

Review of New Guidelines to Screen Patients Using Antimalaria Agents

Malekifar P, MD; Nourinia R, MD*; Javadi F, MD

Ophthalmic Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*Corresponding Author: ramin.retin@gmail.com

Anti malaria agents including chloroquine and hydroxychloroquine are commonly used for rheumatic diseases e.g. systemic erythematous lupus or rheumatoid arthritis. One of the most important systemic side effects of these agents is ocular side effects (chloroquine toxicity retinopathy). Regarding to importance of early detection of this toxicity, the patients who take these drugs should be evaluated regularly. This article presents the latest recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine-induced retinopathy.

Key words: Anti malaria agents, screen, chloroquine and Hydroxychloroquine retinopathy

• Bina J Ophthalmol 2015; 20 (3): 280-285.

Received: 6 December 2014

Accepted: 12 February 2015

مروری بر دستورالعمل‌های جدید نحوه پی‌گیری بیماران مصرف‌کننده داروهای ضد مالاریا

دکتر پرویز ملکی‌فر^۱، دکتر رامین نوری‌نیا^{۲*} و دکتر فاطمه جوادی^۳

داروهای ضد مالاریا شامل کلروکین و هیدروکسی کلروکین به صورت شایع در درمان بیماری‌های روماتیسمی استفاده می‌شوند. از عوارض این داروها تاثیر سو بر چشم می‌باشد که مهم‌ترین آن‌ها رتینوپاتی کلروکین ناشی از این داروها است. با توجه به اهمیت تشخیص زودهنگام این عارضه، لازم است بیماران مصرف‌کننده این داروها در دوره‌های زمانی معین مورد بررسی قرار گیرند. در این مقاله مروری جدیدترین دستورالعمل‌های بررسی و پی‌گیری این بیماران ارائه می‌شوند.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۳؛ دوره ۲۰، شماره ۳: ۲۸۵-۲۸۰.

• پاسخ‌گو: دکتر رامین نوری‌نیا (e-mail: ramin.retin@gmail.com)

۱- فلوشیپ بیماری‌های شبکیه- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران- تهران- ایران

۲- استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران- تهران- ایران

۳- پزشک عمومی- پژوهشگر- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران- تهران- ایران

تهران- پاسداران- بوستان نهم- خیابان پایدارفرد (خیابان امیر ابراهیمی)- پلاک ۲۳- مرکز تحقیقات چشم

دریافت مقاله: ۱۵ آذر ۱۳۹۳

تایید مقاله: ۲۳ بهمن ۱۳۹۳

مقدمه

این مقاله مروری جدیدترین دستورالعمل‌های بررسی و پی‌گیری این بیماران شرح داده می‌شوند که شامل دستورالعمل جدید آرایه شده توسط انجمن چشم‌پزشکی امریکا بوده و از آرایه دستورالعمل‌های قدیمی منسوخ شده صرف‌نظر شده است.

ساختار مولکولی

کلروکین و هیدروکسی کلروکین ابتدا به عنوان داروهای ضد مالاریا استفاده شدند ولی به مرور زمان، موارد مصرف آن‌ها

داروهای ضد مالاریا شامل کلروکین و هیدروکسی کلروکین به صورت شایع در درمان بیماری‌های روماتیسمی از جمله آرتریت روماتوئید و لوپوس اریتماتوس سیستمیک استفاده می‌شوند. از عوارض مهم سیستمیک این داروها تاثیر بر چشم است که مهم‌ترین آن، رتینوپاتی کلروکین ناشی از این داروها می‌باشد. با توجه به اهمیت تشخیص زودهنگام این عارضه لازم است بیماران مصرف‌کننده این داروها در دوره‌های زمانی معین بررسی شوند. در

