Visual field changes caused by hydroxychloroquine treatment

Dr. Habib Yousef*
Khayriat Sayadiun**

(Received 7 / 6 / 2022. Accepted 17 / 7 / 2022)

□ ABSTRACT □

Purpose: To study the effect of hydroxychloroquine on the results of visual field examination using automated perimetry(Octupus900) program G.

Materials and Methods: In this cross-sectional study, the visual field of 19 patients was examined using standarded automated perimetry (Octupus900).. All patients using hydroxychloroquine for the treatment of systemic disease. fundus endoscopy are normal, intraocular pressure<16, no liver or renal disease. It was confirmed that all results ensure acceptable reliability indices. The presence of scotoma, its location, and the total visual field parameters (Mean Defect MD, Mean Sensitivity MS, Square root of Loss Variance SLV) were studied, and their relationship with each of the drug's dose and duration of use was studied.

Results: The visual field changes resulting from hydroxychloroquine treatment appeared as decreased sensitivity at 57.9% of the research sample, and this was confirmed by the MD value that ranged between 0.6-12.8 with an average of 4.73 ± 3.3, and The presence of scotoma was not evident on grayscale, which was by 44.7%, while it appeared on probabities more clearly , where the percentage was 71.1%, and these scotomas were : paracentral 47.4%, central 34.2%, and between 20-30° 34.2%. It also found a statistically significant relationship between the duration of hydroxychloroquine treatment and these changes, where the p-value < 0.05. While there was no relationship between the dose (2.5-5.5 mg/kg) with the absence of risk factors and these changes.

Conclusion: The visual field examination showed a very important role in detecting and following up the effect of hydroxychloroquine on the retina, and the changes appeared as sctomas, it was more pronounced on the probabilities, in addition to the high values of MD, SLV.

Keywords: automated Perimetry– hydroxychloroquine retinopathy– Visual Field– scotoma.

*Professor - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria.
**Master Student - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria.

تبدلات الساحة البصرية الناتجة عن العلاج بالهيدروكسي كلوروكين

د. **حبيب يوسف***

خيرية صيادي**

(تاريخ الإيداع 7 / 6 / 2022. قُبِل للنشر في 17 / 7 / 2022)

□ ملخّص □

الهدف: دراسة تأثير الهيدروكسي كلوروكين على نتائج فحص المجال البصري باستخدام جهاز تخطيط الساحة البصرية المحوسب (Octupus900) برنامج **G**.

الطرائق: في هذه الدراسة المقطعية، تم فحص المجال البصري ل19 مريض باستخدام جهاز تخطيط الساحة البصرية المحوسب المعياري. جميع المرضى يستخدمون هيدروكسي كلوروكين لعلاج أمراض جهازية، تنظير قعر العين طبيعي وضغط العين<16،وليس لديهم أمراض كبدية أو كلوية.تم التأكد أن جميع النتائج تضمن مشعرات موثوقية مقبولة. تم دراسة وجود عتمات وموقعها والمشعرات الكلية للمجال البصري (MDالعيب المتوسطي، MS الحساسية المتوسطة، SLVالجذر التربيعي لتفاوت الضياع) ودراسة علاقتها مع كل من جرعة الدواء ومدة استخدامه.

النتائج:ظهرت تبدلات الساحة البصرية الناتجة عن العلاج بالهيدروكسي كلوروكين على شكل: انخفاض الحساسية عند 57.9% من عينة البحث، وأكد ذلك قيمة MDالتي تراوحت بين 12.8-0.6 بمتوسط 3.3±4.73، وظهور عتمات لم تكن واضحة على grayscale(التمثيل اللوني) حيث كانت بنسبة 44.7% بينما ظهرت على probabilities (التمثيل النقطي النسبي) بشكل أوضح وأكثر دقة حيث كانت نسبتها 71.1%، وكانت هذه العتمات على شكل عتمة جانب مركزية 47.4%، مركزية 34.2%، وأبعد من ذلك 34.2%.

كما وجد علاقة هامة إحصائياً بين مدة العلاج بالهيدروكسي كلوروكين وهذه التبدلات حيث كانت p-value<0.05 . بينما لم تظهر علاقة بين الجرعة (5.5-2.5ملغ /كغ) مع غياب عوامل الخطورة وهذه التبدلات.

