



ความชุกและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติ จากยา Chloroquine และ Hydroxychloroquine

สิริธร คุระทอง พ.บ.,ว.ว. จักษุวิทยา^{1*}

กรวิภา เหมะรัต พ.บ.,ว.ว. จักษุวิทยา¹

สิริรุ่ง หนูนพระเดช พ.บ.¹

สิริพร มานวรงค์ชัย พ.บ.,ว.ว. อายุรศาสตร์ทั่วไป, ว.ว. อายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม²

¹ ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

² ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

* ผู้ติดต่อ, อีเมล: sireedhorn@nmu.ac.th

Vajira Med J. 2021; 65 Suppl: S1-14

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2021.xx>

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อตรวจหาความชุกของโรคจอประสาทตาผิดปกติที่เกิดจากยา chloroquine และ hydroxychloroquine และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคของจอประสาทตา

วิธีดำเนินการวิจัย: เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันต้านทานตนเองที่มีอายุมากกว่า 18 ปี มีประวัติได้รับยา chloroquine, hydroxychloroquine ชนิดใดชนิดหนึ่ง หรือทั้งสองชนิด ในโรงพยาบาลวชิรพยาบาล ในช่วงเวลา มกราคม 2560 ถึงธันวาคม 2562

ผลการวิจัย: ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ทั้งหมดจำนวน 177 คน พบเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติจากยาทั้งหมดจำนวน 19 คน คิดเป็นร้อยละ 10.7 โดยที่ 17 คน จาก 19 คน ที่มีภาวะจอประสาทตาผิดปกติมีรอยโรคเกิดที่ตำแหน่งไกลกว่า 10 องศาจากจุดรับภาพ ปัจจัยที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดโรค ได้แก่ ระยะเวลาที่ได้รับยา chloroquine ($p=0.009$) ปริมาณยา chloroquine สะสม ($p=0.009$) และ ปริมาณยาสะสมรวมของ chloroquine และ hydroxychloroquine ($p=0.015$) ปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 2 ปัจจัยจากการวิเคราะห์แบบพหุตัวแปร ได้แก่ ระยะเวลาที่ได้รับยา chloroquine (adjusted OR=1.01; 95%CI 1.00-1.02, $p=0.01$) และ โรคตับ (adjusted OR=23.72; 95%CI 1.25-448.68, $p=0.035$)

สรุป: ผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันต้านทานตนเองที่ได้รับยา chloroquine และ hydroxychloroquine ในโรงพยาบาล มีความชุกของการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติร้อยละ 10.7 ปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติ ได้แก่ ระยะเวลาที่ได้รับยา chloroquine และโรคตับ ปัจจัยที่อาจเพิ่มความเสี่ยงได้แก่ ปริมาณยา chloroquine สะสมและปริมาณยาสะสมรวมของ chloroquine และ hydroxychloroquine

คำสำคัญ: ความชุก, ปัจจัยเสี่ยง, โรคจอประสาทตา, ยาคลอโรควิน



Prevalence and Risk Factors of Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy

Sireedhorn Kurathong MD^{1*}

Kornwipa Hemarat MD¹

Seerung Noonpradej MD¹

Siriporn Manavathongchai MD²

¹ Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navaminidradhiraj University, Bangkok, Thailand

² Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navaminidradhiraj University, Bangkok, Thailand

* Corresponding author, e-mail address : sireedhorn@nmu.ac.th

Vajira Med J. 2021; 65 Suppl: S1-14

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2021.xx>

Abstract

Objective: To evaluate the prevalence and risk factors of chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy.

Methods: Retrospective cohort study was conducted at Vajira hospital. Medical records of autoimmune patients who received chloroquine and hydroxychloroquine from January 2017 to December 2019 were reviewed.

Results: Of the 177 enrolled patients, 19 patients developed retinopathy. The prevalence of chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy was 10.7%. 17 patients had the pericentral pattern of retinal change, whereas only 2 patients had the classic parafoveal distribution of retinal damage. Factors associated with retinopathy were duration of chloroquine treatment ($p=0.009$), cumulative dose of chloroquine ($p=0.009$) and cumulative dose of chloroquine with hydroxychloroquine ($p=0.015$). After using multivariate analysis, duration of chloroquine treatment (adjusted OR=1.01; 95%CI 1.00-1.02, $p=0.01$) and liver disease (adjusted OR=23.72; 95%CI 1.25-448.68, $p=0.035$) were significant.

