Chloroquine retinopathy : a case report

Apinya Luxruji MD,

Panitan Pemayodhin MD.

ABSTRACT:

APINYA L, PANITAN P. CHLOROQUINE RETINOPATHY : A CASE REPORT. THAI J DERMATOL 2008; 24: 119-125.

DIVISION OF OPHTHALMOLOGY, CHACHOENGSAO HOSPITAL, THAILAND

Retinopathy is the most serious side-effect of oral chloroquine treatment. The incidence of 1-28% has been reported. To date, there is no effective treatment for this condition. Awareness, early detection and cessation of the medication promptly at the beginning of this condition could save the patient's sight. This paper reports a case of 45 year-old woman who developed chloroquine retinopathy after taking the drug in daily recommended dose to treat mixed connective tissue diseases for 1 year and 4 months.

Key words: chloroquine retinopathy, chloroquine toxicity, drug-induced maculopathy, drug-induced retinopathy

บทคัดย่อ :

อภิญญา ลักษณ์รุจิ ปณิธาน เปมะโยธิน การเกิดพิษต่อจอประสาทตาจากยาคลอโรควิน: รายงานผู้ป่วย วารสารโรคผิวหนัง 2551; 24: 119-125.

แผนกจักษุ โรงพยาบาลเมืองฉะเชิงเทรา

การเกิดพิษต่อจอประสาทตา เป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงที่สุดของยาคลอโรควินและไฮดรอกซีคลอโรควิน อุบัติการณ์ของภาวะนี้อยู่ที่ร้อยละ1 ถึงร้อยละ 28 ปัจจุบันยังมีไม่มีวิธีการรักษาที่ได้ผล ดังนั้นการตระหนักถึง การให้การวินิจฉัยรวมถึงการหยุดยาในระยะเริ่มแรกของการเกิดภาวะนี้มีจึงความสำคัญในการช่วยป้องกันการสูญเสียการมองเห็นให้กับผู้ป่วย

รายงานผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 45 ปี ที่มีอาการตามัวลงหลังจากการรับยาคลอโรควินในขนาดปกติ มาเป็นเวลา 1 ปี 4 เดือน เพื่อรักษาโรค mixed connective tissue diseases การตรวจจอประสาทตาพบลักษณะ bull's eye maculopathy ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของจอประสาทตาเสื่อมจากยาคลอโรควิน

คำสำคัญ : การเกิดพิษจากยาคลอโรควิน, จอประสาทตาเสื่อมจากยา

บทนำ

chloroquine และ hydroxychloroquine เป็นยาต้านเชื้อมาลาเรีย ซึ่งปัจจุบันถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายในการรักษาโรคกลุ่ม connective tissue diseases โดยเฉพาะ systemic lupus erythematosus (SLE) และ rheumatoid arthritis (RA) ในปี ค.ศ. 1959 มีการรายงานถึงภาวะเป็นพิษจากยา chloroquine ต่อจอประสาทตาเป็นครั้งแรก โดยรายงานถึงผู้ป่วยสามรายที่แจ้งว่ามีอาการตามัวบริเวณใกล้ตรงจุดกึ่งกลางของภาพที่มองเห็น (paracentral scotoma) ซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ยาต่อเนื่องกันเป็นเวลานาน และ เมื่อตรวจจอประสาทตาพบการซีดขาวลง (depigmentation) ของ retinal pigmented epithelium (RPE) ตรงรอบบริเวณจุดรับภาพ (macula) แต่ตัวจุดรับภาพเองกลับมีสีเข้มขึ้น โดยมีลักษณะเป็นวงคล้ายตาวัว (bull's eye maculopathy) ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของจอประสาทตาเสื่อมจากยานี้[1-3]

รายงานฉบับนี้ได้นำเสนอตัวอย่างผู้ป่วยที่เกิดภาวะเป็นพิษต่อจอประสาทตาจากการใช้ยา chloroquine เพื่อให้แพทย์ได้ตระหนักถึงและเห็นความสำคัญของการวินิจฉัยภาวะนี้ตั้งแต่ระยะเริ่มแรก ซึ่งจะช่วยป้องกันการสูญเสียการมองเห็นให้กับผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่มนี้

