The Effect of long-term Hydroxychloroquine use on corneal endothelium and thickness (Thesis prepared to get master's degree in ophthalmology)

Dr. Yusuf Suleiman*
Dr. Kaser Aldow**
Reem Yousef Ahmad***

(Received 6 / 6 / 2022. Accepted 5 / 7 / 2022)

□ ABSTRACT □

Objective: To study the relationship between long-term Hydroxychloroquine use and the changes in corneal endothelial cells and corneal thickness.
Methods: In this study, 48 eyes of 24 healthy persons and 48 eyes of patients with systemic diseases who used Hydroxychloroquine since a year at least, attending the ophthalmological clinic at Tishreen University Hospital were studied between the years 2021-2022, all participants underwent a complete ophthalmological examination including corneal endothelial cell counts by non contact specular microscopy , where the average of three successive measurements of endothelial cell density (ECD), and hexogram (EX%), coefficient of variation (CV) , central corneal thickness(CCT)were taken.
Results: The values of endothelial cell density (ECD) ($P < 0.05$) decreased and central corneal thickness ($P < 0.05$) increased statistically significantly, while the value of the covariance (CV) and hexogram(HEX) did not have a statistically significant effect ($P > 0.05$) from the controls.
Conclusion: Patients using long-term HCQ demonstrated lower ECD and higher CCT than the control group.However, the CV and the HEX values were not significantly different from the controls.

Keywords: corneal endothelial cells, central corneal thickness, Hydroxychloroquine.

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

تأثير الاستخدام طويل الأمد للهيدروكسي كلوروكين على بطانة القرنية وثخانتها

د. يوسف سليمان*

د.كاسر الدو**

ريم يوسف احمد***

(تاريخ الإيداع 6 / 6 / 2022. قُبِل للنشر في 5 / 7 / 2022)

□ ملخّص □

الهدف: دراسة علاقة الاستخدام المديد للهيدروكسي كلوروكين بتغيرات خلايا بطانة القرنية و ثخانتها.

الطرائق: تمت في هذه الدراسة دراسة 48 عين ل 24 شخص سليم و 48عين لـ24 مريض أمراض جهازية يتناولون الهيدروكسي كلوروكين منذ سنة على الأقل من مراجعي العيادة العينية في مستشفى تشرين الجامعي بين عامي 2021 – 2022.

خضع كل المشاركين لفحص عيني كامل متضمنًا تعداد خلايا بطانة القرنية بواسطة المجهر البراق غير التماسي ، حيث تم أخذ متوسط ثلاثة قياسات متتالية لكثافة الخلايا البطانية (ECD)، ونسبة الخلايا السداسية (EX%)، ومعامل التغاير (CV)، وثخانة القرنية المركزية(CCT).

النتائج: تناقصت قيم كثافة الخلايا البطانية (ECD) بشكل هام إحصائيا (P=0.02) ، وازدادت ثخانة القرنية المركزية(CCT) (P=0.01)، في المقابل لم نلاحظ وجود فرق هام إحصائيا بقيمة كل من معامل التغير CV(P=0.6) ونسبة الخلايا السداسية الأضلاع HEX (P=0.7) وذلك مقارنة بمجموعة الشاهد.

الخلاصة:المرضى الذين يستخدمون الهيدروكسي كلوروكين لمدة طويلة يظهرون نقص في كثافة خلايا بطانة القرنية وزيادة في ثخانتها المركزية مقارنة بمجموعة الشاهد. بينما لم نجد فرق هام إحصائيا في كل من معامل التغير ونسبة الخلايا السداسية مقارنة بالشاهد.

الكلمات المفتاحية: خلايا بطانة القرنية ، ثخانة القرنية المركزية، دواء الهيدروكسي كلوروكين.