Conclusions: The prevalence of chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy was 10.7%. Factors associated with retinopathy were duration of chloroquine treatment and liver disease. Factors that may associated with retinopathy were cumulative dose of chloroquine, cumulative dose of chloroquine with hydroxychloroquine.

Keywords: prevalence, risk factor, chloroquine retinopathy, hydroxychloroquine retinopathy

บทนำ

Chloroquine (CQ) และ hydroxychloroquine (HCQ) เป็นยาที่ใช้กันแพร่หลายในการรักษาโรคภูมิคุ้มกันตัวเอง เนื่องจากเป็นยาที่ปลอดภัยและมีผลข้างเคียงน้อยกว่ายากดภูมิคุ้มกันตัวอื่นๆ แต่ยา CQ และ HCQ สามารถทำให้เกิดพิษต่อจอประสาทตา (CQ/HCQ retinopathy) แบบถาวร แม้จะหยุดใช้ยาไปแล้วก็ตาม¹ ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับยา CQ และ HCQ จึงควรได้รับการตรวจตาเป็นระยะ

มีการวิจัยรายงานถึงความชุกของโรคจอประสาทตาผิดปกติจาก CQ และ HCQ ในประเทศไทยอยู่ที่ 2.4-31.3%²⁻⁹ ในโรงพยาบาลวชิรพยาบาลเคยมีรายงานของ CQ retinopathy ในปีพ.ศ. 2558 อยู่ที่ 7.9%²

เนื่องจากตามคำแนะนำ ของ American Academy of Ophthalmology (AAO) ในปี 2554¹⁰ ได้แนะนำให้ทำการตรวจค้นหาภาวะจอประสาทตาผิดปกติจากยา CQ และ HCQ ด้วยการตรวจ computerized visual field test (CTVF) 10-2 ซึ่งใช้ในการตรวจลานสายตาที่ผิดปกติบริเวณรอบจุดรับภาพ (parafoveal) และ spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) ซึ่งจะตรวจพบการบางลงของจอประสาทตาที่ชั้น outer nuclear layer, external limiting membrane, inner/outer segment junction หรือชั้น retinal pigment epithelium แต่เนื่องจากมีรายงานพบความผิดปกติที่ตำแหน่งรอบนอกของจุดรับภาพ (perifoveal) เป็นจำนวนมากในผู้ป่วย non-caucasian ดังนั้นในปี 2559¹¹ AAO จึงได้เปลี่ยนแปลงคำแนะนำให้ผู้ป่วยที่ได้รับ CQ และ HCQ ต้องได้รับการตรวจตาเพื่อค้นหาภาวะความผิดปกติของจอประสาทตาที่อาจเกิดขึ้นโดยพบมีการลดความไวต่อการมองเห็น (decrease sensitivity) จากการตรวจลานสายตาด้วย computerized visual field test (CTVF) 24-2 หรือ 30-2 เป็นจำนวน 2 ครั้งติดกัน และ wide angle spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) ซึ่งจะทำการตรวจหารอยโรคของจอประสาทตาที่มีบริเวณกว้างขึ้นกว่าเดิม

นอกจากนี้ตามคำแนะนำของ AAO ในปี 2559¹¹ ยังพบว่าปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติจาก CQ และ HCQ ได้แก่ การได้รับยา CQ มากกว่า 2.3 มก./กก./วัน หรือ การได้รับยา HCQ มากกว่า 5 มก./กก./วัน โดยคำนวณ

โดยใช้น้ำหนักตัวที่แท้จริงของผู้ป่วย ผู้ป่วยที่มีโรคของจอประสาทตาอยู่เดิม ผู้ป่วยที่มีโรคไต และผู้ป่วยได้รับยา tamoxifen ร่วมด้วย ซึ่งเป็นความเสี่ยงที่เปลี่ยนแปลงและเพิ่มเติมจากคำแนะนำในปี 2554¹⁰ ซึ่งประกอบไปด้วย การได้รับยา CQ มากกว่า 3 มก./กก./วันหรือ HCQ มากกว่า 6.5 มก./กก./วัน โดยคำนวณจากน้ำหนักในอุดมคติของผู้ป่วย ผู้ป่วยที่มีโรคของจอประสาทตาอยู่เดิม ผู้ป่วยโรคไต ผู้ป่วยโรคตับ ผู้สูงอายุ และการถ่ายทอดทางพันธุกรรม (ตารางที่ 1)