الخلاصة:أظهر فحص الساحة البصرية دور بالغ الأهمية في كشف ومتابعة تأثير الهيدروكسي كلوروكين على الشبكية وظهرت التبدلات على شكل عتمات غالباً ما كانت جانب مركزية وكانت أكثر وضوحاً على probabilities إضافة لارتفاع قيم MD,SLV,MS ووجد علاقة هامة بين هذه التبدلات ومدة تناول الدواء.

الكلمات المفتاحية: فحص الساحة البصرية المحوسب–اعتلال الشبكية بالهيدروكسي كلوروكين– المجال البصري– عتمة.

* **أستاذ – كلية الطب البشري –جامعة تشرين– اللاذقية– سورية.**

** **طالبة ماجستير– كلية الطب البشري –جامعة تشرين– اللاذقية– سورية.**

مقدمة:

يستخدم الهيدروكسي كلوروكين على نطاق واسع لعلاج العديد من الأمراض الجهازية مثل الذئبة الحمامية الجهازية، التهاب المفاصل الرثياني، والحالات الالتهابية والجلدية ذات الصلة. يتم الآن النظر في تطبيقاته الجديدة في مرض السكري، أمراض القلب والعلاج المساعد للسرطان [1] وقد سجل قدرة وفعالية في المخابر ضد الفيروس التاجي المسبب للمتلازمة التنفسية الحادة(كورونا SARS-COV)[2] وبالتالي فإنه من المهم لأطباء العيون وغيرهم فهم تأثيراته الجانبية وعوامل خطر استخدامه.

ترافق الاستخدام طويل الأمد للهيدروكسي كلوروكين مع آثار جانبية عديدة وخاصة من الناحية العينية على مستوى القرنية والعدسة والشبكية وبعضها كان غير قابل للتراجع مما شكل مصدر قلق خطير لأطباء العينية.

يعتبر اعتلال الشبكية من أخطر الآثار الجانبية لاستخدام الهيدروكسي كلوروكين وتكمن الخطورة بعدم وجود علاج محدد لهذا الاعتلال سوى إيقاف العلاج على الرغم من احتمالية استمرار الأذية حتى بعد إيقاف استخدام الدواء، وبالتالي زيادة خطورة فقدان الرؤية[3,4].

معظم المرضى مع تسمم الشبكية بالهيدروكسي كلوروكين قد يبقون بلا أعراض حتى حالات متقدمة من الأذية لذلك يعتبر الكشف المبكر مهم جداً[4].

يعرف اعتلال الشبكية المبكر بالهيدروكسي كلوروكين بوجود عتمة مكتسبة، ثابتة، جانب مركزية على فحص الساحة البصرية المحوسب بدون وجود تغيرات في تنظير قعر العين[5].

في هذه الدراسة سنبحث في دور فحص الساحة البصرية المحوسب في كشف التبدلات المحدثة بالهيدروكسي كلوروكين عند مرضى من الجمهورية العربية السورية ونتحرى وجود عتمات وندرس موقعها وتغيرات مشعرات الساحة الكلية لتجنب سوء قراءة نتائج فحص الساحة البصرية الذي قد يؤخر التشخيص.

أهمية البحث وأهدافه

أهمية البحث:

نظراً لشيوع استخدام هيدروكسي كلوروكين وكونه يسبب عند تراكمه سمية شبكية قد تؤدي إلى أذيات غير عكوسة وكون تبدلات الساحة البصرية من أبكر التغيرات التي يمكن كشفها ومراقبتها قبل أن تظهر الأعراض السريرية وبالتالي تعديل العلاج.

بمراجعة الأدب الطبي نلاحظ أنّ هناك عدد قليل من الدراسات التي استخدمت جهاز ال Octopus900 برنامج G لدراسة هذه التبدلات.

أهداف البحث:

1-**الهدف الأساسي:** تقييم دور فحص الساحة البصرية باستخدام جهاز تخطيط الساحة البصرية المحوسب **(Octupus900)** في الكشف المبكر عن أذية الشبكة بالهيدروكسي كلوروكين.

2- **الهدف الثانوي:** دراسة علاقة جرعة ومدة العلاج بالهيدروكسي كلوركين مع شدة تبدلات الساحة البصرية.

