

Kininler ve romatizmal hastalıklar

Quinines and rheumatic diseases

Selim Nalbant¹

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Kına kına ağacından elde edilen kininlerin sıtmada kullanılmalarına ait serüven ve sonrasında olanlar ne kadar ilginç ise ilk defa romatizmal hastalıklarda kullanılmaları da o kadar ilginçtir. İkinci Dünya Savaşında sıtmaya yakalanıp kinin ile tedavi edilen romatoid artritli Amerikalı askerlerin romatoid artritlerinin iyileştiğinin fark edilmesinin, kininlerin romatizmal hastalıklarda kullanılmasına neden olduğu söylenir. Kininlerin romatolojik hastalıklarda Klorokin (Chloroquine), Kinakrin (Quinacrine) ve Hidroksiklorokin (Hydroxychloroquine) formları kullanılır. Anti-malaryaller romatolojik hastalıklarda sıklıkla kullanılan, GİS (gastrointestinal sistem) emilimi çok iyi, güvenli, oldukça etkili ve 2-3 ay gibi uzun etkili ilaçlardır. Esas olarak hem kendisi hem de hepatik metabolitleri böbrekten atıldıkları için renal fonksiyonlar azaldığında doz azaltılması gerekir. Anti-inflamatuar etkileri pek çok noktada oluşur ancak hangisi temel mekanizmadır bugün için bilinmemektedir. Hipoglisemik etkileri vardır. Bu etki bazı olgularda önemli olabilir. Alerjik cilt reaksiyonları, psikozis, epilepsi benzeri ataklar, miyopati ve retinal hasarlar gibi ciddi yan etkiler oldukça nadirdir. Daha sık görülenler bulantı-kusma ve dispepsi gibi GİS yan etkileridir. Göz kontrolü tedaviye başlamadan önce mutlaka yapıp, ilk beş yılda kontrol periyodları bireyselleştirilmeli, beş yıldan sonra en az yılda bir yapılmalıdır. Olgu 80 kg üzerinde ise günlük 400 mg başlangıç doz ile başlanabilir. 80 kg altında 5 mg/kg doz üstüne çıkılmazsa oküler ve renal yan etkiler nadirdir. Gebelikte renal fonksiyonlar normal olduğunda güvenle kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Kininler, inflamasyon, göz yan etkileri.

Abstract

Using of the quinines in rheumatic diseases for the first time is interesting as much as the adventure of the use of quinines obtained from the Cinchona tree for malaria. American soldiers with rheumatoid arthritis who were infected with malaria and treated with quinine in the Second World War were reported to have recovered from rheumatoid arthritis. Quinines, used in rheumatologic diseases, are Chloroquine, Quinacrine and Hydroxychloroquine. GIS (gastrointestinal system) absorption of anti-malarials commonly used in rheumatologic diseases is very good, safe, and highly effective and long-acting such as 2-3 months. Because both quinine and its hepatic metabolites are excreted from the kidney, the dose should be reduced when renal function decreases. Anti-inflammatory effects occur at many points, but which is the main mechanism is not known for today. It has hypoglycemic effects. This effect may be important in some cases. Serious side effects such as allergic skin reactions, psychosis, epilepsy-like seizures, myopathy, and retinal damage are extremely rare. More common are GIS side effects such as nausea, vomiting and dyspepsia. Ophthalmologic examination must be performed before starting treatment and control periods should be individualized in the first 5 years and after 5 years at least once a year. If the case is over 80 kg, it can be started with an initial dose of 400 mg per day. It can also be used safely when renal functions are normal during pregnancy.

Keywords: Quinines, inflammation, ophthalmologic side effects.