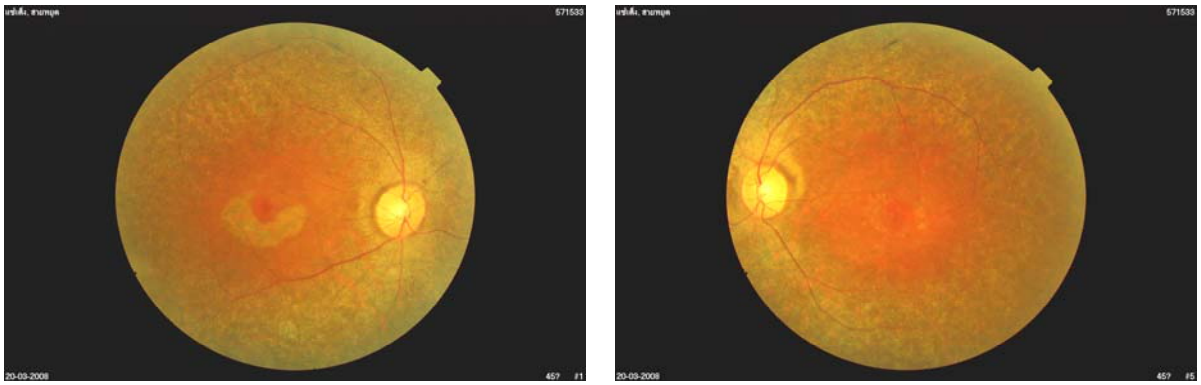
รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยวัย 45 ปี น้ำหนัก 54 กิโลกรัม ส่วนสูง 162 เซนติเมตร ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น mixed connective tissue disease (MCTD) มา 1 ปี 4 เดือน ถูกส่งตัวมาพบจักษุแพทย์เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการตามัวทั้งสองข้างมาเป็นเวลา 2 เดือน จากการซักประวัติพบว่าผู้ป่วยได้รับยา chloroquine ขนาด 250 mg. วันละ 1 เม็ด ตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยโรค และมีความดันโลหิตสูงร่วมด้วยซึ่งควบคุมให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ ด้วยการใช้ยา enalapril ขนาด 5 มิลลิกรัมวันละ 1 เม็ด ไม่มีประวัติส่วนตัวหรือคนในครอบครัวที่เป็นโรคจอประสาทตาเสื่อมมาก่อน

ผลการตรวจร่างกาย ระดับสายตา (visual acuity, VA) 20/30ในทั้งสองตา ซึ่งไม่ดีขึ้นด้วยการใช้แว่นตา ไม่พบความผิดปกติของการมองเห็นสี (color vision) จากการตรวจด้วยแผ่นทดสอบตาบอดสี Ishihara test ทั้ง 16 แผ่น ความดันตาอยู่ในเกณฑ์ปกติทั้งสองตา แต่เมื่อให้ดูแผ่นตรวจการมองเห็นส่วนกลาง (Amsler grid) ผู้ป่วยรายงานว่ามีการมัวลงของการมองเห็นบริเวณใกล้จุดกึ่งกลางภาพ (paracentral scotoma) ไม่พบความผิดปกติของตาจากการตรวจด้วยเครื่องตรวจ slit lamp biomicroscope ได้ขยายม่านตาแล้วตรวจดูจอประสาทตาด้วย indirect ophthalmoscope พบการซีดจางลงของ RPE รอบจุดรับภาพ (macula) ส่วนตรงกลางของจุดรับภาพมีสีเข้มขึ้น ซึ่งเป็นลักษณะของ bull's eye maculopathy และยังพบการซีดจางลงของ RPE ไปทั่วๆ จอประสาทตา รวมทั้งมีหลอดเลือดแดงที่ตีบแคบลง และมีลักษณะ bone spicule บนจอประสาทตา ซึ่ง