المرضى الطرائق الفحص:

تصميم الدراسة: Cross-sectional study

مكان وزمان الدراسة: في هذه الدراسة درسنا **38**عين ل**19** مريض(**12**أنثى و**9** ذكور) من مراجعي العيادة العينية في مستشفى تشرين الجامعي باللاذقية معالجين بالهيدروكسي كلوروكين، خلال الفترة بين **2021** و **2022**وممن يحققون معايير الدخول بالدراسة.

تم إجراء فحص الساحة البصرية المحوسب على جهاز ال **Octopus900** برنامج **G**.

معايير الإدخال :

1-مرضى معالجين بالهيدروكسي كلوروكين بجرعة يومية أقل من 6.5ملغ /كغ .

2- IOP<16.

معايير الاستبعاد:

1-اعتلال العصب البصري مثل الزرق.

2-أي جراحة عينية تؤثر على نتائج فحص المجال البصري.

3-اعتلال الشبكية السكري الشديد.

4-اعتلال الشبكية الصباغي.

5-الساد الشديد.

6-أمراض عصبية (نشبة سابقة-ورم دماغي سابق).

7-اعتلال اللطخة الصفراء الشيخي.

8-انسدال الجفن العلوي.

8-رض سابق على العين.

10-قصور كلوي أو كبدي.

11-أسواء انكسار >**3**كسيرات.

12-هجمات سابقة من التهاب الشبكية أو العنبة.

- أُخذت القصة المرضية وفُحصت القدرة البصرية دون ومع تصحيح، ودُرست أسواء الانكسار وفحص الرؤية للقرب وفحص رؤية الألوان ومخطط أمسلر. بالإضافة للفحص بالمصباح الشقي وتنظير قعر العين ثم قياس الضغط داخل المقلة بجهاز غولدمان التماسي. تم إنشاء ملف لكل مريض يحوي اسم المريض، رقم الهاتف، العمر، الجنس، الوزن، المرض الجهازي، مدة استخدام الهيدروكسي كلوروكين، الجرعة اليومية، ثم تم فحص المجال البصري بجهاز ال **Octopus900**.

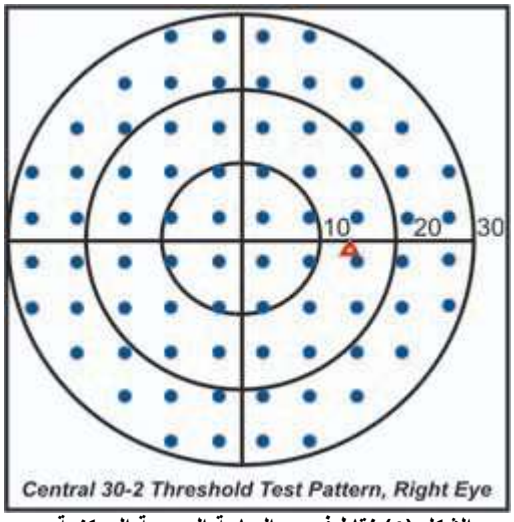
- تم اختيار استراتيجية **Dynamic**وهو يستخدم عند المرضى مع تغيرات بسيطة بحساسية العتبة ويتطلب مرضى متعاونين ومع تركيز عالي. يعتمد على الاستراتيجية الطبيعية **Normal** مع تقصير مدة الفحص **8-4**د.

- يُعرض المنبّه بشكل خطوات متزايدة من **10-2**ديسيبل من عتبة الحساسيّة الطبيعية بعد عدم رؤية أول منبّه حتى رؤية المنبه. كنتيجة:الدقة بين **1**/+**5**+ ديسيبل ويعتمد على حجم الخطوات.

- المنبّه المعياري لونه أبيض ويعرض على خلفية بيضاء (**White-on-White**) أو (**SAP**) **Standard Automated Perimetry** يقوم الضّوء الأبيض للمنبّه بتنبيه كل أنماط الخلايا الشبكية وكنتيجة يسمح المنبّه

الأبيض بفحص المجال البصري من المرض الباكر للمتقدم. المنبّه المعياري مدور مع قطر **0.43**° والذي هو نفسه منبه غولدمان**sizelll** بناء على تعريف البروفسور **Hans Goldmann** [6].