Sorumlu yazar: Selim Nalbant
Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bilim Dalı,
İstanbul, Türkiye
E-posta: selim.nalbant@maltepe.edu.tr

Tarihçe

Botanikçi Karl von Linne 1742 yılında, Kınakına ağacını isimlendirirken Kontes Chinchon'un hikâyesinden esinlenerek Cinchona adını vermişti. Peru Genel Valisinin karısı Kontes Chinchon (Çinkon) 1638 yılında sıtma hastalığına yakalanır. İstirabını dindirmek için yapılan tüm çabalar etkisiz kalırken, Loja Valisi bunu duyar ve kendisine bir kutu Kına kına kabuğu gönderir. Sonuçta kontes iyileşir. İspanya'ya döndükten sonra kontes bu ilacı ihtiyacı olan herkese verir ve ilaç kısa sürede "Kontessa Tozu" adıyla meşhur olur. Ancak, bu hikâyenin doğruluğu oldukça şüphelidir. "Kına kına" adı ise bitkiye Aztek dilinde verilen isimdir. Yerli dilde bir kelimenin tekrarlanması onun tıbbi etkileri olduğu anlamındaydı. İkinci Dünya Savaşında yarım milyon Amerikan askeri sıtma ile karşı karşıyaydı. Kına kına ürünleri kritik maddeler arasına girmişti. Filipinler'de görevli Amerikalı Arthur Fischer adlı ormancı Java'daki Hollanda plantasyonlarından tohum çaldırtmayı başarmış ve Filipinler'de tarımını başlatmıştı. Japonlar fabrikayı ve tüm stoklarını ele geçirdi. Almanlar Amsterdam'ı alarak Avrupa'nın tüm rezerv alkaloit stoklarını ele geçirmişti. Bu şekilde, müttefikler dünya kinin stoklarının %90'ından mahrum bırakıldılar. Bunun üzerine sentetik antimalaryallerin yapımı için araştırmalar hızlandırıldı ve atebrin, klorokin ve pimakin gibi türevler geliştirildi (Kinin'in Hikâyesi Prof. Dr. K. Hüsnü Can Başer).

Kininin çok keskin bir tadı olduğu için meşrubatlarda da kullanılmaktadır. Örneğin, tonik (içecek) içine kinin katılmış sodaya verilen addır. Kokteyllerde sıkça kullanılır. Halk arasında sanılanın tersine tonik hiç alkol içermez.

Farmakoloji

Anti-malarya ilaçlar 1950'li yıllarda ilk defa SLE tedavisinde kullanılmasından beri inflamatuvar romatizmal hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılır (2, 3).

Temel olarak üç formu kullanılmaktadır:

Klorokin (CQ) 500 ve 250 mg tb.	} %95 kullanım
Hidroksiklorokin (HCQ) HCQ-4-aminoquinoline deriveleri 200 mg tb.	

Kinakrin (amino derivatı) (Farmakolog ya da eczacı tarafından özel hazırlanır)

Farmakokinetiklerinde bazı sorunlar vardır (4, 5):

- Bireysel farklılıklar çok fazladır.

- Hastalığın durumu metabolizmalarını etkiler (aktif hastalık durumunda protein bağlanması artar).
- Yapısal olarak benzese de bileşikler arasında metabolik farklılıklar vardır (klorokin ve hidroksiklorokin).

Bu farmakokinetik sorunlara rağmen anti-malaryallerin %70'i emilir ve diyarden etkilenmez.

- Ortalama kana geçiş süresi 30 dakikadır.
- Vücutta kalış süresi de ortalama 30-60 gün civarındadır.
- HCQ'nin S enantiyomerinin (Jeneriklerin %50'si) R enantiyomerlerine göre biyoyararlanımları daha yüksek, yarı ömürleri daha düşük, daha potent ve daha az göze ait yan etkileri vardır.