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

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

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

مقدمة:

تتطلب الأمراض المزمنة علاج طويل ومنتظم واستخدام لأدوية مدى الحياة[1]. إن الأدوية المستخدمة عادة في علاج الأمراض المزمنة تكون أساسية ومثبتة الفعالية في العلاج. لهذه الأدوية آثار جانبية جهازية أو موضعية إلى جانب فوائدها، من الممكن أن تكون هذه التأثيرات معتمدة على الجرعة وعكوسة أو العكس من ذلك.

يستخدم الهيدروكسي كلوروكين على نطاق واسع لعلاج العديد من الأمراض الجهازية مثل الذئبة الحمامية الجهازية، التهاب المفاصل الرثياني، والحالات الالتهابية والجلدية ذات الصلة[2]. يتم الان النظر في التطبيقات الجديدة للدواء في علاج مرض السكري، أمراض القلب والعلاج المساعد للسرطان لذلك كان من المهم لاطباء العينية وغيرهم فهم عوامل الانتشار وعوامل الخطر لاستخدامه.

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

تلعب القرنية الدور الرئيسي في القوة الكاسرة للعين، بالإضافة الى امتلاكها العديد من الخصائص الفيزيولوجية المتفرِّدة فإن شفافيتها تأتي من اشتراك العديد من العوامل لعلَّ من أهمها الدور الحيوي الذي تؤديه خلايا بطانة القرنية، والتي هي عبارة عن طبقة واحدة غير متجددة من الخلايا تغطي الوجه الداخلي للقرنية وتعمل على ضخ السوائل باتجاه معاكس لتحافظ على شفافيتها [3].

في الوقت الذي أجريت فيه العديد من الدراسات لتحري سمية الهيدروكسي كلوروكين على الشبكية ، أغفلت أغلب الدراسات التي أُجريت لتحري العوامل المؤثرة على بطانة القرنية الهيدروكسي كلوروكين كأحد العوامل المؤثرة المحتملة، لذلك كان من المهم الحصول على بيانات معيارية مستمدة من السكان المحليين لتحري التأثير المحتمل للاستخدام الطويل للدواء على خلايا بطانة القرنية، ومن هنا جاءت فكرة هذا البحث.

أهمية البحث:

انطلاقًا من الدور الحيوي الهام الذي تلعبه خلايا البطانة في الحفاظ على شفافية القرنية ونظرًا لعدم قابليَّتها للانقسام والتجدد ولشيوع استخدام الهيدروكسي كلوروكين في علاج الكثير من الأمراض الروماتيزمية كان من الأهمية بمكان تحري وجود تأثير للاستخدام المديد لهذا الدواء على هذه الخلايا.

أهداف البحث:

الهدف الرئيسي:

دراسة تعداد خلايا بطانة القرنية عند مرضى الاستخدام المديد للهيدروكسي كلوروكين.

الهدف الثانوي:

تقييم ثخانة القرنية المركزية عند هؤلاء المرضى.

المرضى وطرائق البحث:

تم في هذه الدراسة دراسة 24 شخصًا (48 عين) من مراجعي العيادة العينية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة من آذار 2021 وحتى شباط 2022، والذين حققوا معايير الإدخال في الدراسة.

معايير الإدخال في البحث:

مرضى أمراض مفصلية يستخدمون الهيدروكسي كلوروكين منذ سنة على الأقل.

معايير الاستبعاد من البحث:

1-استخدام العدسات اللاصقة 2-معالجةسابقةبالليزر ،- سوابق جراحةعينية 4- استخدام خافضات ضغط العين أو وجود زرق 5- سوابق التهاب عنبة،6-التدخين 7- درجات أسواء الانكسار(كروية أكثر من+2أو-2 و اسطواني أكثر من 1) 8-سوابق رضوض قرنية 9- أي أمراض عينية أو جهازية أخرى مرافقة أو استخدام أدوية أخرى 10- متلازمةجوغرن.