- _ تم استخدم برنامج **G** لدراسة المرضى حيث يفحص هذا البرنامج الساحة المركزية وأهم العتمات ضمن **30°**من نقطة التثبيت[7]، حيث توجد نقطة اختبار عند التثبيت ، 4 نقاط مائلة عن المحاور تبعد 2.5درجة عن نقطة التثبيت بالإضافة ل 4 نقاط في حدود 6 درجات وبالتالي تغطي المنطقة المحيط التثبيت بنسبة 9 نقاط اختبار. المنطقة المقوسة مغطاة بمقدار 11 نقطة ، ومنطقة الانحدار الأنفي بمقدار 12 نقطة اختبار منها 6 كامل العتبة تمتد من 10 إلى 26 درجة من التثبيت ويتم فحص 6 نقاط من 26درجة إلى 30 درجة من نقطة التثبيت[8] .
-



الشكل (1) نقاط فحص الساحة البصرية المركزية .

-- تم إعادة وإلغاء كل فحص لايحقق مشعرات الموثوقية واعتماد النتائج التي كانت الإيجابية الكاذبة **FP=0**والسلبية الكاذبة **FN=0**و **RF=0**.

- تم توثيق نتائج فحص الساحة البصرية.

طريقة إجراء الفحص:

- يجب أن تكون الغرفة هادئة، بدون وجود أي نشاط يشتت تركيز المريض، مع حرارة غرفة مناسبة وإضاءة خافتة للوقاية من تأثير أي إضاءة على نتائج الفحص. الإضاءة المعتمة مهمة لتشغيل الجهاز.

- تتم معايرة الجهاز بشكل أتوماتيكي في كل مرة يتم تشغيله. مهم أن يتم في ظروف الإضاءة التي تُجرى للفحص، قد يستغرق دقيقتين ويجب أن تتم المعايرة قبل البدء بالفحص.

- بشكل كلاسيكي: ندخل بيانات المريض (العمر، الجنس، أسواء الانكسار..)، نحضر العدسة المناسبة للمريض إذا لزم الأمر لوضعها في حامل العدسات ضمن الجهاز، يفضل أن تكون العدسة رفيعة الإطار لتجنب تأثير حافة العدسة على نتائج الفحص.

- نشرح للمريض الهدف من الفحص، ماذا عليه أن يرى وماذا يجب أن يفعل.

- نخبر المريض بالتعليمات والإرشادات التالية مع الحرص عليها: البقاء هادئاً خلال الفحص، تثبيت النظر بشكل مستقيم على ضوء التثبيت وعدم ملاحقة المنبّه عند ظهوره بالمحيط، الضغط على زر الاستجابة عند رؤية المنبه، المنبّه عبارة عن ومضة ضوئية(**Flash**)، يظهر منبّه واحد فقط في كل لحظة زمنية، قد يظهر المنبه في أي

مكان على الخلفية، بعض المنبّهات ساطعة بشدّة وبعضها خافتة بشدّة، ليس عليك أن ترى كل المنبهات، لاتقلق من ارتكاب الخطأ، قد يترافق المنبّه مع صوت أو بدونه، الرمش بالعين لتجنب جفاف العين، لاتقلق من تخطي نقطة، الجهاز لايعمل خلال الرمش، في حال التعب أو عدم الراحة، أغلق عينيك للحظة الفحص سيتوقف تلقائياً ويعود للعمل عند فتح العين، إذا كان هناك أي تساؤل استمر بالضغط على زر الاستجابة هذا سيوقف الفحص مؤقتاً.

- نطلب من المريض الجلوس أمام الجهاز(القبة نصف الكروية) مع تثبيت الرأس وإغلاق إحدى العينين للفحص بوضع ساترة عليها، ثم ننتقل للعين الأخرى. في دراستنا اخترنا العين اليمنى في بداية الفحص.
- تم جمع نتائج الفحص: وجود نقص حساسية معمم، وجود عتمات موضعة على **Grayscale**، وجود عتمات على **Probabilities**وتحديد موقعها (مركزية :ضمن 5درجات من التثبيت، جانب مركزية:ضمن 20درجة من التثبيت [9]، محيطية أبعد من ذلك بين20−30درجة)، قيم **MD**و **SLV**.

