



# Öküz Gözü Makulopatisi Görünümü Olmayan Ciddi Klorokin Retinopatisi

## Severe Chloroquine Retinopathy without Bull's Eye Maculopathy

Cem Özgönül\*, Murat Küçükevcilioğlu\*\*, Gökçen Gökçe\*\*\*, Güngör Sobacı\*\*\*\*

\*Anıttepe Jandarma Dispanseri, Göz Hastalıkları Polikliniği, Ankara, Türkiye

\*\*Iowa Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Iowa, ABD

\*\*\*Sarıkamış Asker Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Kars, Türkiye

\*\*\*\*Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Özet

Klorokin uzun zamandır malaryanın tedavi ve önlenmesi için kullanılmasının yanında otoimmün hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır. Makalede 15 yıldır sistemik lupus eritematozus tanısıyla günlük 250 mg dozunda klorokin tedavisi kullanan bir olguda gelişen klorokin retinopatisi sunulmuştur. Olgu, klinik bulguların yanı sıra, çeşitli fonksiyonel (görme alanı, mikroperimetri, elektroretinografi, multifokal elektroretinografi) ve yapısal (optik koherens tomografi, retina sinir lifi tabakası kalınlığı analizi) retinal analiz yöntemleriyle değerlendirilmiştir. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: 403-6)

**Anahtar Kelimeler:** Klorokin, makulopati, retinopati, sistemik lupus eritematozus

### Summary

Chloroquine has long been used for the treatment of autoimmune diseases, beside its use for treatment and prevention of malaria. We herein report a chloroquine retinopathy case with a history of 250 mg per day chloroquine treatment for SLE for the last 15 years. Besides clinical evaluation, the patient was assessed with different functional (visual field, microperimetry, electroretinography, multifocal electroretinography) and structural (optical coherence tomography, retinal nerve fiber layer thickness analysis) retinal analysis methods. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: 403-6)

**Key Words:** Chloroquine, maculopathy, retinopathy, systemic lupus erythematosus

### Giriş

Klorokin uzun zamandır malaryanın tedavi ve önlenmesi için kullanılmasının yanında otoimmün hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır.<sup>1</sup> Uzun süreli klorokin kullanımı, ilaç bırakılsa bile hasarın devam ettiği, geri dönüşümsüz retina dejenerasyonuna sebep olmaktadır. İlk defa 1959 yılında tanımlanan klorokin retinopatisi için, düzenli olarak yapılan oftalmolojik muayeneler ile ileri evrelerinin önlenileceği ileri sürülmüştür.<sup>1</sup> Klorokin toksisitesinin takibinde kullanılması için çeşitli testler önerilmiştir. Görme keskinliği ölçümü, oftalmoskopi, çeşitli renk görme testleri, görme alanı, fundus flöresein anjiyografi (FA), elektroretinografi (ERG), elektrookülografi (EOG), multifokal elektroretinografi (mf-ERG) ve fundus otoflöresans zaman içinde kullanılmış ve kullanılmakta olan yöntemlerdir.<sup>1-4</sup> Son

zamanlarda mikroperimetrinin de güvenilir bir takip aracı olabileceğini belirten yayınlar bildirilmektedir.<sup>5</sup>

Erken dönem klorokin retinopatisinde, fundus muayenesinde herhangi bir patoloji gözlenmezken görme alanında parasantral skotom görülmektedir.<sup>6</sup> İleri dönem klorokin retinopatisinde, fundus muayenesinde bilateral perifoveal retina pigment epitel (RPE) atrofisine bağlı makulopati görülür.<sup>6</sup> Hastalarda klorokin birikimi sıklıkla retina, siliyer cisim ve korneada görülmektedir.<sup>7</sup>

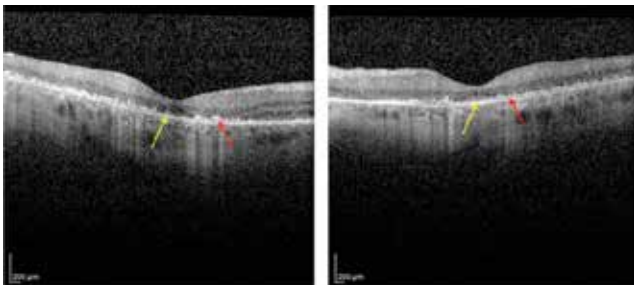
Bu makalede, uzun süreli klorokin tedavisi sonrasında öküz gözü makulopatisi görünümü olmadan ciddi oküler toksisite gelişen bir olgunun klinik bulguları ve ileri tetkik sonuçları sunulmaktadır.