خضع كل المشاركين لفحص عيني كامل متضمنًا:

قصة سريرية مفصلة، تحديد القدرة البصرية غير المصححة وإجراء أفضل تصحيح بالنظارات باستخدام لوحة سنيلين، قياس أسواء الانكسار ، قياس ضغط العين، فحص بالمصباح الشقي للأقسام الأمامية وكذلك الأقسام الخلفية بعد توسيع الحدقة، إجراء تعداد خلايا بطانة القرنية: أخذ ثلاثة قياسات متتالية للجزء المركزي من بطانة القرنية.

تم استخدام جهاز التعداد PERSEUS المنتج من قبل شركة CSO الإيطالية (Costruzione Strumenti Oflalamici, Italy,

الدراسة الإحصائية:

تصميم الدراسة : Case- Control Study

1- إحصاء وصفي Description Statistical

مقاييس النزعة المركزية ومقاييس التشتت للمتغيرات الكمية .

التكرارات والنسب المئوية للمتغيرات النوعية .

2- إحصاء استدلالي Inferential Statistical بالاعتماد على قوانين الإحصاء

اختبار Independent T student لمقارنة فروقات المتوسطات بين المجموعتين المستقلتين .

اختبار One Way ANOVA لمقارنة فروقات المتوسطات بين أكثر من مجموعتين مستقلتين .

معامل الارتباط Pearson Correlation لدراسة الارتباط بين المتغيرات الكمية.

تعتبر النتائج هامة احصائياً مع p-value < 5%

اعتماد البرنامج IBM SPSS statistics(Version20) لحساب المعاملات الاحصائية وتحليل النتائج.

النتائج:

شملت عينة البحث 24 مريضاً (48عين) من مرضى الأمراض المفصلية واللذين يستخدمون الهيدروكسي كلوروكين منذ سنة على الأقل من مراجعي العيادة العينية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2021- 2022 والمحققين معايير الاشتمال في البحث .

تراوحت أعمار مرضى عينة البحث بين 31 إلى 67سنة وبلغ المتوسط 10.2±48.72سنة.

تراوحت مدة الإصابة وكذلك مدة الاستخدام للدواء بين 1 إلى 6سنة وبلغ المتوسط 1.4±2.35سنة.

جدول (1) فروقات التوزع الديموغرافية في عينة 48مريضاً لدى المرضى
مراجعي قسم أمراض العين في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة 2022-2021 .

عينة البحث	الحالات	الشواهد	P-Value
الجنس الذكور الإناث	2(8.3%) 22(91.7%)	2(8.3%) 22(91.7%)	1
العمر (سنة)	48.70±10.4	47.75±10.3	0.9

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بالمتغيرات الديموغرافية مع ملاحظة أن 91.7% من عينة البحث سواء في الحالات أو الشواهد كانت من الإناث مع Sex Ratio(F:M)=11:1.

جدول (2) توزع عينة 48مريضاً حسب الأمراض الجهازية من المرضى المراجعين
العيادة العينية العامة في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة 2022-2021.

عينة البحث	العدد	النسبة
التهاب مفاصل رثياني	12	50%
ذئبة حمامية جهازية	11	45.8%
متلازمة أضداد الفوسفوليبيد	1	4.2%
المجموع	24	100%

نلاحظ من الجدول السابق أن 50% من عينة البحث المدروسة كان لديها التهاب مفاصل رثياني تلاها 45.8% ذئبة حمامية وكانت هناك حالة واحدة فقط بنسبة4.2% متلازمة أضداد الفوسفوليبيد .

4.1 تأثير الهيدروكسي كلوروكين على تعداد خلايا بطانة القرنية:

جدول (3) القيم المتوسطة لتغيرات عدد الخلايا البطانية ECD عند المرضى المراجعين
العيادة العينية العامة في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة 2022-2021.

عينة البحث	N	Min-Max	Mean±SD	P-Value
الحالات	**48**	**2420-2786**	**2623.54±125.1**	**0.02**
الشواهد	**48**	**2450-2890**	**2701.37±99.3**	

نلاحظ من الجدول السابق أن تعداد الخلايا البطانية ECD كانت أخفض بشكل قليل في مجموعة الحالات مقارنة مع مجموعة الشاهد وبوجود فروقات دالة احصائياً .