المسألة الأخلاقية:

تم الحصول على موافقة مستنيرة خطية من جميع المرضى المشاركين بالبحث (النموذج المعتمد في كلية الطب البشري بجامعة تشرين) كما تمت الموافقة على إجراء البحث من قبل لجنة أخلاقيات البحث العلمي في كلية الطب البشري بجامعة تشرين ومن قبل مجلس جامعة تشرين.

الدراسة الإحصائية:

1- **إحصاء وصفي Description Statistical**

تم التعبير عن المتغيرات الكمية **quantitative** بمقاييس النزعة المركزية ومقاييس التشتت والمتغيرات النوعية **qualitative**بالتكرارت والنسب المئوية.

2- **إحصاء استدلالي Inferential Statistical بالاعتماد على قوانين الإحصاء**

- اختبار **One Way Anova**لدراسة الفرق بين متوسط أكثر من مجموعتين .
- اختبار **Chi-square Or Fisher exact** لدراسة العلاقة بين المتغيرات النوعية .
- تعتبر النتائج هامة احصائياً مع **p−value < 5%**
- اعتماد البرنامج **IBM SPSS statistics(version20)**لحساب المعاملات الاحصائية وتحليل النتائج.

النتائج:

شملت عينة البحث 19مريضاً (38عين) من المرضى المعالجين بالهيدروكسي كلوروكين مراجعي العيادة العينية العامة في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2022−2021 والمحققين معايير الاشتمال في البحث.

- تراوحت أعمار عينة البحث بين 31 إلى65 سنة وبلغ متوسط العمر10.04±48.15 سنة.
- تراوحت مدة العلاج بين 1 إلى 24 سنة وبلغ متوسط مدة العلاج 5.8±6.68 سنة.
- تراوحت مدة العلاج بين سنة و24سنة تم توزيع المرضى إلى ثلاث مجموعات حسب مدة المعالجة بالهيدروكسي كلوروكين كما هو موضح بالجدول التالي:

جدول (1) توزع عينة 19مريضاً حسب مدة العلاج من المرضى المراجعين العيادة العينية العامة في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة 2022-2021.

مدة العلاج (سنة)	العدد	النسبة
<5	8	42.1%
5-10	7	36.8%
>10	4	21.1%
المجموع	19	100%

نلاحظ من الجدول السابق أن 42.1% من عينة البحث المدروسة كانت مع مدة علاج أقل من 5 سنوات تلاها 36.8% ضمن المدة 5-10 سنة .

توزيع نتائج فحص الساحة البصرية حسب العدد والنسبة المئوية:

نلاحظ في الجدول التالي ونتيجة فحص الساحة البصرية أن نقص الحساسية المعمم كان عند 57.9%من عينة البحث المدروسة وأن العتمات على**Gray scale**كانت بنسبة 44.7%وعلى**Probabities** بنسبة 71.1% وكانت الموضعة جانب المركزية هي اعلاها في حين أن نقص الحساسية الموضع وجد لدى 76.3%.

جدول (2) نتائج فحص الساحة البصرية لدى عينة البحث:

نتائج فحص الساحة البصرية	العدد	النسبة
نقص حساسية معمم	22	57.9%
عتمات على Gray scale	17	44.7%
عتمات على Probabilities عتمات موضعه مركزية عتمات موضعه جانب مركزية عتمات موضعه بين 20-30درجة	27 13 18 13	71.1% 34.2% 47.4% 34.2%
نقص حساسية موضع	29	76.3%
	Min - Max	Mean ± SD
MD	0.6 – 12.80	4.73±3.3
SLV	1 - 7	3.24±1.5

العلاقة بين مدة العلاج بالهيدروكسي كلوروكين ونتائج فحص الساحة البصرية:

نلاحظ في الجدول التالي وجود فروقات ذات دلالة إحصائية ما بين أغلب نتائج فحص الساحة البصرية ومدة العلاج مع ملاحظة أن كافة المتغيرات المتعلقة بفحص الساحة البصرية كانت في ازدياد مع زيادة مدة العلاج .