ทั้งหมดนี้แสดงถึงภาวะจอประสาทตาเสื่อมจากยา chloroquine ในระยะที่ 3 (ภาพที่ 1)

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่า ผลการตรวจเลือดทั่วไปอยู่ในเกณฑ์ปกติ การทำงานของตับและไตปกติทั้งหมด



ภาพที่ 1 แสดงจอประสาทตาขวาและซ้ายของผู้ป่วยหญิงรายนี้ จะเห็นตรงกลางจุดรับภาพมีสีเข้มขึ้นล้อมด้วย วงที่ซีดจางของ retinal pigmented epithelium (RPE) แล้วล้อมด้วยวงสีเข้มอีกชั้นหนึ่ง อันเป็นลักษณะของ bull's eye maculopahty นอกจากนี้จะเห็น การตีบแคบลงของหลอดเลือดแดงและเริ่มมี bone spicule (เห็นเป็นแท่งเล็กๆสีดำ) และมีการซีดจางลงของ RPE ทั่วๆไปเป็นบริเวณกว้าง ซึ่งแสดงถึงระยะที่ 3 ของchloroquine retinopathy

วิจารณ์

จากการศึกษารวบรวมรายงานพบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดจอประสาทตาเสื่อมจากยา chloroquine อยู่ที่ร้อยละ 1 ถึงร้อยละ 28[1] ซึ่งการเกิดจอประสาทตาเสื่อมนี้มีความสัมพันธ์กับปริมาณยาสะสมและระยะเวลาการใช้ยา[1-19] โดยมีโอกาสที่จะเกิดขึ้นเมื่อได้รับขนาดยาสะสมมากกว่า 100 กรัม หรือได้รับยาในขนาดที่เกินกว่า 3 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมในหนึ่งวัน (>3 mg/kg/d)[1-5] หรือในกรณีของ hydroxychloroquine ซึ่งเป็นพิษน้อยกว่า chloroquine จะเกิดพิษได้ถ้าได้รับยาในขนาดที่เกินกว่า 6.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมในหนึ่งวัน (>6.5 mg/kg/d)[6-8] และส่วนใหญ่จะได้รับยามานานกว่า 5 ปี แต่ก็มีบางงานวิจัยที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดพิษของยาต่อจอประสาทตากับปริมาณยาสะสมและระยะเวลาในการรับยาของผู้ป่วย[20,21] จอประสาทตาเสื่อมจากยา chloroquine แบ่งเป็น 3 ระยะ[9]

ระยะแรก จะพบการซีดจางลงเป็นจุดๆ บริเวณ fovea และรอบๆ fovea การสะท้อนแสงของ fovea ลดลง การตรวจลานสายตาพบว่าความไวบริเวณ fovea และรอบๆ fovea ลดลง ระยะนี้ผู้ป่วยยังมีการมองเห็นปกติ

ระยะที่สอง ตรงกลาง fovea มีสีเข้มขึ้น ส่วนบริเวณรอบๆ ซีดจางลงและมีวงสีเข้มมาล้อมบริเวณสีซีดอีกชั้นหนึ่ง เกิดเป็นลักษณะ bull's eye pattern การตรวจลานสายตาจะพบ การมองเห็นลดลงบริเวณใกล้ๆจุดกึ่งกลางภาพ (paracentral or pericentral scotoma)ระยะนี้การมองเห็นบริเวณตรงกลาง (central vision) จะลดลง

ระยะที่สาม จะเห็นการเปลี่ยนแปลงที่ fovea ชัดเจนขึ้น และบริเวณจอประสาทตารอบๆ จะมีลักษณะเป็นจุด

สีเข้มสลับกับสีซีดจางและมีลักษณะ bone spicule เกิดขึ้น มีการตีบแคบของหลอดเลือดแดง ขั้วประสาทตาซีดจางลง ซึ่งจะดูคล้ายกับ retinitis pigmentosa (RP) ระยะนี้การมองเห็นจะเสื่อมลงทั่วทั้งลานสายตา