Doku Dağılımı

- Kas
- Karaciğer
- Dalak
- Böbrek
- Akciğer
- Kan elemanları
- Adrenal bez ve hipofiz
- Melanin bulunduran dokular

Klorokin korneal dokuya bağlanma potansiyeli HCQ'dan daha yüksektir. Anti-malaryaller arasında etkili kan konsantrasyonuna ulaşması için geçen süre farklılıklar gösterir. Bu süre Quinacrine için %94 oranında dört haftayken, HCQ için %96 oranında altı aydır. Altı haftada etkili plazma seviyesine ulaşabilmek için Romatoid Artrit hastalarında 1200 mg /gün dozuna ulaşan yükleme dozları gerekir. Bu yüksek dozlar daha etkin klinik yararlar da gösterdiği gibi daha sık yan etkilere de neden olacaktır (özellikle GİS). Anti-malaryallerin hem kendileri hem de karaciğere ait metabolitleri doğrudan böbrek tarafından atılır. Dolayısıyla böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gitmek gerekir. HCQ son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda günlük 200 mg'dan fazla kullanılmamalıdır. Hem CQ hem de HCQ kreatinin klirensinde %10'luk bir azalmaya neden olabilirler. Ancak bu böbrek fonksiyonlarında gerçek bir azalma değildir. Anti-malaryaller kreatinin atılımını kompetatif olarak inhibe ederler.

Anti-malaryaller tedavinin kesilmesinden beş yıl sonra dahi idrarda bulunabilirler, ancak bu klinik

etkin plazma konsantrasyonlarında kaldığı anlamında değildir (6, 7).

Pek çok ilaçla etkileşimleri vardır. Bu etkileşimlerin pek çoğu oldukça önemsizdir. Bu yazımızda özellikle romatizmal hastalıklarda kullanımları açısından konuyu incelediğimiz için özellikle üç kimyasala dikkat çekeceğiz. 1-) Antimalaryaller metotreksatin biyoyararlılığını oldukça azaltırlar bu nedenle birlikte kullanılmaları önerilmez. 2-) H2-reseptör blokerleri ise anti-maleryallerin klirensini düşürürler ve bu %50 oranına varabilir. 3-) Sigara içimi antimalaryallerin metabolizmasını hızlandırır, etkinliğini azaltır (4, 5, 8).

DMARD (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) Etkisi:

Romatolojik hastalıkların tedavisinde temel mekanizma anti-inflamatuvar etki oluşturmaktır. Bu etkiyi özellikle de uzun etkili olan DMARD türevi ilaçlarla oluşturmayı tercih ederiz. Kininler de bu grup içerisinde en klasik ilaçlarımızdan birisidir. Ancak anti-inflamatuvar etkilerini nasıl oluşturdukları çok da iyi bilinmemektedir. Ancak romatolojik hastalıkların tedavisinde etkili olan olası mekanizmalar şunlardır (2, 3):

- 1- Fosfolipaz A2'yi baskılayarak anti-inflamatuvar etki,
- 2- Nötrofil kemotaksisini ve fagositozunu engelleme,
- 3- Lenfosit proliferasyonunu ve Doğal Öldürücü (NK) aktivitesini azaltma,
- 4- Nötrofil süperoksit salınımını ve IL-1, TNF- α ve INF- γ yapımını azaltma,
- 5- Oto-antikör yapımını ve immün kompleks oluşumunu engelleme,
- 6- Bakteri ve virus replikasyonunu baskılama.

Romatizmal hastalıklar üzerindeki etkileri dışında kininlerin başka sistemler üzerinde de etkileri vardır (2, 3). Diğer Etkileri:

- Serum kolesterol düzeyini düşürür.
- Glikoz metabolizmasını olumlu yönde etkiler.
- Tromboz riskini azaltır (anti-agregan ve anti-adezyon etki).
- Kemik yoğunluğu üzerine olumlu etki.

Yan Etkileri:

Aslında en güvenilir anti-romatizmal ilaçlardır. Ciddi yan etki oldukça nadirdir (9-11).

Sistemlere ait yan etkiler genel olarak şu başlıklar altında toplanmaktadır:

- GIS (En sık)
- Santral Sinir Sistemi
- Cilt
- Göz

Gastrointestinal Sistem: En sık ilaç bırakma sebebidir. Klorokin ile daha sıktır. Bulantı en sık yan etkidir. Hasta yemek yemek istemezse daha da artar. Kusma ve ishal de eşlik edebilir. Karın ağrısı kas krampları nedeniyledir. Ülser ya da gastrit yapmaz. Abdominal kramplar açısından ilacı yatmadan önce almak ve dozu yavaşça artırmak bu yan etkiyi oldukça azaltacaktır. Hepatotoksisite hemen hiç yoktur (11).