جدول (3) العلاقة ما بين مدة العلاج ونتائج فحص الساحة البصرية لدى عينة البحث:

نتائج فحص الساحة البصرية	مدة العلاج (سنة)			P-value
	<5	5-10	>10	
نقص حساسية معمم	1(12.5%)	6(85.7%)	4(100%)	0.003
عتمات على Gray scale	2(25%)	4(57.1%)	4(100%)	0.04
عتمات على Probabilities عتمات موضعه مركزية عتمات موضعه جانب مركزية عتمات بين 20-30	4(50%) 0(0%) 3(37.5%) 2(25%)	6(85.7%) 4(57.1%) 3(50%) 3(42.9%)	4(100%) 3(75%) 2(50%) 3(75%)	0.01 0.04 0.04 0.02
نقص حساسية موضع	6(75%)	6(85.7%)	3(75%)	0.8
MD	2.57±3.06	4.65±2.1	8.15±0.9	0.007
SLV	2.52±1.8	3.11±0.7	4.50±0.3	0.04

العلاقة بين جرعة الهيدروكسي كلوروكين ونتائج فحص الساحة البصرية:

تراوحت الجرعة اليومية من الهيدروكسي كلوروكين400-200ملغ في اليوم تم حساب الجرعة حسب وزن الجسم بالكيلوغرام لتتراوح الجرعة اليومية بين 5.5-2.5ملغ /كغ ،نلاحظ في الجدول التالي عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية ما بين كافة متغيرات نتائج فحص الساحة البصرية وجرعة العلاج مع p-value>0.05 .

جدول (4) العلاقة ما بين جرعة العلاج ونتائج فحص الساحة البصرية لدى عينة البحث:

نتائج فحص الساحة البصرية	جرعة العلاج (ملغ/كغ)			P-value
	2.5-3.5	3.5-4.5	4.5-5.5	
نقص حساسية معمم	8(57.1%)	1(100%)	2(50%)	0.6
Gray scale	7(50%)	1(100%)	2(50%)	0.6
Probabilities عتمات موضعه مركزية	10(71.4%) 6(42.9%)	1(100%) 1(100%)	3(75%) 1(25%)	0.8 0.3

عتمات موضعه جانب مركزية عتمات بين 20-30	4(28.6%) 6(42.9%)	0(0%) 1(100%)	3(75%) 1(25%)	0.1 0.3
نقص حساسية موضع	10(71.4%)	1(100%)	4(100%)	0.4
MD	4.25±2.9	4.20±0	5.50±4.3	0.8
SLV	2.95±1.2	3.10±0	3.87±2.1	0.5

المناقشة:

أثبتت دراستنا قدرة فحص الساحة البصرية المحوسب على كشف وجود تبدلات ناتجة عن استخدام هيدروكسي كلوروكين حتى عند غياب الأعراض السريرية والتغيرات في تنظير قعر العين. حيث ظهرت هذه التبدلات على شكل انخفاض الحساسية عند 57.9%من عينة البحث، وأكد ذلك قيمة MDالتي تراوحت بين 12.8-0.6ب بمتوسط 4.73±3.3، وظهور عتمات لم تكن واضحة على grayscaleحيث كانت بنسبة 44.7% بينما ظهرت على probabilities بشكل أوضح وأكثر دقة حيث كانت نسبتها 71.1%، وكانت هذه العتمات على شكل عتمة جانب مركزية بين 6-20 درجة 47.4%، مركزية 34.2%، وبين 20-30درجة 34.2%. اتفقت هذه النتائج مع دراسة كيم[10] حيث ظهرت لديهم ثلاث أنماط من عيوب الساحة :جانب مركزية (أبعد من 7درجات عن النقرة) عند معظم المرضى9/13، مركزية(ممتدة بين 6-2 درجات عن النقرة) ظهرت عند 2/13 من المرضى ، مختلطة2/13 وذلك على فحص 2-10.

كما اتفقت مع دراسة أندريا[11] حيث أظهرت دراستهم ارتفاع قيمة MD بعد 18شهر من العلاج بالهيدروكسي كلوروكين وانخفاض في الحساسية وظهور عتمات جانب مركزية. كما أشار أندرسون [12]وزملائه لأن معظم النتائج في دراستهم أظهرت عيوب مركزية في الساحة البصرية ولم يرتبط وجود عتمة مركزية أو جانب مركزية مع وجود أو غياب تغيرات في قعر العين ، كما أن هذه العيوب كانت أوضح على pattern deviationالذي يقابل في دراستنا probabilities. وارتبط لديهم اعتلال الشبكية بالهيدروكسي كلوروكين مع وجود نقطة عاتمة مركزية واحدة ثنائية الجانب على probabilities وكانت p<1%.