4.2 تأثير الهيدروكسي كلوروكين على ثخانة القرنية المركزية:

جدول (4) القيم المتوسطة لتغيرات ثخانة القرنية المركزية CCT المرضى المراجعين العيادة العينية العامة في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة 2022-2021.

عينة البحث	N	Min-Max	Mean±SD	P-Value
الحالات	48	520-600	572.37±20.9	0.01
الشواهد	48	525-589	559.37±15.7	

نلاحظ من الجدول السابق أن ثخانة القرنية المركزية CCT كانت أعلى في مجموعة الحالات مقارنة مع مجموعة الشاهد وبوجود فروقات دالة احصائياً .

4.3 تأثيرات الهيدروكسي كلوروكين على معامل تغاير الخلايا:

جدول (5) القيم المتوسطة لمعامل التغاير CV المرضى المراجعين العيادة العينية العامة في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة 2022-2021.

عينة البحث	N	Min-Max	Mean±SD	P-Value
الحالات	48	30-37	34.33±1.6	0.6
الشواهد	48	30-36	34.12±1.5	

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بمعامل التغاير CV.

4.4 تأثير الهيدروكسي كلوروكين على نسبة الخلايا السداسية الأضلاع:

جدول (6) القيم المتوسطة لنسبة الخلايا سداسية الأضلاع EXالمرضى المراجعين العيادة العينية العامة في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة 2022-2021.

عينة البحث	**N**	**Min-Max**	**Mean±SD**	**P-Value**
الحالات	**48**	**43-59**	**49.79±3.6**	**0.7**
الشواهد	**48**	**44-55**	**49.45±2.8**	

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بالقيم المتوسطة لنسبة الخلايا سداسية الأضلاع EX .

4.5 الفروقات بالمتغيرات القرنية تبعا للمرض الجهازي الموجود:

جدول (7) القيم المتوسطة لكل من ECD,CV,EX,CCT وتبعاً لوجود المرض لدى المراجعين العيادة العينية العامة في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة 2022-2021.

عينة البحث	ECD	CV	EX	CCT
التهاب مفاصل رثياني	2679.66±112.6	34.33±2.05	50.91±3.1	565.5±16.1
ذئبة حمامية جهازية	2570.09±119.7	34.54±0.9	49±3.8	577.36±23.6
متلازمة أضداد الفوسفوليبيد	2538	32	45	600
P-Value	0.08	0.3	0.1	0.1

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بكافة القياسات العينية وتبعاً للمرض الجهازي الموجود مع p-value>0.05 .

4.6 تأثير مدة استخدام الهيدروكسي كلوروكين على المتغيرات القرنية:

جدول (10) العلاقة بين مدة الاستخدام للهيدروكسي كلوروكين والقياسات العينية المأخوذة .

القياسات العينية	Pearson Correlation	P-Value
ECD	-0.26	0.04
CV	-0.05	0.8
EX	-0.1	0.6
CCT	0.5	0.009

نلاحظ وجود علاقة ارتباط عكسية ذات دلالة إحصائية ما بين مدة الاستخدام وتعداد الخلايا البطانية والتي كانت بانخفاض مع تزايد مدة الاستخدام للهيدروكسي كلوروكين وعلاقة ارتباط إيجابية مع ثخانة القرنية المركزية والتي كانت بتزايد مع طول مدة الاستخدام .

5. المناقشة:

تمت في هذه الدراسة دراسة 48 عين ل 24 شخص معالج بالهيدروكسي كلوروكين لمدة سنة على الأقل لتحري وجود علاقة بين الاستخدام المديد للهيدروكسي كلوروكين والتغيرات الحاصلة في بطانة القرنية وذلك من خلال دراسة متوسط قيم كل من كثافة خلايا بطانة القرنية ECD ونسبة الخلايا سداسية الأضلاع EX% ومعامل التغير CV وثخانة القرنية المركزية CCT.