เนื่องจากยังไม่มีผู้รายงานความชุกของโรคจอประสาทตาผิดปกติจาก CQ และ HCQ โดยการตรวจด้วยคำแนะนำใหม่ของ AAO ในปี 2559 ในประเทศไทยโดยการตรวจคัดกรองผู้ป่วยด้วยการตรวจลานสายตา CTVF 30-2 และการตรวจ wide angle SD-OCT คณะผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะทำการศึกษาค้นหาอุบัติการณ์ของโรคจอประสาทตาผิดปกติจาก CQ และ HCQ ที่เกิดขึ้นภายในโรงพยาบาลวชิรพยาบาล นอกจากนี้ยังจะทำการศึกษาค้นหาความเสี่ยงเปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับยา CQ และ HCQ ที่เกิดโรคของจอประสาทตาและไม่เกิดโรคของจอประสาทตาอีกด้วย

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลัก เพื่อตรวจหาความชุกของโรคจอประสาทตาผิดปกติที่เกิดจากยา CQ และ HCQ

วัตถุประสงค์รอง เพื่อหาปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติจากยา CQ และ HCQ

รูปแบบการวิจัย

การศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective cohort study)

เกณฑ์การคัดเข้า

ผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันตนเองที่มีอายุมากกว่า 18 ปี ที่ได้รับยา CQ หรือ HCQ ในโรงพยาบาลวชิรพยาบาล ในช่วงเวลา มกราคม 2560 ถึง ธันวาคม 2562

เกณฑ์การคัดออก

1. ผู้ป่วยที่มีโรคซึ่งทำให้มีลานสายตาผิดปกติ เช่น ต้อหิน โรคของเส้นประสาทและจอประสาทตาจากสาเหตุอื่น

ตารางที่ 1:

ตารางเปรียบเทียบคำแนะนำของ American Academic of Ophthalmology ในการตรวจหาภาวะ HCQ retinopathy ในปีพ.ศ. 2554 และปี พ.ศ. 2559

คำแนะนำ	ปีพ.ศ. 2554 ¹⁰	ปี พ.ศ. 2559 ¹¹
ระยะเวลาส่งตรวจตาครั้งแรก	ก่อนให้ยา หรือภายใน 1 ปีหลังให้ยา	ก่อนให้ยา หรือภายใน 1 ปีหลังให้ยา
การนัดตรวจตาหลังเริ่มยา	หลังเริ่มยา 5 ปี นัดตรวจทุก 1 ปี	หลังเริ่มยา 5 ปี นัดตรวจทุก 1 ปี
ในกรณีไม่มีปัจจัยเสี่ยง		
ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะ HCQ retinopathy	HCQ มากกว่า 6.5 มก./กก/วัน CQ มากกว่า 3 มก./กก/วัน คำนวณโดยใช้น้ำหนักในอุดมคติ มีโรคของจอประสาทตาอยู่เดิม โรคไต โรคตับ ผู้สูงอายุ การถ่ายทอดทางพันธุกรรม	HCQ มากกว่า 5 มก./กก/วัน CQ มากกว่า 2.3 มก./กก/วัน คำนวณโดยใช้น้ำหนักตัวที่แท้จริง มีโรคของจอประสาทตาอยู่เดิม โรคไต ได้รับยา Tamoxifen
วิธีการตรวจ	Computerized visual field test (CTVF) 10-2 Spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) Multifocal electroretinogram (mfERG) Fundus autofluorescence (FAF)	Computerized visual field test (CTVF) 24-2 หรือ 30-2 Wide angle Spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) Multifocal electroretinogram (mfERG) Fundus autofluorescence (FAF)

2. ผู้ป่วยที่ไม่มีผลลานสายตา CTVF 30-2 หรือ ผลการสแกนจอประสาทตาด้วย SD-OCT

3. ผลของลานสายตาไม่น่าเชื่อถือ โดยพิจารณาจากค่าความน่าเชื่อถือ เช่น fixation loss มากกว่า 20%, false positive หรือ false negative มากกว่า 33% ในการตรวจ CTVF

4. ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติได้รับยารักษาโรคภูมิคุ้มกันต้านทานตนเองจากโรงพยาบาลอื่นมาก่อน

ขนาดตัวอย่าง

คำนวณโดยอ้างอิงจากการศึกษา Prevalence and risk factors for chloroquine maculopathy and role of plasma chloroquine and desethylchloroquine concentrations in predicting chloroquine

maculopathy ของ Praveena Chiowchanwisawakit และคณะ⁸ ผลการศึกษาพบว่ามีความชุกของจอประสาทตาผิดปกติจากยา HCQ 13.5% ขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้คือ 179 คน

นิยามตัวแปร

ตัวแปรหลัก จำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะจอประสาทตาผิดปกติโดยพิจารณาจาก

1. มีลานสายตา CTVF 30-2 ผิดปกติจากการตรวจด้วยเครื่อง Humphrey Field Analyzer II (Zeiss Meditech Inc., Dublin, CA, USA) โดยพบมีการลดความไวต่อการมองเห็น (decrease sensitivity) ในตำแหน่งเดิม 2 ครั้งติดกัน

2. จากการตรวจ Wide angle SD-OCT ด้วยเครื่อง Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg,

Germany) พบการบางลงของจอประสาทตาที่ชั้น outer nuclear layer, external limiting membrane, inner/outer segment junction หรือ retinal pigment epithelium

ทำการลดตัวแปรกวนด้วยการคัดเลือกผู้ป่วยที่ไม่มี ความผิดปกติของเส้นประสาทตาหรือจอประสาทตาอื่น ๆ มาเข้าร่วมการวิจัย เพื่อป้องกันความคลาดเคลื่อนในการแปลผล ลานสายตาและผลการสแกนจอประสาทตาผิดปกติที่อาจเกิด จากสาเหตุอื่น และลดความลำเอียงด้วยการอ่านผลโดยผู้วิจัย สองคนซึ่งเป็นจักษุแพทย์ โดยที่ผลการอ่านต้องมีความผิดปกติ ที่ตรงกันเป็นเอกฉันท์จึงทำการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยได้

วิธีดำเนินการวิจัย

หลังจากได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาลแล้ว ได้เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนักตัว โรคภูมิคุ้มกันตนเองที่ทำให้ผู้ป่วยได้รับยา CQ และ/หรือ HCQ โรคประจำตัวอื่นๆ ปริมาณยาที่ได้รับในแต่ละวัน ปริมาณยาสะสม จำนวนปีที่ได้รับยา CQ และ/หรือ HCQ

เนื่องจากมีผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันตนเองจำนวนมากที่ได้รับยาทั้งสองชนิด ในการคำนวณปริมาณยา รวมถึงอ้างอิงจากการทดลองในสัตว์ทดลองพบว่า การกระจายยาสมบูรณ์ (absolute distribution value) ของยา CQ มีค่ามากกว่า HCQ อยู่ที่ 2.5 เท่า การคำนวณปริมาณยาของผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้ง CQ และ HCQ จึงทำการคำนวณโดยรวม ปริมาณยา HCQ กับ 2.5 เท่าของปริมาณ CQ ที่ได้รับ¹²⁻¹³

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ อายุ น้ำหนักตัว ปริมาณยาที่ได้รับในแต่ละวัน ปริมาณยาสะสม และ จำนวนปีที่ได้รับยา CQ หรือ HCQ นำเสนอโดยค่าเฉลี่ย (mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) วิเคราะห์ด้วยวิธี Wilcoxon rank-sum และ Fisher exact test กำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับน้อยกว่า 0.05

ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ เพศ โรคประจำตัวที่ทำให้ผู้ป่วยได้รับยา CQ หรือ HCQ และ โรคประจำตัวอื่นๆ ได้แก่ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคไตและโรคตับ นำเสนอ

โดยการแจกแจงค่าความถี่ (frequency) และร้อยละ (percentage)

การเปรียบเทียบปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติจากยา CQ หรือ HCQ แต่ละปัจจัย โดยใช้การคำนวณ odds ratio โดยใช้การคำนวณทางสถิติ univariable analysis ปัจจัยเสี่ยงที่มีค่า p values < 0.2 จะนำมาคำนวณด้วย multivariable analysis กำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับน้อยกว่า 0.05