عوامل افزایش خطر رتینوپاتی کلروکین و هیدروکسی کلروکین

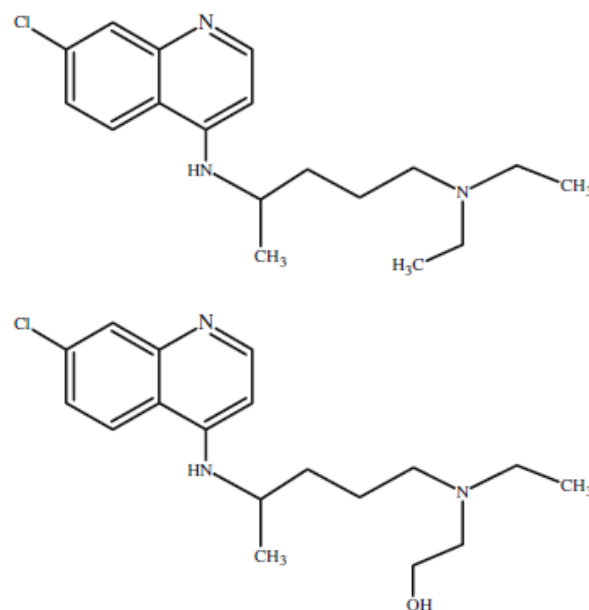
۱. مدت زمان استفاده از دارو بیش از ۵ سال
۲. دوز تجمعی بیش از ۱۰۰۰ گرم (در مورد هیدروکسی کلروکین) یا بیش از ۴۶۰ گرم (در مورد کلروکین) یا مقدار مصرف روزانه دارو در هیدروکسی کلروکین بیش از ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن ایده‌آل (برای افراد کوتاه قد) و بیش از ۲۵۰ میلی‌گرم روزانه (بیش از ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن ایده‌آل بدن بر افراد کوتاه‌تر) باشد.
۳. مصرف دارو در سالمندان
۴. بیماری سیستمیک کلیوی یا کبدی
۵. ماکولوپاتی یا رتینوپاتی^{۹-۱۱}

در سالمندان با توجه به تغییرات وابسته به سن در ماکولا، ارزیابی سمیت دارو دشوار است و احتمال مستعد بودن شبکه به عوارض دارو وجود دارد. ماکولوپاتی‌ها و بیماری‌های شبکه، کنتراندیکاسیونی برای شروع داروهای کلروکین و هیدروکسی کلروکین می‌باشد زیرا نشانه‌های سمیت زودهنگام را ماسکه کرده و ارزیابی‌های غربالگری را غیرممکن می‌سازد.^{۱۲} عوامل ژنتیکی برای مستعد کردن بیماران برای عوارض دارویی پیشنهاد شده ولی هیچ مطالعه اثبات‌کننده منتشر نشده است.

ابزارهای ارزیابی و زمان‌بندی انجام آن‌ها در غربالگری بیماران

بیماران مصرف‌کننده داروهای ضد مالاریا قبل از شروع درمان، باید از نظر چشم‌پزشکی معاینه شوند که شامل بررسی دید، معاینه قرنیه و فوندوس با مردمک باز می‌باشد و ماکولا را از لحاظ تغییرات پیگمانته بررسی می‌کند. پیگماتاسیون یا آتروفی در اطراف شبکه و تغییرات عروقی شبکه نیز باید مورد توجه قرار گیرد ولی معاینه فوندوس روش بازنگری محسوب نمی‌شود، چون علایم قابل مشاهده در فوندوسکوپی (مثل Bull's eye) به حدی دیررس هستند که قابل برگشت نمی‌باشند. این معاینات برای رد ماکولوپاتی که ممکن است کنتراندیکاسیون شروع داروها باشد و برای مقایسه‌های بعدی، صورت می‌گیرد. در این مرحله علاوه بر معاینات کامل برای بیمار، میدان بینایی خودکار ۱۰-۲ و در صورت دسترسی، یکی از آزمون‌های ابجکتیو زیر برای افزایش حساسیت انجام می‌شود: مولتی‌فوکال ERG یا فوندوس اتوفلورسانس (FAF) یا (OCT-SD) optic coherence tomography. در صورت طبیعی بودن معاینات و بررسی‌ها، آغاز برنامه غربالگری ۵ سال پس از شروع داروها و به صورت سالانه انجام می‌گیرد. البته در مواردی که به تشخیص چشم‌پزشک احتمال خطر عوارض

وسیع‌تر شد. این داروها به ملانین متصل شده و حتی پس از قطع مصرف، پاک شدن آن‌ها از بدن طول می‌کشد و اثرات سمی آن پس از قطع دارو ادامه می‌یابد. اثرات سمی هیدروکسی کلروکین از کلروکین کم‌تر است^{۱-۲} (تصویر ۱).