في دراسة ميكلدز وزملائه[13] ظهرت 4أنماط من نتائج فحص الساحة البصرية ل 15مريض لديها اعتلال شبكية بالهيدروكسي كلوروكين : عتمة مركزية معزولة (10مرضى) ،انخفاض معمم في الحساسة مع عتمة مركزية (عند 3) ،عتمة محيطية علوية مع عتمة مركزية عند مريضة وعتمة جانب مركزية عند واحدة أيضاً.

كما وجدت دراستنا وجود علاقة هامة إحصائياً بين مدة العلاج بالهيدروكسي كلوروكين وهذه التبدلات حيث كانت p-value<0.05 توافقت هذه النتيجة مع نتائج كيم وزملائه حيث كانت P=0.001.

أكد ميكلدز وزملائه أن مدة العلاج التي تزيد عن 5سنوات ترافقت مع خطر أكبر لاعتلال الشبكية بالهيدروكسي كلوروكين.

لم نجد علاقة هامة إحصائياً مع الجرعة اليومية وقد يفسر ذلك بصغر مجال الجرعات المستعملة والتي تعد أصغر من الجرعة السمية مع غياب عوامل الخطر الأخرى. واتفق ذلك مع نتائج أندريا التي لم تجد علاقة بين الجرعة والمشعرات الكلية.

بينا اختلفت مع دراسة كيم و زملائه التي وجدت علاقة هامة بين الجرعة وخاصة التي تزيد عن 7.2ملغ /كغ وحدوث اعتلال الشبكية حيث P=0.019 وتراوحت الجرعة في عينة دراستهم 9.1-4.9ملغ /كغ .

واختلف ذلك مع ميكلدز وزملائه الذين أشاروا لدور الجرعة اليومية في حدوث اعتلال الشبكية حيث ظهر عند 9مرضى من بين 10مرضى كانت جرعتهم اليومية أكبر من 6.5ملغ /كغ .

بينما كانت الجرعة في دراستنا أقل من 5,6ملغ /كغ.

أظهر منحني كابلان ماير المخاطر التراكمية لثلاث مجموعات مختلفة من الجرعات لكل كيلوغرام، كان لدى المرضى الذين يزيد متوسط استخدامهم اليومي عن 5 ملغ / كج تقريبًا 10 ٪ خطر تسمم الشبكية خلال 10سنوات من العلاج وتقريبا 40٪ خطر بعد 20 عاماً. أما المرضى الذين يستخدمون جرعة وسيطة من 4إلى 5 ملغ / كغ كان خطر تسمم الشبكية 2 ٪ في غضون السنوات العشر الأولى من الاستخدام ولكن ما يقرب من 20٪ خطر بعد 20سنة[14].

هناك تقريران لمريضين تلقوا 800-100ملغ/ اليوم والتي تعادل 20ملغ /كغ ظهرت لديهم علامات الاعتلال الشبكي خلال 2-1سنة [15,16].

يمكن اعتبار فحص الساحة البصرية بحسب نتائجنا وسيلة هامة ومفيدة في كشف التبدلات الناتجة عن استخدام هيدروكسي كلوروكين والتي قد تلعب دوراً في الحفاظ على القدرة البصرية من خلال تعديل بروتوكول العلاج. ولكن لايمكن تأكيد هذه النتائج إلا بدراسة عدد أكبر من المرضى والمتابعة لمدة أطول.

الاستنتاجات والتوصيات:

لفحص الساحة البصرية دور بالغ الأهمية في كشف ومتابعة تأثير الهيدروكسي كلوروكين على الشبكية والفهم الصحيح له يساعد في الكشف المبكر واللاعرضي لاعتلال الشبكية حيث تظهر على شكل عتمات غالباً ماتكون جانب مركزية وكانت أكثر وضوحاً على probabilitiesإضافة لارتفاع قيم **MD,SLV**.