Cilt: Olguların %10'unda her zaman değişik şekillerde alerjik yapıda yan etkiler olabilir. Özellikle güneş gören vücut bölgelerinde daha sıktır. Güneş ışınlarına karşı hassasiyet oluşturur. En sık puriritik makulopapüler lezyonlar olur. Hastalar yavaşça doz artırılarak uygulanan duyarsızlaştırma rejimleri ile tedaviye geri yönlendirilebilir. Uzun süre tedavi alan hastalarda özellikle bacaklarda hiperpigmentasyon, saçlı deri ve oral mukozada da hiper ya da hipopigmentasyonlar gelişebilir. Pigmente lezyonların gelişimi özellikle kolay gelişen cilt altı kanamalarla (anti-konvülzan ve anti-platelet ilaçlarla artar) olur. Genellikle lokal ekimotik değişikliklerle başlar. Bunun dışında quinacrine ciltte sarı renk değişikliği ve damakta siyah-mavi noktacıklara yol açar. Sedefte kullanımı tartışmalıdır. Bazı yayınlar lezyonları arttırdığını bazı yayınlar güvenle kullanılabileceğini bildirmiştir (12-15).

Merkezi Sinir Sistemi: Baş ağrısı (şimşek çakması şeklinde, kendiliğinden geçer) geliştiğinde geçici doz azaltmak gerekebilir. Bazen hasta ya da hekim bunu üveit atağı ile karıştırılabilir. Bunun dışında tinnitus, insomnia, sinirlilik, psikoz ve konvülsiyon da gelişebilir (2).

Nöromusküler ve Kalp: Aslında çok nadirdir. Şu başlıklar altında toplanabilir:

- Toksik nöropati,
- Miyopati,
- Kardiyomiyopati,
- Kardiyak aritmiler.

Göz: Aslında çok nadirdir. Ancak, romatoloji pratiğini ve göz kliniklerini en sık meşgul eden kontrol prosedürlerinin uygulandığı konudur. Bunun nedeni ise görme kaybına neden

olabileceği için en korkulan yan etki olmasıdır. Göze ait en önemli toksik yan etkileri iki ana başlık altında toplamak mümkündür: “Kornea ilişkili toksisite” ve “Retinopati ilişkili toksisite” (18-26).

1) *Kornea ilişkili toksisite*: Korneal birikim şeklindedir ve mutlak doz ilişkilidir. Ancak her zaman geri dönüşümlüdür ve klorokin ile daha çok görülmektedir. Hangi dozun toksik sınır olduğu tam olarak bilinmemektedir. HCQ için 400 mg/gün ve altı dozlarda hemen hiç görülmez. Birikim görmeyi etkilemez. Geçici halo veya ışık hassasiyeti en önemli belirtidir. İlaç kullanımına ara verilmesiyle klinik düzelir (22, 23).

2) *Retinopati ilişkili toksisite*: Erken retinal anormallikler asemptomatiktir ve sadece oftalmolojik muayene ile ortaya konulabilir. Buna “*premakülopati*” denir. Komponentleri: Maküler ödem, artmış pigmentasyon, granüler görünümde artış ve foveal reflekste kayıptır. Ratinanın merkezi çevresindeki silik fonksiyonel kayıplar retinada biomikroskopik değişiklikler oluşmadan ortaya çıkar. Bu seviyedeki değişiklikler tomografi (Spectral-domain Optical Coherence Tomography/SD-OCT) ve Multifokal Elektoretinografi ile saptanabilir. Korneal toksisiteden farklı olarak tedavinin kesilmesi ile retinopati düzelebilir ya da sabit kalır (24).