تصویر ۱- ساختمان مولکولی کلروکین و هیدروکسی کلروکین. بالا: ساختمان مولکولی کلروکین با وزن مولکولی ۳۱۵. پایین: ساختمان مولکولی هیدروکسی کلروکین با وزن مولکولی ۳۳۵

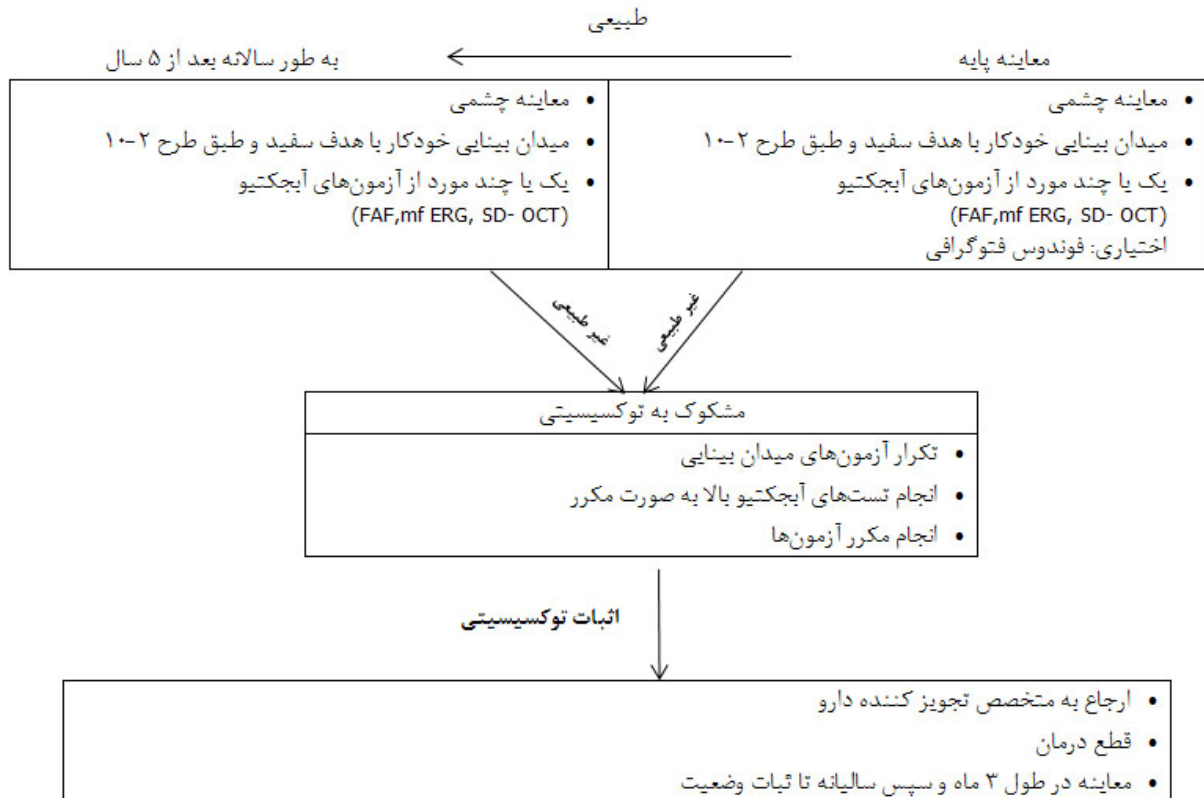
اثرات جانبی هیدروکسی کلروکین و کلروکین چیست؟

سازوکار ایجاد عارضه توسط این داروها کامل مشخص نیست. داروهای مذکور در RPE به ملانین متصل شده و منجر به ایجاد حلقه و پیگماتاسیون RPE که ناحیه ماکولا در آن دست نخورده است، می‌شود. در این مرحله ممکن است دید طبیعی بوده ولی در میدان بینایی، اسکوتوم پاراسترال وجود داشته باشد و موجب دشواری خواندن شود. با پیش‌رفت تدریجی، ناحیه میانی ماکولا نیز درگیر شده و آتروفی ماکولا و کاهش دید رخ می‌دهد. رویداد Bull's Eye غیرقابل برگشت است^{۴-۷}.