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันตนเองที่ได้รับยา CQ หรือ HCQ ในโรงพยาบาลวชิรพยาบาลในช่วงเวลา มกราคม 2560 ถึงธันวาคม 2562 มีจำนวนทั้งหมด 192 คน คัดออก 15 คน เนื่องจากผู้ป่วยมีโรคจอประสาทตาผิดปกติจากสาเหตุอื่น 2 คน ผู้ป่วยไม่มีผลลานสายตา CTVF 30-2 จำนวน 3 คน ไม่มีผลการสแกนจอประสาทตาด้วย SD-OCT จำนวน 2 คน และผู้ป่วยเคยมีประวัติได้รับยารักษาโรคภูมิคุ้มกันตนเองจากโรงพยาบาลอื่นมาก่อน 8 คน เหลือผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาจำนวน 177 คน

ตารางที่ 2 แสดงลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันตนเองที่ได้รับยา CQ หรือ HCQ จำนวน 177 คน พบว่าเกิดความผิดปกติของจอประสาทตาจากยาจำนวน 19 คน (ร้อยละ 10.7) เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดจอประสาทตาผิดปกติกับกลุ่มที่ไม่เกิดจอประสาทตาผิดปกติ พบว่าปัจจัยที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ได้แก่ ระยะเวลาที่ได้รับยา CQ ปริมาณยา CQ สะสม และปริมาณยาสะสมรวมของ CQ และ HCQ

ปัจจัยที่พบมีความแตกต่างของกลุ่มที่มีและไม่มีจอประสาทตาผิดปกติที่มีค่า p value น้อยกว่า 0.2 แต่มากกว่า 0.05 ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคไขข้อในเลือดสูง และโรคตับ

จากการคำนวณพบว่าปัจจัยทางด้านอายุ เพศ น้ำหนัก โรคภูมิคุ้มกันตนเองที่เป็นสาเหตุให้ได้รับยา ได้แก่ โรค SLE และโรคภูมิคุ้มกันตนเองอื่นๆนอกจากโรค SLE และโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคความดันโลหิตสูง เบาหวาน โรคไต โรคทางเดินหายใจ โรคหัวใจและกล้ามเนื้ออ่อนแรงของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ

ตารางที่ 2:

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยได้รับยา CQ และ/ หรือ HCQ จำแนกตามการเกิดจอประสาทตาผิดปกติ

ลักษณะทั่วไป	จอประสาทตาผิดปกติ n = 19 (10.7%)	ไม่มีจอประสาทตาผิดปกติ n = 158 (89.3%)	P-value
อายุเฉลี่ย ±SD (ปี)	52.37±13.48	48.99±13.18	0.294
เพศ			
หญิง, จำนวน (ร้อยละ)	19 (100)	145 (91.77)	
ชาย, จำนวน (ร้อยละ)	0 (0)	13 (8.23)	0.366
น้ำหนักเฉลี่ย ±SD (กิโลกรัม)	58.16±15.4	59.15±13.04	0.76
ค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย ±SD	24.06±5.75	23.8±4.79	0.83
โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์, จำนวน (ร้อยละ)	12 (63.16)	70 (44.30)	0.147
Systemic Lupus Erythematosus, จำนวน (ร้อยละ)	7 (36.84)	79 (50)	0.336
โรคภูมิคุ้มกันตนเองอื่นๆ จำนวน (ร้อยละ)			
Systemic sclerosis	0 (0)	3 (1.9)	
Still's disease	0 (0)	1 (0.63)	
Erythema nodosum	0 (0)	1 (0.63)	
Viral arthritis	0 (0)	1 (0.63)	
Behcet's disease	0 (0)	1 (0.63)	
Polyclonal hypergammaglobulinemia arthritis	0 (0)	1 (0.63)	
CREST Syndrome	0 (0)	1 (0.63)	1.000
โรคเบาหวาน, จำนวน (ร้อยละ)	2 (10.53)	10 (6.33)	0.621
โรคความดันโลหิตสูง, จำนวน (ร้อยละ)	7 (36.84)	49 (31.01)	0.609
โรคไขมันในเส้นเลือดสูง, จำนวน (ร้อยละ)	4 (21.05)	15 (9.49)	0.128
โรคไต, จำนวน (ร้อยละ)	1 (5.26)	6 (3.80)	0.555
โรคทางเดินหายใจ, จำนวน (ร้อยละ)	0 (0)	3 (1.90)	1.000
โรคตับ, จำนวน (ร้อยละ)	1 (5.26)	1 (0.63)	0.204
โรคหัวใจ, จำนวน (ร้อยละ)	0 (0)	3 (1.90)	1.000
โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง Myasthenia gravis, จำนวน (ร้อยละ)	0 (0)	1 (0.63)	1.000
ระยะเวลาที่ได้รับยา CQ เฉลี่ย ±SD (เดือน)	49.79±48.29	24.71±37.6	0.009*
ระยะเวลาที่ได้รับยา HCQ เฉลี่ย ±SD (เดือน)	32±34.98	38.37±43.42	0.539
ระยะเวลาที่ได้รับยา CQ และ HCQ เฉลี่ย ±SD (เดือน)	81.79±44.23	63.08±43.11	0.095
ปริมาณยา CQ สะสมเฉลี่ย ±SD (มิลลิกรัม)	225246.7±223311	112680±168859.96	0.009*
ปริมาณยา HCQ สะสมเฉลี่ย ±SD (มิลลิกรัม)	226084.2±299413.8	243988.7±294763.7	0.803