Bir çalışmada ileri elektrofizyolojik takip metotlarıyla yapılan asemptomatik olguların taramalarında %7 oranında beş yıllık kullanımda bile retinal değişiklikler olduğu saptanmıştır. Bu olgular nadiren semptomatiktir. Ancak, yine de doz değişikliğini veya ilacın bırakılmasını gerektirebilir (18).

İleri makular hastalıklar gerçek retinopatiye yol açar. Makula etrafında “*Bull Eye Lesion*” (Hedef Tahtası Görünümü) yama tarzında konsantrik halka tarzında depigmente alanlar oluşur. Bu noktadan sonra hasar geri dönüşümsüzdür. Olgular bu noktada her zaman semptomatiktir: Harf okuyamama, fotofobi, uzağı bulanık görme, gece görüşünde azalma, görme alanında bozulmalar ve ışık çakmaları en önemli semptomlarıdır (18, 20).

Retinal epitel hasarı sonucu oluşan ciddi retinopati SD-OCT bulgusu ilaç bırakıldıktan sonra en az üç yıl daha devam eder. Depigmentasyon ve fonksiyonel görme kaybı bir yıl veya daha fazla devam edebilir. Parafoveal (hedef tahtası görünümü) değişikliklere ilave olarak perisantral (arcade region - mixed patern)

değişiklikler de gelişebilir. Enteresan olarak bu değişiklikler Uzakdoğu ülkelerinde daha çok görülür (18, 20).

Gözün Monitorizasyonu: Diğer romatizmal ilaçların aksine HCQ ve CQ için sadece retinopati kontrolü yeterlidir. Tedaviye başlamadan önce çok detaylı bir fundus muayenesi yapılmalıdır. Normalse yıllık veya risk faktörü yoksa beş yılda bir yapılabilir (20).

Major Riskler:

Günlük dozun 5mg/kg üzerinde olması,

Beş yıldan fazla kullanım,

Böbrek hastalığı olması,

Tamoksifen kullanımı,

Berberinde maküler bir hastalık bulunması.

Retinopati kininlerin en önemli yan etkisidir. HCQ ve CQ retinopati yan etkisine ait mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Anti-malaryallerin retina epitelinde melanine (Retinal Pigment Epiteli-RPE) bağlanarak fotoreseptörleri etkilediği ve kalıcı körlüğe neden olduğu hipotezlenmektedir. Ancak temel problem RPE’de mi, fotoreseptör seviyesinde mi tam olarak ortaya konulamamıştır. Çalışmalarda bahsedilen retinopati riski ise multifaktöryel etkilenmelerin bir sonucudur. Burada takip metodunun hassasiyeti, ilaç dozu ve tedavi süresi sonucu etkilenmektedir (2, 22, 23).

Bir rejistiri çalışmasında 3995 olguyu incelendikleri çalışmada, olgularda ilk 5-7 yılda riskin çok az olduğu bulunmuş, retinal yan etki riskinin 10., 15. ve 20. yıldan sonra sırasıyla %1, %2,1 ve %3,1 şeklinde arttığı ortaya konulmuştur. Benzer risk, HCQ’nin toplam dozu 1000 grama ulaştığında da görülmüştür (24).

Retinal toksisite 2361 olgulu bir başka çalışmada beş yıl aralıksız HCQ kullanan hastalarda %7,5 oranında bulunmuş.

Retinal toksisite *Central Visual Field Examination* (Santral görme alanı muayenesi) veya SD-OCT yöntemlerinden biriyle değerlendirilmiş. Doz hesaplaması gerçek vücut ağırlığında 5mg/kg olduğunda ilk 10 yılda %2 artarken, 20 yılda %20 oranında artmakta olduğu ortaya konulmuş. Bu çalışmada 5mg/kg dozun altında olduğunda ilk 10 yıl %1’den azken 20 yıldan sonra %4’ün üzerine çıkmaktadır. Aynı çalışmada risk daha yüksek dozlarda, böbrek hastalığında ve aynı anda tamoksifen kullananlarda 2-3 kat artmış (25).