رسوبات قرنیه که به عنوان ورتیسلاتا مطرح می‌شود علامت عارضه شبکه نیست ولی احتباس این ماده در بافت‌ها را نشان می‌دهد. با توجه به این که دارو در بافت چربی احتباس نمی‌یابد، باید مقدار مصرف دارو در افراد چاق بر اساس قد تنظیم شود که تخمین وزن ایده‌آل بدن را امکان‌پذیر نماید.^۸

(OCT-SD) Optic Coherence Tomography
 با وجود بحث‌های موجود در مورد افزایش حساسیت آزمون
 میدان بینایی ۱۰-۲ با Red Target در دستورالعمل اکادمی امریکا،
 انجام تست با White Target کافی است (تصویر ۲).

بالاست (مثل مواردی که قبلاً شرح داده شد)، زمان شروع معاینات
 غربالگری قابل تغییر می‌باشد. در معاینات غربالگری سالیانه علاوه بر
 معاینه کامل چشم‌پزشکی و میدان بینایی ۱۰-۲، باید یکی از
 آزمون‌های عینی (ابجکتیو) زیر برای افزایش حساسیت انجام شود:
 مولتی‌فوکال ERG یا فوندوس اتوفلورسانس (FAF) یا



تصویر ۲- الگوریتم غربالگری بیماران مصرف کننده داروهای کلروکین و هیدروکسی کلروکین

غربالگری عینی (Objective) که در پایین فهرست می‌شود برای
 بیمار انجام گیرد. در بیماران مصرف کننده این داروها، باید در
 میدان بینایی ۱۰-۲ به منطقه حساس و آسیب‌پذیر ۲ الی ۷ درجه
 از مرکز توجه ویژه نمود و کاهش خفیف آستانه (به میزان ۸-۴
 دسی‌بل) در صورتی که الگوی به هم پیوسته داشته باشد، نیز مثبت
 تلقی می‌شود و این که قسمت فوقانی میدان آسیب‌پذیری
 بیش‌تری نسبت به میدان تحتانی دارد^{۱۴}.