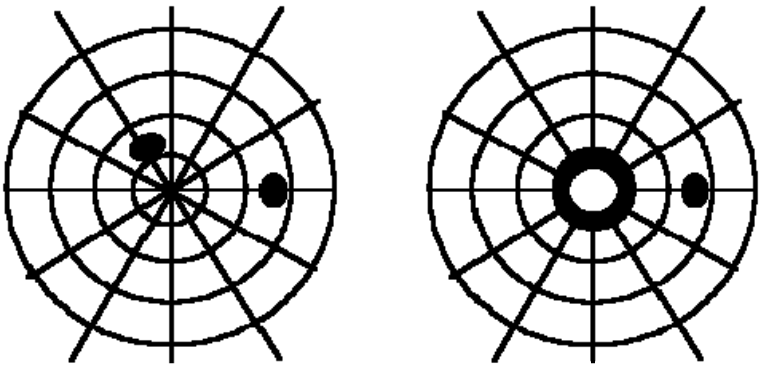
กลไกการเกิดพิษของยาต่อจอประสาทตายังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่จากการทดลองในห้องปฏิบัติการพบว่า chloroquine สามารถจับกับเม็ดสีเมลานินที่อยู่ในเซลล์ ซึ่งเซลล์นี้พบมากที่ retinal pigmented epithelium (RPE) และที่ม่านตา[10] นอกจากนี้ chloroquine ยังยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ diphosphoridine nucleotide-cytochrome C reductase[11] และ cholinesterase ในเม็ดเลือดแดงและในน้ำเหลือง[12] ซึ่งทั้งหมดนี้ทำให้กระบวนการเผาผลาญของ RPE ซึ่งเป็นตัวสนับสนุนการทำงานของเซลล์รับภาพ (photoreceptors) บนจอประสาทตาเสียไป

แต่งานวิจัยระยะหลังๆพบว่า ภาวะนี้เกิดจากความเป็นพิษของ chloroquine ที่ไปทำลายการสังเคราะห์โปรตีนของเซลล์รับภาพโดยตรง[13] โดยไม่ผ่าน RPE[14]

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดจอประสาทตาเสื่อมจากยา chloroquine ได้แก่[1,15]

- ผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยา chloroquine สะสมมากกว่า 100 กรัม หรือได้รับยาในขนาดที่เกินกว่า 3 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมในหนึ่งวัน (>3 mg/kg/d)
- hydroxychloroquine ซึ่งรับยาในขนาดที่เกินกว่า 6.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมในหนึ่งวัน (> 6.5 mg/kg/d)
- ผู้ป่วยที่ได้รับยามานานกว่า 5 ปี
- ผู้ป่วยที่มีภาวะบกพร่องของตับและไต
- ผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วน
- ผู้ป่วยที่มีโรคของจอประสาทตาอยู่ก่อนรับยา
- ผู้ป่วยสูงอายุ

อาการแสดงแรกสุดที่พบคือ การเห็นภาพมัวลงบริเวณใกล้กับจุดกึ่งกลางของภาพ (paracentral or pericentral scotoma, ภาพที่ 2)[1-5] ซึ่งตรวจพบด้วยเครื่องตรวจลานสายตาอัตโนมัติ (automated perimetry) ผู้ป่วยบางรายจะมาด้วยอาการมีปัญหาในการอ่านซึ่งไม่ดีขึ้นแม้ใช้แว่นตา อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ไม่มีอาการผิดปกติใดๆ ในระยะเริ่มแรก[2-4]



ภาพที่ 2 แสดงความผิดปกติในลานสายตา จุดสีดำทางขวาของทั้งสองภาพคือจุดบอด (blind spot) จุดดำบนภาพทางซ้ายคือ paracentral scotoma จุดดำบนภาพทางขวาคือ pericentral scotoma