بمقارنة مجموعة المرضى مع مجموعة الشاهد، وجدت دراستنا أن متوسط كثافة خلايا بطانة القرنية ينقص بشكل هام إحصائيا(P=0.02)، مع ازدياد في ثخانة القرنية المركزية(P=0.01)، دون وجود تغير هام إحصائيا في معامل التغير ونسبة الخلايا سداسية الأضلاع.

عند مقارنة مجموعة المرضى فيما بينهم لم نجد في دراستنا فروقات ذات دلالة إحصائية هامة فيما يتعلق بكافة القياسات العينية المأخوذة تبعا للمرض المفصلي الموجود، حيث كانت (P-Value) ل ECD(0.08) و CV (0.3) و EX(0.1) و CCT (0.1).

لاحظنا من خلال هذه الدراسة وجود علاقة ارتباط عكسية ذات دلالة إحصائية هامة بين مدة استخدام الدواء وكل من كثافة الخلايا البطانية (r=-0.26) وثخانة القرنية المركزية (r=0.5) حيث كانت P-Value ل ECD(0.04) و CCT (0.009) على التتالي.

لا تزال الآلية الدقيقة لتأثير الهيدروكسي كلوروكين على بطانة القرنية غير محددة بدقة. إحدى الفرضيات هي ارتباط الهيدروكسي كلوروكين مع الخلايا الصباغية الظهارية للقزحية، ويعتقد حدوث نفوذ للهيدروكسي كلوروكين إلى البيت الأمامي بعد الإعطاء الجهازي له عبر حدوث تحطم في الحاجز الدموي المائي والذي من الممكن أن يكون مسؤول عن التغيرات القرنية عبر التأثير المباشر للدواء على خلايا البطانة

(Oğurel et al.2019) و(çaglayan et la.2020).

من الممكن تفسير زيادة ثخانة القرنية المركزية عند المرضى الذين يتناولون الدواء بحدوث تغيرات تشمل طبقات القرنية الأخرى، حيث أظهرت دراسات أجريت بالمجهر الحيوي وجود بقايا أو ترسبات من الكلوروكين في الظهارة واللحمة الأمامية[4].

يمكن أن يعزى وجود علاقة ارتباط سلبية بين مدة استخدام الدواء وتعداد الخلايا البطانية للوجود المزمن للدواء في البيت الأمامي وبالتالي استمرار التأثيرات السمية على خلايا البطانة[5] أو للنقصان الطبيعي في تعداد الخلايا البطانية مع التقدم بالعمر[6]، وكذلك بالنسبة لعلاقة الارتباط الإيجابية مع الثخانة المركزية حيث يمكن تفسيرها بزيادة الترسبات القرنية كلما طالت مدة استخدام الدواء.

من الممكن تفسير عدم اختلاف قيم كل من CV و EX بين مجموعتي البحث أن الانخفاض بتعداد الخلايا البطانية عند المرضى الذين يتناولون الهيدروكسي كلوروكين كان صغيراً و ضمن الحد الذي يمكن معه للخلايا البطانية المتبقية أن تعاوضه بالهجرة الخلوية دون حدوث تغير في شكل هذه الخلايا[5].

توافقت نتائج دراستنا مع بعض الدراسات واختلفت مع أخرى. توافقت دراستنا مع دراسة (Oğurel et la) من ناحية وجود نقص في كثافة الخلايا البطانية وازدياد في الثخانة المركزية مع عدم وجود فرق ذو دلالة إحصائية هامة بقيم(CV, EX)، بينما اختلفت معها من ناحية وجود علاقة بين مدة استخدام الدواء والمتغيرات القرنية، حيث لم تجد هذه الدراسة علاقة للمدة مع كل من نقصان ECD وزيادة CCT. من الممكن أن يكون هذا الاختلاف ناجم عن اختلاف عدد العيون حيث درسنا 24 مريض(48عين) بينما في الدراسة كان هناك 62 مريض أو لاختلاف الجهاز المستخدم حيث تم استخدام جهاز

noncontact specular microscope(NonconRobo SP8000 Konan Medical).