آزمون‌های (Objective) Spectral domain - OCT

وسایلهای OCT جدیدتر با قدرت تمایز (رزولوشن) بالا

تست‌های غربالگری Subjective Automated میدان بینایی آستانه

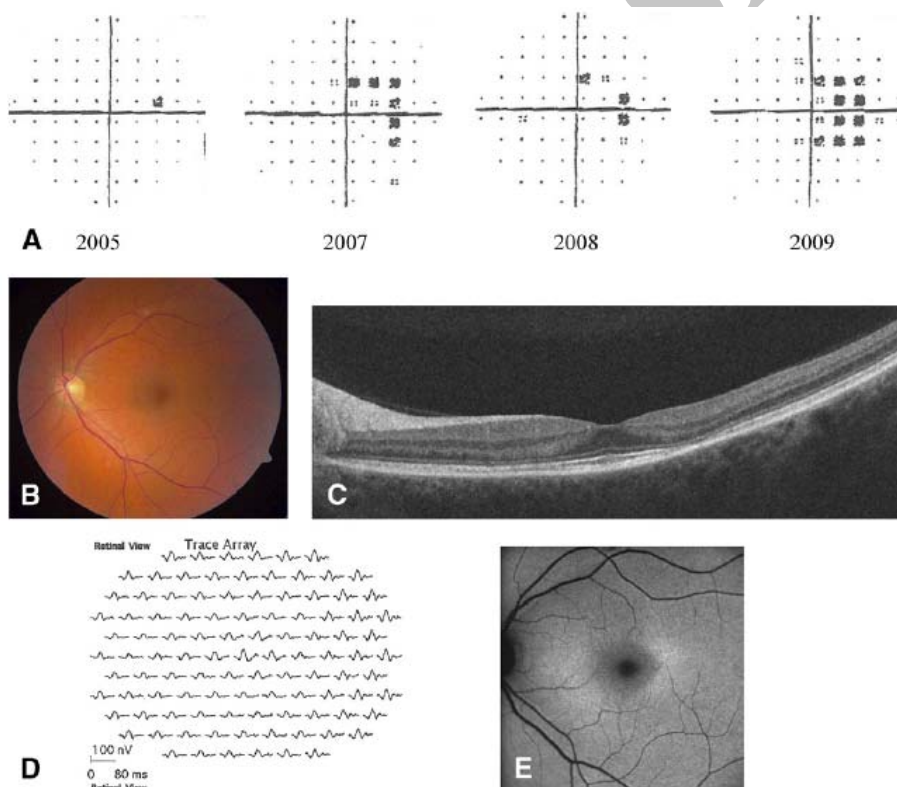
از بین رفتن حساسیت بینایی ممکن است قبل از مشاهده
 تغییرات در معاینه فوندوس ظاهر شود. آزمایش میدان بینایی با
 طرح ۱۰-۲ آزمون مناسبی برای کارکرد ناحیه ماکولا می‌باشد.
 طرح‌های بزرگ‌تر (مثل ۲۴-۲ یا ۳۰-۲) دارای نقاط کافی
 مرکزی برای ارزیابی ماکولا نیستند. در تفسیر میدان بینایی باید به
 نمودار طرح Deviation توجه نمود، چون این نمودار اثرات
 آب‌مروارید و سایر Hazy Mediaها را حذف می‌کند. در صورتی که
 هرگونه تغییرات غیراختصاصی در میدان بینایی مشاهده شود، باید
 بررسی میدان بینایی تکرار شده و حتی‌المقدور یکی از قسمت‌های

موارد پیش‌رفته از بین رفتن اتوفلورسانس (ناشی از بین رفتن گیرنده‌های نوری و RPE) همراه با افزایش اتوفلورسانس اطراف مشهود است.

مولتی‌فوکال ERG: این آزمایش به صورت توپوگرافی، پاسخ‌های موضعی ERG در پل خلفی را فراهم می‌کند و می‌تواند به صورت عینی (Objective)، افت و کاهش ERG را در رتینوپاتی کلروکین و هیدروکسی‌کلروکین ثبت نماید. شواهدی در دست است که نشان می‌دهد ERG مولتی‌فوکال نسبت به فیلد ۲-۱۰ در کشف از بین رفتن عملکرد پاراسترال حساس‌تر است (تصویر ۳). این آزمایش، کاهش حساسیت در ناحیه پاراسترال را نشان می‌دهد. به دلایل نامشخص، مناطق پارافووهال و پری‌فووهال بیش از ناحیه فووهال و محیط تحت تاثیر قرار می‌گیرند.

(Fourier یا SD) قادر به نمایش نازکی لایه‌های شبکه در ناحیه پارافووهال بوده و ضایعه شبکه و سمیت را ثابت نمایند. از بین رفتن یا قطع محل اتصال Outer Segment یا Inner و نازک شدن لایه‌های خارجی شبکه به ویژه لایه هسته‌دار خارجی در ناحیه پارافووهال و پری‌فووهال، می‌تواند آسیب زودرس ابجکتیو باشد. همچنین باید به وضعیت سلامت لایه RPE و از بین رفتن درجاتی از فرورفتگی فووهال که از مشخصه‌های سمیت این داروها می‌باشد توجه نمود.^{۱۴}

فوندوس اتوفلورسانس: تصاویر اتوفلورسانس ممکن است نقایص خاموش RPE را به صورت کاهش اتوفلورسانس و نواحی آسیب زودرس گیرنده‌های نوری نشان دهند که به صورت افزایش اتوفلورسانس ناشی از تجمع دبری‌های سگمان خارجی می‌باشد. در