มีรายงานถึงการกลับมาของการมองเห็น ถ้าตรวจพบความผิดปกติในระยะเริ่มแรก แล้วหยุดใช้ยาทันที แต่ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงบนจอประสาทตาจนกระทั่งเห็นเป็น bull's eye maculopathy แล้วส่วนใหญ่มักไม่พบการกลับมาของสายตา[16,17] และบางรายที่มีจอประสาทตาเสื่อมระยะท้ายๆ มีการมองเห็นที่เลวลงแม้หยุดใช้ยาไปแล้ว[17] ซึ่งสันนิษฐานว่าเป็นเพราะยังมียาที่สะสมเหลืออยู่ในร่างกาย เนื่องจากมีการตรวจพบร่องรอยของ chloroquine ในพลาสมา ปัสสาวะ และเม็ดเลือดแดงในผู้ป่วยกลุ่มนี้แม้จะหยุดใช้ยาไปถึง 5 ปี[1]

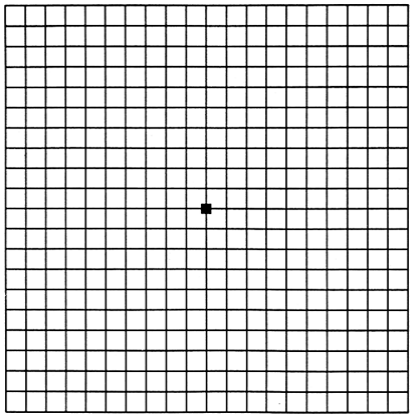
ปริมาณยาสะสมที่ทำให้เกิดจอประสาทตาเสื่อม มีความหลากหลาย แตกต่างกันไปในแต่ละรายงาน บางรายงานพบผู้ป่วยที่มีภาวะนี้แม้ได้ยา chloroquine ในขนาดที่น้อยกว่า 100 กรัม เช่นรายงานของ Ruther และคณะ[18] ที่รายงานถึงผู้ป่วยที่เกิดจอประสาทตาเสื่อมจากการใช้ยานี้ในขนาดเพียง 57 กรัมหรือ 2 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมในหนึ่งวัน (2 mg/kg/d)

ในปี ค.ศ.2000 สมาคมจักษุแพทย์แห่งอเมริกา ได้แนะนำความถี่ในการตรวจตาในผู้ป่วยที่ได้รับยา chloroquine โดยแบ่งตามอายุของผู้ป่วย (ตารางที่ 1)[15] แต่เนื่องจากมีความหลากหลายของปริมาณยาและระยะเวลาที่ทำให้เกิดภาวะจอประสาทตาเสื่อม[1,15,18] แต่ละรายงานจึงแนะนำระยะเวลาการตรวจตาที่ต่างกันไป และแนะนำให้ตรวจตาผู้ป่วยก่อนเริ่มการสั่งยาทุกครั้ง จากนั้นตรวจซ้ำทุก 1 ปี ส่วนในกลุ่มเสี่ยงแนะนำให้ตรวจทุก 6 เดือน[1] โดยแนะนำให้ทำการตรวจตาตามรายการต่อไปนี้[1,15]

- ตรวจระดับการมองเห็นชัด (uncorrected and best-corrected visual acuity)
- การตรวจด้วยเครื่องตรวจตา (slit lamp biomicroscopy)
- การขยายม่านตาเพื่อตรวจดูจอประสาทตาด้วยเครื่อง indirect ophthalmoscope
- การตรวจลานสายตาส่วนกลาง (central visual field) โดยใช้เครื่องตรวจลานสายตาอัตโนมัติ (automated Humphrey visual field) และให้ผู้ป่วยตรวจลานสายตาส่วนกลางด้วยตัวเองที่บ้านด้วยการใช้ Amsler grid (ภาพที่ 3)

ตารางที่ 1 แสดงความถี่ในการตรวจตาผู้ป่วยที่รับยา chloroquine ตามคำแนะนำของ สมาคมจักษุแพทย์แห่งอเมริกา

อายุผู้ป่วย(ปี)	ความถี่ในการตรวจตา
20-29	อย่างน้อยหนึ่งครั้งระหว่างการรับยา chloroquine
30-39	อย่างน้อยสองครั้งระหว่างการรับยา chloroquine
40-64	ทุก 2-4 ปี
≥65	ทุก 1-2 ปี