Romatolojik Hastalıklarda Kullanımı

Bugün için anti-malaryaller her ne kadar birçok alanda kullanılıyorsa da aslında kullanım alanları ile ilgili kanıta dayalı tıp esasında değerlendirdiğimizde Tablo-1, 2 ve 3'te olduğu gibidir. Romatolojik hastalıklarda kullanımlarına ait bilgiler değişik kanıt düzeylerinde olsa da bugün için oldukça yaygın ve güvenle kullanılmaktadırlar (Tablo-4) (2).

Tablo-1. Tedavide kullanımında kesin olarak yararlı olduğu gösterilenler.

- Sistemik lupus eritematoz
- Romatoid artrit
- Malarya
- Kütanöz sarkoidozis
- Kütanöz dermatomyozit
- Polimorf ışık erüpsiyonu
- Primer Sjögren sendromu
- Palindromik romatizma

Tablo-2. Tedavide kullanımının etkili olduğu düşünülenler

- Ortopedik Prosedürlerde Profilaksi Amacıyla
- Osteoporoz
- Hiperlipidemi
- Anti-fosfolipid Antikor Sendromu

Sistemik Lupus Eritematoz (SLE)'da Kullanımı

En çok etkili oldukları ve en çok araştırıldıkları hastalık grubudur.

Cilt ve eklem bulgularının tedavisinde, tromboembolik olayların engellenmesinde,

Tablo-4. Kininlerin SLE'de kullanımlarına ait kanıtlar (27).

Klinik öneri	Kanıt düzeyi	Referanslar
ANA pozitif bir hastanın ilk incelemesi sırasında	C	15
ACR kriterlerinden 4 tanesini sağlamış SLE tanılı hasta	C	8
Hafif SLE'li hasta kinin tedavisi ile birlikte hasta eğitimi (güneşten ve aşırı egzersizden kaçınma vs.)	C	8
Hidroksiklorokin (plaquenil) SLE'li hastaların artrit ağrılarını azaltması	A	32
Glikokortikoid ve immunsupresanların (+) hidroksiklorokin birlikte kullanımı böbrek fonksiyonlarını SLE'li hastalarda glikokortikoidlerin tek başına kullanımlarından daha iyi korur.	A	32
Glikokortikoid mikofenolat veya siklofosfamid ile steroid kombinasyonu SLE nefritini remisyona sokmada çok etkilidir.	A	28

SLE: sistemik lupus eritematoz, ANA: antinükleer antikor, ACR: Amerikan Romatoloji Cemiyeti

kontitüsyonel (yapısal-bünyesel) semptomların iyileştirilmesinde ve klinik relapsların engellenmesinde etkilidir.

Tablo-3. Tedavide kullanımının muhtemelen etkili olduğu düşünülenler.

- Porfiryra kütene tarda
- Hiperkalsemi
- Kronik yorgunluk sendromu
- Astım
- Polimyaljiya romatika
- Atopik dermatit
- Morfea
- Ürtikeryal vaskülit

Kortikosteroid ve immunsüpresiflerle beraber kullanıldıklarında nefrit gibi organ tehdidi oluşturan durumlarda da etkili olduğuna ve tromboembolik olayları engellediğine dair kanıtlar mevcuttur. Organ tutulumu olmayan hem yetişkin hem de çocukluk çağı SLE hastalarının %80 ninde hastalığı remisyona soktuğu gösterilmiştir. Hydroxychloroquine'nin birçok çalışmada hastaların yaşam süresini uzattığı kanıtlanmıştır. Bu bulgu şüpheli olgularda hastalara tedaviye başlama kararında çok etkilidir. Quinacrine göz tutulumu riski olanlarda ya da aşırı halsizliği olanlarda tercih sebebidir. Klorakin ve HCQ ile birlikte kullanımı sinerjistik etki yaratır ve izleri kalmış lupus döküntülerinin tedavisinde çok etkilidir (26-29).