تصویر ۳- مورد سمیت هیدروکسی‌کلروکین که نشان دهنده حساسیت نسبی آزمایش‌های مختلف غربالگری می‌باشد. MF ERG SD OCT و FAF نشان‌دهنده آسیب هر دو طرف نازال و تمپورال است، اگرچه از بین رفتن فیلد فقط در قسمت نازال می‌باشد. بیمار یک خانم ۴۸ ساله است که ۴۰۰ میلی‌گرم هیدروکسی‌کلروکین روزانه (۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به مدت ۲۱ سال استفاده نموده است. علائم بینایی وجود ندارد و همه تصاویر از چشم چپ در سال ۲۰۰۹ گرفته شده است (به استثنای میدان بینایی (2-10) automated از ۲۰۰۵ تا ۲۰۰۹). از سال ۲۰۰۵ تا ۲۰۰۸ موارد غیرمعمول به عنوان غیرمعنی‌دار تعیین شده است ولی در ۲۰۰۹ اسکوئوم نازال پارافووهال اشکار شده است و به یک متخصص ارجاع شده است. B فوندوس فتوگراف و معاینه شبکه، رتینوپاتی Bulls Eye را نشان نمی‌دهد. C تصاویر SD OCT نشان‌دهنده نازکی لایه‌های گیرنده نوری پارافووهال و نازک شدن لایه‌های سگمان داخلی و سگمان خارجی می‌باشد. D تصاویر مولتی‌فوکال ERG کاهش دامنه موج پارافووهال را نشان می‌دهد. E فوندوس اتوفلورسانس که در یک نمای Bulls Eye افزایش می‌یابد.

آزمون‌هایی که برای غربالگری این بیماران توصیه نمی‌شوند

فوندوس فتوگرافی: این قسمت برای ثبت اطلاعات تصویربرداری از فوندوس مهم است و می‌تواند وجود رتینوپاتی به دلیل سایر علل را ثبت نماید. انجام آن در معاینات پایه به شدت تاکید می‌شود ولی برای غربالگری رتینوپاتی Bull's Eye توصیه نمی‌شود.

Time Domain OCT: قدرت تمایز این نوع OCT جهت تشخیص تغییرات جانبی زودرس مشخص نیست.

فلورسین آنژیوگرافی: این تست نقایص خاموش RPE (Retinal Pigment Epithelium) را شناسایی می‌کند اما نسبت به آزمون‌های غیرتهاجمی یا عملکردی حساس‌تر نیست.

ERG فول فیلد: این تست، یک تست کلی عملکرد شبکه است که مراحل خیلی دیررس عارضه جانبی کلروکین و هیدروکسی کلروکین را نشان می‌دهد و به تغییرات عملکردی موضعی ماکولا حساس نیست، بنابراین نقش کمی در غربالگری برای عوارض جانبی زودرس دارد.

آمسلر کرید: این تست ارتباط زیادی به آگاهی یا درک بیمار

دارد بنابراین برای غربالگری مورد اعتماد نیست.

تست رنگی: این تست حساسیت و ویژگی کافی برای غربالگری ندارد ولی با توجه به اختلال دید رنگی در مصرف‌کنندگان داروهای کلروکین و هیدروکسی کلروکین می‌تواند به عنوان یک تست مکمل مطرح باشد ولی مهم است که اطلاعات پایه‌ای برای رد ناهنجاری‌های زمینه‌ای شامل اختلالات مادرزادی قرمز- سبز در مردان داشته باشیم.

EOG: این آزمون به عنوان تست مورد اعتماد برای غربالگری

مطرح نیست.