### Olgu Sunumu

Altmış bir yaşında kadın hasta, her iki gözünde 6 ay önce başlayan ve zamanla artan görme azalması şikayeti ile

polikliniğimize başvurdu. Sistemik özgeçmişinde, 15 yıldır sistemik lupus eritematozus tanısıyla günlük 250 mg oral klorokin tedavisi almaktaydı. Bu sebeple yaptırdığı oftalmolojik kontrollerde şimdiye kadar bir anormalliğe rastlanmamıştı. Oftalmolojik yönden özgeçmişini sorgulandığında, 6 ay önce her iki gözünde görme azlığı şikayeti ile başka bir merkeze müracaat ettiği ve görme keskinliğinin her iki gözde 0,3 düzeyinde olduğu ve bu görme azlığının sebebinin katarakt olduğunun söylendiği bilgisine ulaşıldı. Bu muayenenin bir hafta sonrasında ise üçüncü bir merkezde sağ göz fakoemülfikasyon ve göz içi lensi implantasyonu ile kombine trabekülektomi, sol göz fakoemülsifikasyon ve göz içi lensi implantasyonu ameliyatları yapıldığı ve ameliyat sonrasında da görme keskinliğinin artmaması üzerine her iki göze Nd: YAG lazer posterior kapsülotomi uygulandığı anlaşıldı.

Oftalmolojik muayenede, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği Snellen eşeliyle sağ gözde 0,1, sol gözde 0,2 düzeyindeydi. Ishihara kitapçığı ile renk görme testinde gösterilen 15 levhadan sağ gözde 14'ünü, sol gözde 12'sini hatalı cevapladı. Biyomikroskopide her iki gözde santralize arka kamara göz içi lensi ve arka kapsülde kapsülotomi açıklığı olduğu ve sağ gözde fonksiyone trabekülektomi blebi görüldü. Korneal birikim ya da vorteks keratopati saptanmadı. Goldman aplanasyon tonometresi ile göz içi basıncı sağda 11 mmHg, solda 14 mmHg idi. Fundoskopide, her iki gözde çukurluk/disk oranı 0,3 olup optik diskler soluktu. Her iki gözde fovea reflesi silikti. Her iki gözde periferik RPE değişiklikleriyle beraber vasküler atenuasyon mevcuttu ancak klasik 'öküz gözü' makulopatisi saptanmadı. Spektral domain optik koherens tomografide (SD-OKT) her iki gözde santral fovea kalınlığı incelmisti ve (sağda 131 µm, solda 123 µm), foveal ve parafoveal bölgede dış retinal katmanlarda yaygın kayıp, fotoreseptör iç segment/dış segment birleşim yerinin (İS/OS bandının) kaybı ve RPE düzensizliği saptandı (Resim 1). Santral 10-2 görme alanı testinde her iki gözde santral görme alanı kaybı mevcut olup sadece inferotemporal bölgede küçük bir görme adacığı mevcuttu (Resim 2). Mikroperimetri ile santral 20 derecelik alandaki retinal duyarlılık incelendiğinde, görme alanındaki skotoma uyacak şekilde üst nazalde kısmi bir korunma, diğer alanlarda total duyarlılık kaybı mevcuttu (Resim 3). Hasta uyumunu ve kooperasyonunu devam ettiremediği için sol göze uygulanan mikroperimetri tamamlanamadı (Resim 3). SD-OKT ile retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığı



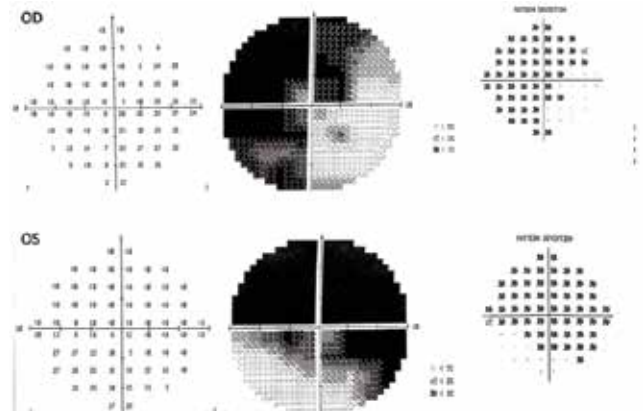
**Resim 1.** İS/OS bandının kaybı (sarı ok) ve RPE düzensizliği (kırmızı ok) izlenmektedir

her iki gözde normaldi. Uluslararası Klinik Elektrofizyoloji Derneği'nin (ISCEV)8 standartlarına göre RETIscan System (Roland Consult, Wiesbaden, Almanya) ile 61 hegzagon uyaran ile yapılan mf-ERG kaydında alınan yanıtlar Resim 4'te görülmektedir. Tüm fokal yanıtların amplitüdlerinde azalmayla beraber, 1., 2., 3., 4., 5. halkaların N1 ve P1 amplitüdü belirgin düşmüştü ve N1 ve P1 pik latanslarında uzama vardı. Flaş ERG kayıtları, yaygın retinal disfonksiyona uyar şekilde, rod ve kon yanıtlarında belirgin azalmayı gösteriyordu.

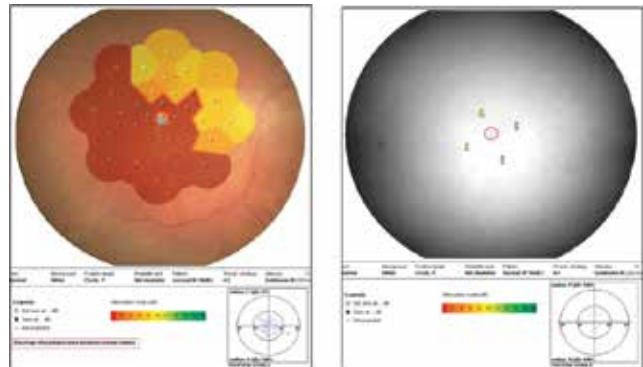
Hastanın romatolojik takibinin yapıldığı birim ile görüşülerek klorokin tedavisi sonlandırıldı. Üç aylık takibin sonunda hastanın görme keskinliği ve diğer tetkik sonuçlarında bir değişim görülmedi.

## Tartışma

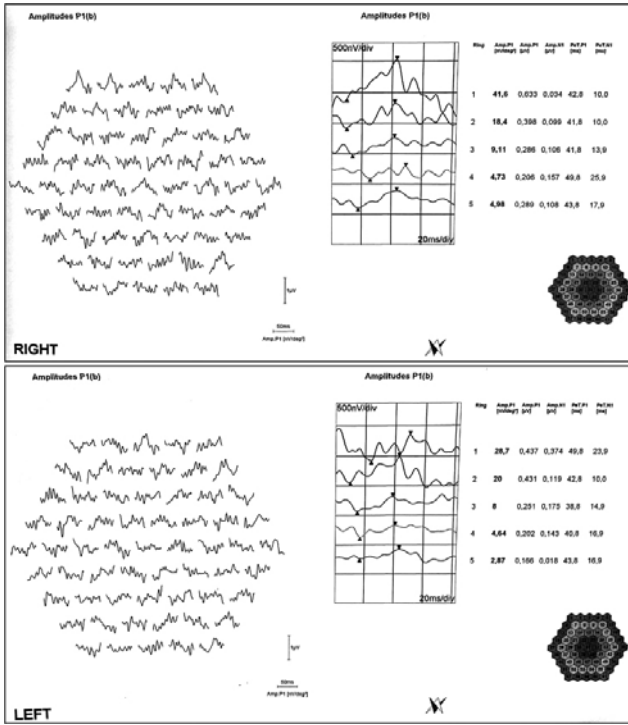
Klorokin sülfat, sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit tedavisinde kullanılan bir antimalaryal ajandır. Klorokin toksisitesi, özellikle ilacı uzun süreli kullanan hastalarda nadir görülen bir durum değildir.<sup>9</sup> İnsan ve hayvanların klorokin toksisitesine maruz kalmış retinalarının histolojik incelemeleri sonucunda, lizozomal fosfolipazların ve protein sentezinin inhibisyonu nedeniyle gelişen gangliyon hücreleri, fotoreseptörler