HCQ kan seviyesinin ölçülmesi tedavinin güvenliği ve etkinliği için önerilecek bir yöntem değildir. Ancak, birkaç çalışmada kullanılabileceği yönünde olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Bir prospektif çalışmada altı ay boyunca günde 400 mg HCQ alan 143 hastada düşük kan seviyelerinde SLE'nin daha aktif olduğu gösterilmiştir. Düşük kan seviyelerinde SLE'nin daha aktif olduğu başka bazı çalışmalarla da desteklenmiştir. Bir çalışmada en az 500 ng/mL HCQ plazma seviyesi alt sınır olarak saptanmış olguların ancak %56'sı bu seviyeyi ilk ay %80'i ancak üç ve daha fazla ayda bu seviyeye ulaştığı (30-32).

Romatoid Artrit'te Kullanımı

Etkinlikleri romatoid artritte aslında çok düşüktür. O nedenle hafif ve orta şiddetteki olgulara kullanılır. Diğer DMARD'larla ve NSAİ'lerle kombine edilebilirler. Bir çalışmada HCQ'nun yüklem dozuna cevap hızının arttırdığı ve GİS yan etkilerini azalttığına dair bulgular mevcuttur. Jüvenil idiyatik artrit, jüvenil dermatomyozit, sistemik jüvenil idiyatik artrit (Still Hastalığı), Sıkka Hastalığı, palindromik romatizmada da anti-inflamatuar etkilerinin olduğuna dair güçlü bulgular vardır (33).

Diyabet Riskinde Azalma

Küçük bir randomize çalışmada Tip-II diyabetli hastalarda HCQ sülfanüreye dirençli hastalarda glisemik kontrolü kolaylaştırdığına dair bulgular elde edilmiştir. Bu bulgular almanlara göre

yapılan büyük bir karşılaştırmalı gözlemsel bir çalışmayla da desteklenmiştir (34, 35).

Sonuç

Anti-malaryallar romatolojik hastalıklarda sıklıkla kullanılan, GİS emilimi çok iyi, güvenli, oldukça etkili ve 2-3 ay gibi uzun etkili ilaçlardır. Esas olarak hem kendisi hem de hepatik metabolitleri böbrekten atıldıkları için renal fonksiyonlar azaldığında doz azaltılması gerekir. Anti-inflamatuar etkileri pek çok noktada oluşur ancak hangisi temel mekanizmadır, bugün için bilinmemektedir. Hipoglisemik etkileri vardır. Bu etki bazı olgularda önemli olabilir.

- Alerjik cilt reaksiyonları, psikoz, epilepsi benzeri ataklar, miyopati, ve retinal hasarlar gibi ciddi yan etkiler oldukça nadirdir. Daha sık görülen bulantı-kusma ve dispepsi gibi GİS yan etkileridir.
- Göz kontrolü tedaviye başlamadan önce mutlaka yapıp, ilk beş yılda kontrol periyodları bireyselleştirilmeli, beş yıldan sonra en az yılda bir yapılmalıdır.
- Olgu 80 kg üzerinde ise günlük 400 mg başlangıç doz ile başlanabilir 80 kg altında 5mg/kg doz üstüne çıkılmazsa oküler ve renal yan etkiler nadirdir.
- Gebelikte renal fonksiyonlar normal olduğunda güvenle kullanılabilir.