توصیه‌های غربالگری: نکته قابل توجه هنگام غربالگری توجه به عوامل خطر شامل دوز روزانه، دوز تجمعی و شرایط پزشکی زمینه‌ای می‌باشد. هدف تشخیص عارضه در شبکه است قبل از این که وضعیت به حالت برگشت‌ناپذیر برسد. دستورالعمل غربالگری در جدول ۱ خلاصه شده است.^{۱۵-۱۸}

جدول ۱- فرآیند غربالگری کلروکین و هیدروکسی کلروکین

فواصل زمانی

معاینه پایه در طول سال اول مصرف دارو و غربالگری سالیانه ۵ سال پس از شروع مصرف دارو

آزمون‌های غربالگری توصیه شده

معاینه چشمی: معاینات شبکه با مردمک باز برای اثبات اختلالات شبکه‌ای همراه مهم است ولی جهت غربالگری مورد اعتماد نمی‌باشد (حساسیت پایین) **میدان بینایی خودکار (اتومیت):** تفسیر آزمون آستانه ۲-۱۰ با هدف سفید. با یک آستانه پایین برای موارد غیرطبیعی و تکرار در صورت ظاهر شدن موارد غیر طبیعی آزمون

علاوه بر این در صورت در دسترس بودن، یک یا بیشتر از آزمون‌های ابجکتیو زیر انجام شود:

SD- OCT: آزمون سریع که می‌تواند به صورت معمول انجام شود و می‌تواند موارد غیرطبیعی را به صورت زودرس حتی قبل از تغییر در میدان بینایی نشان دهد.

Mf ERG: برای ارزیابی موارد مشکوک اختلال در میدان بینایی؛ ممکن است آسیب را زودتر از آزمون میدان بینایی نشان دهد.

FAF: ممکن است سایر آزمون‌ها را تایید کند و می‌تواند موارد غیرطبیعی را زودتر از اختلال میدان بینایی نشان دهد.

آزمون‌هایی که برای غربالگری توصیه نمی‌شود:

فوندوس فتوگرافی: برای مستندسازی به ویژه در معاینه پایه توصیه می‌شود ولی برای غربالگری حساس نمی‌باشد.

Time-domain OCT: رزولوشن ناکافی برای غربالگری دارد.

آنژیوگرافی فلورسین: فقط در صورت نیاز به تأیید تغییرات پیغمتری استفاده می‌شود.

ERG فول فیلد: برای ارزیابی توکسیسیتی تایید شده مهم است ولی برای غربالگری مفید نمی‌باشد.

آمسلر کرید: فقط به عنوان آزمون کمکی استفاده می‌شود.

آزمون رنگی: فقط به عنوان آزمون کمکی استفاده می‌شود.

EOG: حساسیت این آزمون جای سؤال دارد.

EOG: الکترواکولوگرام؛ FAF: فوندوس اتوفلورسانس

mfERG: الکترورتینوگرام مولتی فوکال؛ SD- OCT: اسپکترال دومین OCT

عارضه شبکیه

است کاندید قطع دارو بوده و یا در دوره‌های زمانی ۳-۶ ماهه پی‌گیری شوند تا تظاهرات بیش‌تر مبنی بر عارضه دارویی آشکار شود.

۳. تظاهرات (Probable Toxicity): در بیماران سمیت محتمل مانند اسکوتوم Bull's Eye، از بین رفتن mf ERG پاراسنترال دوطرفه، دیپگماتتاسیون دوطرفه Bull's Eye یا ناهنجاری‌های پارافوال در FAF، SD OCT یا فلورسین آنژیوگرافی قطع سریع دارو الزامی است.

اگر ادامه دارو برای کنترل بیماری ضروری باشد، بیمار باید پی‌گیری‌های متوالی و مکرر (مثل دوره‌های زمانی ۳ ماهه) داشته و در پرونده بیمار، پذیرش خطر از بین رفتن شبکیه و دید دائمی ثبت شود. پس از قطع داروها ارزیابی مجدد پس از سه ماه و سپس سالیانه تا زمان ثبات یافته‌ها توصیه می‌شود.^{۱۹}

در موارد عارضه شبکیه، درمانی به جز قطع داروهای مذکور وجود ندارد اما این داروها برای برخی بیماران، داروهای موثر و مفیدی هستند که در صورت قطع، داروهای دیگری از جمله کورتیکواستروئیدها باید تجویز شوند که آن‌ها نیز عوارض جانبی خاص خود را دارند بنابراین هرگونه تغییر باید با نظر متخصص داخلی یا روماتولوژیست باشد.