ตารางที่ 2:

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยได้รับยา CQ และ/ หรือ HCQ จำแนกตามการเกิดจอประสาทตาผิดปกติ (ต่อ)

ลักษณะทั่วไป	จอประสาทตาผิดปกติ n = 19 (10.7%)	ไม่มีจอประสาทตาผิดปกติ n = 158 (89.3%)	P-value
ปริมาณยา CQ และ HCQ สะสมเฉลี่ย \pm SD (มิลลิกรัม)**	789201 \pm 490367.1	525688.9 \pm 435157.1	0.015*
ปริมาณยา CQ ต่อน้ำหนักตัวต่อวัน เฉลี่ย \pm SD (มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน)	2.05 \pm 1.92	1.4 \pm 1.77	0.133
ปริมาณยา HCQ ต่อน้ำหนักตัวต่อวัน เฉลี่ย \pm SD (มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน)	3.25 \pm 2.95	2.81 \pm 2.3	0.446
ปริมาณยา CQ และ HCQ ต่อน้ำหนักตัวต่อวัน เฉลี่ย \pm SD (มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน)**	6.10 \pm 3.29	5.07 \pm 2.78	0.137

*มีนัยสำคัญทางสถิติ

** คำนวณโดยรวมปริมาณยา HCQ กับ 2.5 เท่าของปริมาณ CQ ที่ได้รับ

ตารางที่ 3 แสดงอัตราเสี่ยงของการเกิดจอประสาทตาผิดปกติ พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดจอประสาทตาผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญคือ ระยะเวลาที่ได้รับยา CQ ปริมาณยา CQ สะสมและปริมาณยาสะสมรวมของ CQ และ HCQ

จากตารางที่ 2 และตารางที่ 3 นำปัจจัยเสี่ยงที่พบมีค่า p value ต่ำกว่า 0.2 และมีค่า odds ratio สูง ได้แก่ โรคภูมิคุ้มกันตนเองรูมาตอยด์ ภาวะไขมันในเลือดสูง โรคตับ และระยะเวลาที่ได้รับ CQ มาคำนวณ multivariable analysis แสดงในตารางที่ 4 โดยพบว่า ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา CQ นานขึ้น 1 เดือนจะเพิ่มอัตราเสี่ยงในการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติ 1.01 เท่า โดยมีระดับความเชื่อมั่น 95% อยู่ระหว่าง 1.00 ถึง 1.03 เท่า มีนัยสำคัญทางสถิติ (p value 0.01) สำหรับโรคตับเพิ่มอัตราเสี่ยงการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติ 23.72 เท่า โดยมีระดับความเชื่อมั่น 95% อยู่ระหว่าง 1.25 ถึง 448.68 เท่า มีนัยสำคัญทางสถิติ (p value 0.035) สำหรับในผู้ป่วยที่มีโรคต้านทานตัวเองรูมาตอยด์ และไขมันในเลือดสูง จะเพิ่มอัตราเสี่ยงในการเกิดจอประสาทตาผิดปกติ 2.39 และ 2.74 เท่าตามลำดับ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p value 0.1, 0.13)