**Resim 2.** Her iki gözde santral 10-2 görme alanı testinde, sadece inferotemporal bölgede görme mevcuttu



**Resim 3.** Mikroperimetride sağ gözde üst nazal bölgede 8-10 desibel düzeyinde retinal duyarlılık mevcutken, diğer kısımlarda retinal duyarlılık kaybı izlendi. Sol gözde hasta testi tamamlanamadı



**Resim 4.** Her iki göz mf-ERG tetkikinde pik amplitüdlerin ve fokal yanıtların amplitüdlerinin düşük olduğu izleniyor

ve RPE kayıpları gösterilmiştir.<sup>10</sup>

Hastamızdaki klinik bulgular ve tetkik sonuçları ile beraber 15 yıllık klorokin kullanım hikayesini birleştirdiğimizde tanı klorokin retinopatisi olarak netleşmektedir. Burada dikkati çeken nokta hastanın takibinin yapıldığı klinikte yavaş yavaş yaklaşan körlük tehlikesinin farkedilememiş olması ve 6 ay önce yine başka bir merkezde OKT tetkiki yapılmasına rağmen tanının atlanıp hastaya katarakt cerrahisi önerilmesidir. Katarakt cerrahisi sonrası görmesi artmayan hastaya arka kapsülotomi uygulanmış ancak görme keskinliği yine düşük seviyede kalmıştır.

Olgumuzun özellikleri dikkate alındığında ülkemizde klorokin retinopatisi konusunda yeterli bilincin oluşmadığı görülmektedir. Klorokin retinotoksitesisi, göz hekimlerinin ve diğer branşlardan klorokin kullanan hekimlerin, bu klinik tablo hakkında yeterince bilgi sahibi olup hastayı bilgilendirmeleri ile önlenebilecek görme kaybı nedenlerinden biridir.

Genel klinik gözlemlerin aksine, olgumuzda karakteristik 'öküz gözü' görünümünü oluşturan fovea çevresinde görülen belirgin pigment atrofisi halkası yoktu. Ancak, foveal refle kaybı, RPE değişiklikleri ve retinal vasküler atenuasyon dikkati çekiyordu. Olgumuzda tanının gecikme nedeni, klasik 'öküz gözü' makulopatisi görünümünün bulunmaması olabilir.

Hastamızın OKT bulguları literatürde belirtilen değişikliklerle uyumluydu.<sup>6,11</sup> Santral fovea kalınlığında azalmayla beraber retina dış katmanlarının özellikle de İS/OS bandı ve RPE hasarı dikkat çekiciydi. Santral 10-2 görme alanı

korunmuş küçük bir adacık dışında absolu santral ve parasantral skotom varlığını gösteriyordu. Bu bulgumuz da literatürde belirtilen klorokin toksisitesinde görme alanı bulguları ile uyumluydu.<sup>12</sup>

Mikroperimetri hastanın sol gözde fiksasyonu sürdürmemesi nedeniyle sadece sağ gözde tamamlanabilmişti. Görme alanı ile uyumlu olacak şekilde, üst nazal retina hariç diğer bölgelerde belirgin retinal duyarlılık kaybı mevcuttu. Literatürde son zamanlarda mikroperimetrinin de tarama testlerinden biri olarak kullanılabileceğini, görme alanından daha objektif sonuçlar verebileceğini belirten yayınlar mevcuttur.<sup>5</sup>

RSLT kalınlığı normal olarak saptandı. Bonanomi ve ark.<sup>13</sup> klorokin kullanan hastalarda kontrol grubuna göre RSLT'nin daha ince olduğunu göstermişlerdir. Xiaoyun ve ark.<sup>14</sup> klorokin retinotoksitesisi bulgularını sundukları iki olguda klasik 'öküz gözü' görünümü olmasına rağmen RSLT kalınlık analizinin normal olduğunu bildirmişlerdir.