ภาพที่ 3 แสดงแบบย่อของแผ่นทดสอบลาน สายตาส่วนกลาง Amsler grid

ส่วนการตรวจอื่นซึ่งเป็นทางเลือกได้แก่[1,15]

-การตรวจความผิดปกติในการมองเห็นสี (color vision) ซึ่งสีเหลือง-ฟ้า (tritan axis) จะเป็นอันแรกที่ถูกกระทบ แผ่นทดสอบตาบอดสี Ishihara test ที่มีอยู่ทั่วไปตามโรงพยาบาลจึงไม่มีความไวพอที่จะตรวจพบภาวะนี้ เนื่องจาก Ishihara test เป็นการทดสอบตาบอดสีเขียว-แดง

- การฉีดสีเพื่อดูจอประสาทตา (fundus fluorescein angiography, FFA)

- การถ่ายภาพจอประสาทตา(fundus photography)

- การตรวจคลื่นไฟฟ้าจอประสาทตาแบบหลายจุด (multifocal electroretinography, mfERG) ซึ่งวิธีนี้มีรายงานว่าสามารถตรวจพบความผิดปกติของภาวะนี้ได้เร็วกว่า การตรวจคลื่นไฟฟ้าจอประสาทตา (electroretinography) และ การตรวจคลื่นไฟฟ้าตา (electrooculography) ทั่วไป[19]

ผู้ป่วยในรายงานฉบับนี้เป็นตัวอย่างที่ดีที่จะทำให้แพทย์ได้ตระหนักถึงภาวะจอประสาทตาเสื่อมจากยา chloroquine โดยจะเห็นว่าแม้ผู้ป่วยจะได้รับยาในขนาดปกติ เป็นเวลาไม่นาน ก็สามารถเกิดจอประสาทตาเสื่อมได้ รวมทั้งการที่ผู้ป่วยรายนี้มีสายตาอยู่ในระดับดี (VA 20/30) แต่กลับมีจอประสาทตาเสื่อมเป็นระยะที่ 3 แล้ว ดังนั้นการขยายม่านตาและตรวจจอประสาทตาด้วย indirect ophthalmoscope จึงเป็นสิ่งจำเป็นที่จักษุแพทย์ควรทำทุกครั้งที่ตรวจผู้ป่วยกลุ่มนี้ แม้ว่าผู้ป่วยจะมีระดับสายตาดีก็ตาม

ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาจอประสาทตาเสื่อมจาก chloroquine ที่ได้ผล แม้จะมีคำแนะนำถึงการให้ ammonium chloride แก่ผู้ป่วยเพื่อเพิ่มการขับยาทางปัสสาวะ ซึ่งใช้ในกรณีที่มีการให้ยาเกินขนาดหรือมีการแพ้ยาอย่างรุนแรง แต่การรักษาดังกล่าวไม่สามารถช่วยให้การมองเห็นกลับคืนมาได้

การรักษาเพียงอย่างเดียวในปัจจุบันคือการหยุดยา[1-9, 13-20] อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่มีจอประสาทตาเสื่อมจากยาที่เป็นมากแล้ว แม้จะหยุดยาภาวะนี้ก็อาจดำเนินต่อไปอีกหลายเดือนทำให้ผู้ป่วยมีสายตาที่เลวลงไปอีก[17, 20]

การตรวจพบภาวะนี้ได้เร็วในระยะเริ่มต้นจึงเป็นวิธีเดียวที่อาจช่วยให้มีการฟื้นตัวของการมองเห็นได้[1-9, 13-20]

แพทย์ผู้สั่งยากลุ่มนี้จึงเป็นผู้มีบทบาทสำคัญอย่างยิ่ง ในการตระหนักถึงภาวะพิษของยา chloroquine และ hydroxychloroquine ต่อจอประสาทตา และส่งตัวผู้ป่วยให้จักษุแพทย์ทำการตรวจวินิจฉัยเพื่อป้องกันการสูญเสียการมองเห็นให้กับผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์นายแพทย์ดิเรก ผาติกุลศิลา หน่วยจอประสาทตา ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่กรุณาให้คำแนะนำในการทำรายงานผู้ป่วยฉบับนี้