۱. **تظاهرات پیشنهاد کننده (Suggestive Finding):** اگر بیماری با تظاهرات بینایی ذهنی (Suggestive) یا نتیجه بررسی سوال‌برانگیز (مثل نقص جدید میدان بینایی پاراسنترال) مراجعه نماید ارزیابی دقیق لازم است. آزمون‌های ذهنی (Subjective) مثل فیلد Automated باید تکرار و آزمون‌های تکمیلی عینی (Objective) مانند mf ERG یا SD - OCT یا FAF باید انجام شوند.
۲. **نظواهرات ممکن (Possible Toxicity):** این بیماران ممکن

منابع

1. Easterbrook M. Long term case of antimalarial toxicity after cessation of treatment. *Can J Ophthalmol* 1992;27:237-239.
2. Elman A, Gullberg R, Nilsson E, et al. Chloroquine retinopathy in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1976;5:161-166.
3. Mavrikakis M, Papazoglou S, Sfrikakis PP, et al. Retinal toxicity in long term hydroxychloroquine treatment. *Ann Rheum Dis* 1996;55:187-189.
4. Marmor MF, Carr RE, Easterbook M, et al. The American Academy of Ophthalmology. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2002;109:1377-1382.
5. Lai TY, Chan WM, Li H, et al. Multifocal electroretinographic changes in patients receiving hydroxychloroquine therapy. *Am J Ophthalmol* 2005;140:794-807.
6. Elder M, Rahman AM, McLay J. Early paracentral visual field loss in patients taking hydroxychloroquine. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1729-1733.
7. Tzekov RT, Serrato A, Marmor MF. ERG findings in patients using hydroxychloroquine. *Doc Ophthalmol* 2004;10:87-97.
8. Levy GD, Munz SJ, Paschal J, et al. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in a large multicenter outpatient practice. *Arthritis Rheum* 1997;40:1482-1486.
9. Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:775-784.
10. Lyons JS, Severns ML. Using multifocal ERG ring ratios to detect and follow Plaquenil retinal toxicity: a review: Review of mfERG ring ratios in Plaquenil toxicity. *Doc Ophthalmol* 2009;118:29-36.
11. Ingster-Moati I, Crochet M, Manchon E, et al. Analysis of 925 patients on long-term hydroxychloroquine or chloroquine treatment: results of ophthalmological screening [in French]. *J Fr Ophthalmol* 2004;27:367-373.
12. Shroyer NF, Lewis RA, Lupski JR. Analysis of the ABCR (ABCA4) gene in 4-aminoquinoline retinopathy: is retinal toxicity by chloroquine and hydroxychloroquine related to Stargardt disease? *Am J Ophthalmol* 2001;131:761-766.
13. Anderson C, Blaha GR, Marx JL. Humphrey visual field findings in hydroxychloroquine toxicity. *Eye (Lond)* 2011;25:1535-1545.
14. Kellner S, Weinitz S, Kellner U. Spectral domain optical coherence tomography detects early stages of chloroquine retinopathy similar to multifocal electroretinography, fundus autofluorescence and nearinfrared autofluorescence. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1444-1447.
15. Lai TY, Ngai JW, Chan WM, et al. Visual field and multifocal electroretinography and their correlations in patients on hydroxychloroquine therapy. *Doc Ophthalmol* 2006;112:177-187.
16. Maturi RK, Yu M, Weleber RG. Multifocal electroretinographic evaluation of long-term hydroxychloroquine users. *Arch Ophthalmol* 2004;122:973-981.
17. Pasadhika S, Fishman GA. Effects of chronic exposure to hydroxychloroquine or chloroquine on inner retinal structures. 2010;24:340-366.
18. Kellner U, Renner AB, Tillack H. Fundus autofluorescence and mfERG for early detection of retinal alterations in patients using chloroquine/hydroxychloroquine. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3531-3538.
19. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, et al. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2011;118:415-422.