جاءت نتائج دراستنا موافقة لنتائج دراسة (çağlayan et la) من حيث التغيرات في كل من تعداد خلايا البطانة والثخانة المركزية كما توافقنا بعدم حدوث تغيرات بقيم كل من معامل التغير ونسبة الخلايا السداسية. لم يتم في هذه الدراسة تحري وجود علاقة بين مدة استخدام الدواء والمتغيرات القرنية بينما قاموا بتحري هذه العلاقة بين الجرعة التراكمية للدواء وكل من ECD, CCT حيث اثبتت عدم وجود علاقة ارتباط بينهما.

توافقت نتائج دراستنا مع دراسة (Vural et la) من ناحية عدم وجود فرق هام إحصائيا بقيم CV وEX بين مجموعتي الدراسة، ولكن اختلفت معها بالتغيرات بقيم CCTو ECD حيث بينت هذه الدراسة عدم وجود تغير بهذه القيم عند مجموعة المرضى الذين يتناولون الدواء، كما اختلفت دراستنا معها بجانب آخر حيث أظهرت هذه الدراسة وجود علاقة ارتباط سلبية بين مدة استخدام الدواء و EX. من الممكن تفسير هذه الفروقات باختلاف مجموعة المقارنة حيث كانت في دراستنا أشخاص أصحاء بينما في هذه الدراسة كانت مرضى ذئبة حمامية جهازية مشخصين حديثا ولم يتناولوا أدوية بعد، أو لاختلاف الجهاز المستخدم حيث استخدمت
A noncontact microscope(SP 3000 P,Topcon corporation,Japan).
من محدوديات هذه الدراسة عدم وجود عينة شاهد من مرضى أمراض مفصلية لايتناولون دواء الهيدروكسي كلوروكين لمقارنتهم مع مجموعة المرضى الذين يتناولونه.

6.الخلاصة:

وجدنا تغيرات هامة إحصائيًا في خلايا بطانة القرنية مع ازدياد مدة استخدام الهيدروكسي كلوروكين من ناحية تعداد الخلايا والثخانة المركزية، بينما لم نجد تبدلات هامة في كل من معامل التغير ونسبة الخلايا السداسية.

7. التوصيات والمقترحات:

- يوصى بدراسة تغيرات خلايا بطانة القرنية في الجزء المحيطي منها.
- نقترح مقارنة هذه النتائج مع عينة شاهد مرضى أمراض مفصلية لا يستخدمون الدواء.
- نقترح دراسة هذه التغيرات في القرنية مع عينة مرضى أكبر.

Reference

1. Wagner EH, Austin BT, Von Korff M. *Organizing care for patients with chronic illness*.Milbank Q, 74(4), 1996,511-544.
2.Marmer,M.F;Kellner,U;Lai,T.Y.Y;Melles,R.B;Mieler,W.F,*Recommendations on screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy*.Ophthalmplogy,Vol123 N(6), 2016,1386-94.
3. Qazi, Y.; Wong, G.; Monson, B.; Stringham, J.; Ambati, B. K. *Corneal transparency: genesis, maintenance and dysfunction*. Brain Res Bull USA, Vol 81 N (2-3), 2010, 198–210.
4.osso A, Rungger-Brandle E. *In vivo confocal microscopy in hydroxychloroquine induced keratopathy*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol ,Vol 245 N(2), 2007, 318–320.
5.Oğurel,T;Özer,M.A; Akbulut,Y; GöKçina,N.B;Onaran,Z&Urden,K. *Corneal Thickness and Endothelial Changes in Long-term HydroxyChloroquine use*.Cutaneous and Ocular Toxicology Turkey, VOL38 N(3), 2019,286-289.
6. Snell, R. *Clinical Anatomy of the Eye*. Blackwell Publication, USA, 1989, PP: 82-111.