التوصيات:

- إجراء فحص دوري لجميع المرضى المعالجين بالهيدروكسي كلوروكين وضرورة إجراء فحص الساحة البصرية المحوسب ومراقبة جميع التبدلات ومشاركتها مع طبيب الأمراض الداخلية.
- القيام بدراسة جديدة تقارن بين البرنامج Gو البرنامج M في فحص التبدلات الحاصلة على نتائج الساحة البصرية عند مرضى من الجمهورية العربية السورية.
- القيام بدراسة مقارنة بين فعالية كل من فحص الساحة البصرية المحوسب وOCTفي الكشف المبكر عن اعتلال الشبكية بالهيدروكسي كلوروكين.
- القيام بالمزيد من الدراسات مع أخذ حجم عينة أكبر والمتابعة لمدة أطول.

Reference

1. Marmor M, Kellner U and Lai T. *Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy*. the American Academy of Ophthalmology. 2016;123(6):1386-94

2. Liu J, Cao R, Xu M, et al. *Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro*. Cell Discov. 2020;6:16

3.Michaelides M, Stover NB, Francis PJ, Weleber RG. *Retinal toxicity associated with hydroxychloroquine and chloroquine: risk factors, screening, and progression despite cessation of therapy*. Arch Ophthalmol 2011;129:30-9.

4. Mititelu M, Wong BJ, Brenner M, Bryar PJ, Jampol LM, Fawzi AA. *Progression of hydroxychloroquine toxic effects after drug therapycessation: new evidence from multimodal imaging*. JAMAOphthalmol 2013;131:1187-97.

5. Easterbrook M. *Ocular effects and safety of antimalarial agents*. Am J Med. 1988 Oct 14;85(4A):23-9

6. Racette L, Fischer M, Bebie H, HalloG,Johnson C.A, Matsumoto C. Visual Field Digest: A guid to Perimetry and the Octopus perimeter.6thed, Haag StreitAG,Köniz, Switzerland, 2016, 289.

7. John F S. Kanski‘s Clinical Ophthamology A systematic Approach. 9th ed. Elsevier Limited. United Kingdom.2020. 916.

8. AK Gupta, Reena M Choudhry, Charu Tandon, *Step by Step Visual Field Examination*, First Edition 2007, New Delhi,India.

9. Walsh T.J, Parrish R.K, Cantor L.B, Skuta G.L. Visual Field: Examination and Interpretation.3rd ed. Oxford. American Academy Of Ophthalmology.2011.311.

10. Ji-Won Kim, Yoon Young Kim, Hwajeong Lee, Sung-Hoon Park, Seong-Kyu Kim and Jung-Yoon Choe, *Risk of Retinal Toxicity in Longterm Users of Hydroxychloroquine*. The Journal of Rheumatology November 2017, 44 (11) 1674-1679; DOI: https://doi.org/10.3899/jrheum.170158.

11. *D’Andrea, D. et al. “VALUE OF OCTOPUS AUTOMATED PERIMETRY IN PATIENTS ON HYDROXYCHLOROQUINE TREATMENT.” (1999),Italy.*

12. Anderson C, Blaha GR, Marx JL. *Humphrey visual field findings in hydroxychloroquine toxicity*. Eye (Lond). 2011 Dec;25(12):1535-45. doi: 10.1038/eye.2011.245. Epub 2011 Nov 18. PMID: 22094300; PMCID:PMC3234480.

13. Michaelides M, Stover NB, Francis PJ, Weleber RG. *Retinal Toxicity Associated With Hydroxychloroquine and Chloroquine: Risk Factors, Screening, and Progression Despite Cessation of Therapy. Arch Ophthalmol.*2011;129(1):3039.doi:10.1001/archophthalmol.2010.321

14. Ronald B. Melles, MD; Michael F. Marmor,MD, *The Risk of Toxic Retinopathy in Patients on Long-term Hydroxychloroquine Therapy*, JAMA Ophthalmol. 2014;132(12):1453-146.

15. Lyons JS, Severns ML. *Detection of early hydroxychloroquine retinal toxicity enhanced by ring ratio analysis of multifocalelectroretinography*. Am J Ophthalmol 2007;143:801–9.

16. Kellner U, Renner AB, Tillack H. *Fundus autofluorescence and mfERG for early detection of retinal alterations in patients using chloroquine/hydroxychloroquine*. Invest Ophthalmol VisSci 2006;47:3561–8.