Mf-ERG ile retina değişikliklerinin uyumlu olduğu daha önceki yayınlarda belirtilmiştir.<sup>4</sup> Olgumuzda da literatürle uyumlu şekilde her iki gözde de 1. halkadan 5. halkaya kadar tüm dalgaların amplitüdlerinde düşme ve latanslarda uzama mevcuttu.

ERG de daha önce yapılmış çalışmalara benzer olarak yaygın retina hasarını gösterecek şekilde rod ve kon yanıtları silik olarak saptandı.<sup>9</sup>

Klorokin retinotoksitesisi için yüksek risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar; 3 mg/kg/gün den fazla klorokin dozu, 5 yılı aşmış klorokin kullanımı, obezite, karaciğer ve böbrek hastalığı bulunması, alta yatan retina patolojisi bulunması ve 60 yaş üstü hastalar olarak belirlenmiştir.<sup>2</sup> Olgumuzun günlük klorokin dozu 250 mg'dı, 15 yıldır klorokin kullanım hikayesiyle beraber 61 yaşındaydı ve 60 kilogram ağırlığındaydı.

Olgumuz klasik 'öküz gözü' makulopati görünümü olmayan yapısal ve fonksiyonel testler ile desteklenmiş tipik bir klorokin retinotoksitesisi olgusudur. Klorokin retinopatisinde patogonomik öküz gözü manzarası olmadan ciddi retinal etkilenme olabileceği ve klinik takipte şikayetlerin iyi sorgulanması, ayrıntılı göz muayenelerinin yapılması ve gerekirse ileri testler ile araştırılması gerektiği göz hekimleri ve sistemik klorokin tedavisi uygulayan hekimler tarafından iyi bilinmelidir.

## Kaynaklar

- Hobbs HE, Sorsby A, Freedman A. Retinopathy following chloroquine therapy. *Lancet*. 1959;2:478-80.
- Tiğ UŞ, Bardak Y, Çekiç O, Yıldız AA, Tunç E, Şahin M. Sistemik hidroksiklorokin kullanımı ve erken evre maküla fonksiyon değişimleri. *Ret-Vit*. 2007;15:111-4.
- 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: 415-22.
- Kellner U, Kraus H, Foerster MH. Multifocal ERG in chloroquine retinopathy: regional variance of retinal dysfunction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000;238:94-7.

5. Angi M, Romano V, Valdeperas X, Romano F, Romano MR. Macular sensitivity changes for detection of chloroquine toxicity in asymptomatic patient. *Int Ophthalmol*. 2010;30:195-7.
6. Demir S, Sillü Y. Klorokin retinopatisi. *MN Oftalmoloji*. 2009;16:194-8.
7. Yenice Ö, Kazoğlu H, Cerman E. Hidroksiklorokin retinopatisi. *T Klin Oftalmoloji*. 2004;13:45-8.
8. Marmor MF, Zrenner E. Standard for clinical electroretinography (1999 update). International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. *Doc Ophthalmol*. 1998;97:143-56.
9. Gilbert ME, Savino PJ. Missing the bull's eye. *Surv Ophthalmol*. 2007;52:440-2.
10. Rosenthal AR, Kolb H, Bergsma D, Huxsoll D, Hopkins JL. Chloroquine retinopathy in the rhesus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1978;17:1158-75.
11. Rodriguez-Padilla JA, Hedges TR 3rd, Monson B, et al. High-speed ultra-high-resolution optical coherence tomography findings in hydroxychloroquine retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:775-80.
12. Easterbrook M, Trope G. Value of Humphrey perimetry in the detection of early chloroquine retinopathy. *Lens Eye Toxic Res*. 1989;6:255-68.
13. Bonanomi MT, Dantas NC, Medeiros FA. Retinal nerve fibre layer thickness measurements in patients using chloroquine. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2006; 34:130-6.
14. Ma X, Yan L, He L, He D, Lu H. Ocular fundus manifestation of two patients following long-term chloroquine therapy: a case report. *Diagn Pathol*. 2010;5:20.