Kaynaklar

1. K. Hüsnü Can Başer, "Kinin'in hikâyesi," TAB Bülteni, Sayı 10 (1994), s.17-23.
2. Rynes RI. Antimalarial Drugs. In: Kelly WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB (eds). Textbook of Rheumatology, 5th Ed, WB Saunders, Philadelphia 1997. 747-58.
3. Rynes RI. Antimalarial drugs. In: Ruddy S, Harris ED Jr, Sledge CB (eds). Kelley's Textbook of Rheumatology. 6th Ed. Philadelphia:WB Saunders; 2001. p.859-67.
4. Tett SE, Cutler DJ, Day RO. Bioavailability of hydroxychloroquine tablets assessed with deconvolution techniques. J Pharm Sci 1992; 81: 155-9.
5. Furst DE. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and chloroquine during treatment of rheumatic diseases. Lupus 1996; 5 Suppl 1:S11-5.
6. Rynes RI. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. Br J Rheumatol 1997;36(7):799-805.
7. Furst DE, Lindsley H, Baethge B, et al. Dose-loading with hydroxychloroquine improves the rate of response in early, active rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind six-week trial with eighteen-week extension. Arthritis Rheum 1999; 42: 357-65.
8. Munster T, Gibbs JP, Shen D, et al. Hydroxychloroquine concentration-response relationships in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002; 46: 1460-9.
9. Aponte J, Petrelli M, von Dawson N. Liver enzyme levels in arthritis patients treated with long-term bolus methotrexate. Arthritis Rheum 1992; 35: 126-8.
10. Gladman DD, Urowitz MB, Senécal JL, et al. Aspects of use of antimalarials in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1998; 25: 983-5.

11. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two metaanalyses. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1449-61.
12. Jallouli M, Francès C, Piette JC, et al. Hydroxychloroquine-induced pigmentation in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 935-40.
13. Bahloul E, Jallouli M, Garbaa S, et al. Hydroxychloroquine-induced hyperpigmentation in systemic diseases: prevalence, clinical features and risk factors: a cross-sectional study of 41 cases. *Lupus* 2017; 26: 1304-8.
14. Mosak J, Furie R. Comparative safety of therapies in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2012; 38: 795-807.
15. Sorbara S, Cozzani E, Rebora A, Parodi A. Hydroxychloroquine in psoriasis: is it really harmful? *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 450-1.
16. Estes ML, Ewing-Wilson D, Chou SM, et al. Chloroquine neuromyotoxicity. Clinical and pathologic perspective. *Am J Med* 1987; 82: 447-55.
17. Casado E, Gratacós J, Tolosa C, et al. Antimalarial myopathy: an underdiagnosed complication? Prospective longitudinal study of 119 patients. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(3):485-90.
18. 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.
19. Marmor MF, Hu J. Effect of disease stage on progression of hydroxychloroquine retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132:1105-12.
20. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, et al. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2002; 109 (7): 1377-82.
21. Rynes RI, Bernstein HN. Ophthalmologic safety profile of antimalarial drugs. *Lupus* 1993; 2 Suppl 1:S17-9.
22. Block JA. Hydroxychloroquine and retinal safety. *Lancet* 1998; 351(9105): 771.
23. Rosenbaum JT, Mount GR, Youssef J, Lin P. New Perspectives in Rheumatology: Avoiding Antimalarial Toxicity. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1805-9.
24. 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: 775-84.
25. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: 1453-60.
26. Wallace DJ. Antimalarial therapies. In: Dubois' *Lupus Erythematosus*, 7th edition, Wallace, DJ, Hahn, BH (Eds), Williams & Wilkins, Baltimore 2007. 1152-74.
27. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in SLE: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 20-8.
28. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15: 577-83.
29. Sisó A, Ramos-Casals M, Bové A, et al. Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: influence on outcomes and survival. *Lupus* 2008; 17: 281-8.
30. Lafyatis R, York M, Marshak-Rothstein A. Antimalarial agents: closing the gate on Toll-like receptors? *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3068-70.
31. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot JS, et al. Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3284-90.
32. Durcan L, Clarke WA, Magder LS, Petri M. Hydroxychloroquine blood levels in systemic lupus erythematosus: clarifying dosing controversies and improving adherence. *J Rheumatol* 2015; 42: 2092-7.
33. Furst DE, Lindsley H, Baethge B, et al. Dose-loading with hydroxychloroquine improves the rate of response in early, active rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind six-week trial with eighteen-week extension. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 357-65.
34. Gerstein HC, Thorpe KE, Taylor DW, Haynes RB. The effectiveness of hydroxychloroquine in patients with type 2 diabetes mellitus who are refractory to sulfonylureas--a randomized trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 55: 209-19.
35. Wasko MC, Hubert HB, Lingala VB, et al. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA* 2007; 298: 187-93.