بینایی قبل از رسیدن این بیماران به دست پژوهش‌گر

6- Bertangolios, Tacconelli E., Camillig., Tumbarello. Case report: Retinopathy after malaria prophy lactic with chloroquine, Am Tro Med 1 Thy, 2001 Nov 65(5): 637-8.

7- Easterbrabrook M. Dose relationship in patients with early chloroquine retinopathy, J. Rheumatol, 1987, 14: 472.

8- Easterbrabrook M. Ocular effects and safety of antimalarial agents, Am. J. Med, 1988, 85(suppl 4A): 23.

9- Mavrikakis MM., Papazologous S., Sfikakis PP., Viaooulos G., Rouga K. Department of clinical Therapeutic, Alexandra hospital Athens Greece. Retinal toxicity in longterm hydroxichloroquine treatment, Ann Rheum Dis, 1996, 55: 187.

10- Henkind P., Carr Re., Siegel IM. Early chloroquine retinopathy, clinical & functional findings, Arch ophthalmol, 1964, 71: 157.

11- Bernstein HN. Ophthalmologic consideration and testing in patients receiving longterm antimalarial therapy, Am J. Med, 1983, 75: 25.

12- Nopi H. Incidence of chloroquine retinopathy, Acta ophthalmol, 1966, 44: 349.

13- Bernstein HN. Chloroquine retinal toxicity, Surv Ophthalmol, 1967, 12: 415.

14- Mark JS., Chloroquine retinopathy. Is there a safe daily dose? Ann Rheumatol Dis, 1982, 41: 52.

15- Shearer RV., Dubois EI. Ocular changes induced by long term hydroxichloroquine therapy, Am. J. Ophthalmol, 1967, 64: 245.

16- Bienfang D., Coblyn TS., Liang MH., Corzillium M. Hydroxichloroquine retinopathy despite regular ophthalmologic evaluation a consecutive series, J. Rheumatol, 2000 Nov, 27(11): 2703-6.

جهت انجام دادن پریمتری ارجاع شده بودند بنابراین ضروری است که روماتولوژیست‌ها با درخواست معاینات چشمی دقیق از جمله پریمتری و هم چنین چشم پزشکیان با انجام دادن این معاینات که شامل پریمتری است آشنا شوند. این مطالعه فرصتی برای تکرار پریمتری پس از قطع درمان در ۳ بیماری که تشخیص رتینوپاتی ناشی از کلروکین برای آن‌ها گذاشته شد، نداشت.

در صورت انجام دادن پریمتری کنترل در این بیماران می‌توان ماکولوپاتی زودرس و قابل برگشت را از رتینوپاتی غیرقابل برگشت افتراق داد. هم چنین با توجه به این که در مطالعاتی پیشنهاد شده که رتینوپاتی ناشی از کلروکین ممکن است پس از قطع درمان پیش رفت کند (۱۶)، انجام دادن پریمتری کنترل پس از قطع درمان می‌تواند برای روشن شدن این موضوع کمک کننده باشد.

#### منابع

1- Goldman Perston RH. Reactions to chloroquine observed during the treatment of dermatologic disorders, Am. J. Therap. Med, 1957, 6: 654.

2- Hobbs HE., Sorsby A., Freedman A. Retinopathy following chloroquine. Therapy Lancet, 1959, 2: 478.

3- David V., Weinberg & B. Eric Jones. Retinal toxicity of systemic drugs. In: Albert & Jakobiec. Principles & practice of ophthalmology, 2nd ed, Philadelphia, Saunders 2000 Vol 2, PP: 2241-2244.

4- Edward D. Harris clinical features and treatment of rheumatoid arthritis. In: Kelley, Harris, Ruddy, Sledge. Kelley's textbook of rheumatology, 6th ed, Philadelphia, Saunders, 2001, PP: 967-1014.

5- Easterbrabrook M. Detection and prevention of maculopathy associated with antimalarial agent, Int ophthalmol clin, 1999 spring 39(2): 49-57.

## *Detection of Chloroquine Retinal Toxicity on Perimetric Findings in 52 Rheumatoid Arthritis Patients with Normal Findoscopic Findings Referred to Rasoul-e-Akram Hospital*

<sup>I</sup>  
**A. Bidari, MD**     <sup>II</sup>  
**M. Soltan Sanjari, MD**     <sup>III</sup>  
**\*M.A. Saba, MD**  
<sup>I</sup>  
**F. Ahmadi, MD**

### *Abstract*

Chloroquine and its congeners are antimalarial agents which have anti rheumatic properties. One of the most important side effects of these drugs is retinal toxicity. Different methods have been used for early detection of this complication but there is no firm consensus about the best one. The purpose of this study was to assess the value of central 2-10 perimetry in early detection of retinal toxicity. This prospective cross-sectional study was performed on 63 rheumatoid arthritis patients, who had been receiving chloroquine for at least 6 months and still were continuing this medication. All of the patients were examined by an ophthalmologist through direct and indirect ophthalmoscopy as well as central 2-10 perimetry. 21 of the cases were subjected to another perimetry, 3 to 12 months after the first perimetry. All the perimetric studies were interpreted by the same ophthalmologist. 2 out of 63 patients had macular pigmentary changes, 6 patients had cataract, 6 had corneal pigmentation and 3 ones were affected by both cataract and corneal pigmentation. Of 42 patients who were assessed by perimetry, 30 patients (71.4%) had normal results and 12 patients (28.6%) showed abnormal results. Out of 21 patients who were subjected to repeat perimetry, 11 (52.4%) and 10 (47.6%) patients had normal and abnormal results, respectively. In the latter group, in 8 patients (80%), despite continuing chloroquine, the second perimetric examination was normal unexpectedly. In 2 patients the second perimetric exam was worse and both of them had sustained cataract and corneal pigmentation. In 3 out of 11 patients (27.3%), who had normal result, the second perimetric examination showed some progression; therefore, chloroquine was stopped in those patients. In this study the prevalence of chloroquine retinal toxicity was 5.9%. No correlation was found between accumulative and daily chloroquine dosages and perimetric results ( $P > 0.7$ ,  $P > 0.8$ ). Cataract as an underlying ocular disease affected significantly the results of perimetric examinations ( $P < 0.002$ ). Corneal and macular pigmentation did not affect perimetric results ( $P > 0.13$ ,  $P > 0.9$ ). Central 2-10 perimetry is a useful method for early detection of chloroquine retinal toxicity, but concordant ophthalmologic examinations and regular periodic perimetric examinations is mandatory to confirm chloroquine retinal toxicity.

**Key Words:**    **1) Rheumatoid Arthritis    2) Chloroquine**  
**3) Perimetry**

*This article is a summary of the thesis by M.A.Saba MD for the degree of Specialty in Internal Medicine under supervision of A.Bidari, MD and consultation with M. Soltan Sanjari, MD 2003.*

**I)** Assistant Professor of Rheumatology. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

**II)** Assistant Professor of Ophthalmology. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

**III)** Internalist. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran. (\*Corresponding Author)