References

1. Roquee RM, Roque BL, Foster CS, et al. Chloroquine/ Hydroxychloroquine Toxicity. (available from: URL:http://www.emedicine.com/oph/topic245.htm)
2. Bernstein H, Zvaifler N, Rubin M, Mansour AM. The Ocular deposition of chloroquine. Invest Ophthalmol 1963; 2: 384-92.
3. Henkind P, Rothfield NF. Ocular abnormalities in patients treated with synthetic antimalarial drugs. N Engl J Med 1963; 269: 433-9.
4. Elman A, Gullberg R, Nilsson E, Rendahl I, Wachtmeister L. Chloroquine retinopathy in patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 1976; 5: 161-6.
5. Cruess AF, Schachat AP, Nicholl J, Augsburger JJ. Chloroquine retinopathy. Is fluorescein angiography necessary? Ophthalmology 1985; 92: 1127-9.
6. Tobin DR, Krohel G, Rynes RI. Hydroxychloroquine. Seven-year experience. Arch Ophthalmol 1982; 100: 81-3.
7. Bernstein HN. Ocular safety of Hydroxychloroquine sulphate (plaquenil). South Med J 1992; 85: 274-9.
8. Levy GD, Munz SJ, Paschal J, Cohen HB, Pince KJ, PetersonT. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1,207 patients in a large multicenter outpatient practice. Arthritis Rheum 1997; 40: 1482-6.
9. Fishman GA. Retinal toxicity with the use of chloroquine or hydroxychloroquine. In: Heckenlively JR, Arden GB, eds. Principle and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision. St. Louis: Mosby 1991: 594─599.
10. Bernstein HN, Ginsberg J. The pathology of chloroquine retinopathy. Arch Ophthalmol 1964; 71: 238─45.
11. Mushinski JF, Yielding KL, Munday JS. A comparison of the in vitro effects of steroid hormones and certain antimalarial compounds. Arthritis Rheum 1962; 5: 118.
12. Wright CI, Sabine J. Cholinesterases of human erythrocytes and plasma and their inhibition by anti-malarial drugs. Pharmacology and Experimental Therapeutics 1948; 93: 230─9.
13. Ivanina TA, Sakina NL, Lebedeva MN, Borovjagin VL. A Study of the Mechanisms of chloroquine retinopathy II. Chloroquine effect on protein synthesis of retina. Ophthalmic Res 1989; 21: 272-7.
14. Matsumura M, Ohkuma M, Tsukahara I. Experimental chloroquine retinopathy. Ophthalmic Res 1986; 18: 172-9.
15. American Academy of Ophthalmology (2005). Comprehensive Adult Medical Eye Evaluation, Preferred Practice Pattern. San Francisco: American Academy of Ophthalmology. Available at: www.aao.org/ppp.
16. Easterbrook M. Long-term course of antimalarial maculopathy after cessation of the treatment. Can J Ophthalmol 1992; 27: 237-9.
17. Sassani JW, Brucker AJ, Cobbs W, Campbell C. Progressive chloroquine retinopathy. Ann Ophthalmol 1983; 15: 19-22.
18. Ruther K, Foerster J, Berrndt S, Schroeter J. Chloroquine/hydroxychloroquine: variability of retinotoxic cumulative doses. Ophthalmologe 2007; 104: 875-9.
19. So SC, Hedges TR, Schuman JS, Quireza MLA. Evaluation of Hydroxychloroquine Retinopathy with Multifocal Electroretinography. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2003; 34: 251-8.
20. Siripen P, Skowrat K, Mongkol V, et al. Ocular toxicity of Chloroquine among Thai patients. Int J Dermatol 1999; 38: 934-7.
21. Mackenzie AH. Dose refinements in long term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarials. Am J Med 1983; 75: 40-5.