วิจารณ์

จากการวิจัยนี้พบมีความชุกของโรคที่ร้อยละ 10.7 โกล้เคียงผลจากการรายงานในโรงพยาบาลวชิรพยาบาล² ที่ทำในปี 2551-2552 ซึ่งพบอยู่ที่ร้อยละ 7.9 ลานสายตาที่ผิดปกติ ในงานวิจัยนี้พบมีลักษณะ parafoveal หรือ bull's eye maculopathy เพียง 2 คน ในขณะที่ 17 คนมีความผิดปกติของลานสายตาที่ตรวจพบไกลมากกว่าสิบลองศาจากจุดกึ่งกลาง (pericentral scotoma) ซึ่งตรงกับการรายงานของ Melles RB¹⁴ ที่ว่าในคนเอเชียลานสายตาที่ผิดปกติจะพบในบริเวณห่างจาก fovea มากกว่าคน Caucasian ดังนั้นจึงแนะนำการตรวจลานสายตาชนิด 30-2 หรือ 24-2 แทนชนิด 10-2 ในคนเอเชียเสมอ นอกจากนี้เมื่อทำการตรวจติดตามชั้นจอประสาทตาของผู้ป่วยด้วย OCT แม้ว่าจะหยุดยาไปแล้ว พบว่าความผิดปกติที่เกิดขึ้นไม่สามารถฟื้นตัวได้ หากมีการทำลายชั้น external limiting membrane หรือชั้น retinal pigment epithelium ไปแล้ว และมีรายงานพบว่าความผิดปกติอาจลุกลามมากขึ้นไปบริเวณอื่นของจอประสาทตาได้ด้วยแม้หยุดยาไปแล้ว¹⁵⁻¹⁶ ดังนั้นการตรวจตาจึงมีความจำเป็นในการสืบหาความผิดปกติให้ได้ตั้งแต่ช่วงระยะแรกของการเกิดโรค เพื่อป้องกันความเสียหายแบบถาวร

ตารางที่ 3:

อัตราความเสี่ยงการเกิดจอประสาทตาผิดปกติ จำแนกตามลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

ประเภทความเสี่ยง	Crude OR	95% CI	P-value
อายุ	1.02	0.98 -1.06	0.293
น้ำหนักตัว	0.99	0.96-1.03	0.757
ดัชนีมวลกาย	1.01	0.92-1.11	0.828
โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์	2.16	0.81-5.76	0.126
Systemic Lupus erythematosus	0.58	0.22-1.56	0.282
โรคเบาหวาน	1.74	0.35-8.62	0.497
โรคความดันโลหิตสูง	1.30	0.48-3.5	0.606
โรคไขมันในเลือดสูง	2.54	0.75-8.65	0.135
โรคไต	1.41	0.16-12.36	0.758
โรคตับ	8.72	0.52-145.51	0.131
ระยะเวลาที่ได้รับยา CQ	1.01	1.00-1.02	0.012*
ระยะเวลาที่ได้รับยา HCQ	1.0	0.98-1.01	0.538
ระยะเวลาที่ได้รับยา CQ และ HCQ	1.00	1.0-1.02	0.099
ปริมาณยา CQ สะสม	1.0	1.00-1.00	0.013*
ปริมาณยา HCQ สะสม	1.0	1.00-1.00	0.802
ปริมาณยา CQ และ HCQ สะสม **	1	1.00-1.00	0.02*
ปริมาณยา CQ ต่อน้ำหนักตัวต่อวัน	1.21	0.94-1.55	0.137
ปริมาณยา HCQ ต่อน้ำหนักตัวต่อวัน	1.08	0.89-1.31	0.445
ปริมาณยา CQ และ HCQ ** ต่อน้ำหนักตัวต่อวัน	1.12	0.96-1.29	0.142

*มีนัยสำคัญทางสถิติ

** คำนวณโดยรวมปริมาณยา HCQ กับ 2.5 เท่าของปริมาณ CQ ที่ได้รับ

ตารางที่ 4:

อัตราความเสี่ยงการเกิดจอประสาทตาผิดปกติ โดยการวิเคราะห์พหุตัวแปร

ปัจจัยเสี่ยง	Adjusted OR	95%CI	P-value
ระยะเวลาที่ได้รับยา CQ	1.01	1.00-1.02	0.010*
โรคตับ	23.72	1.25-448.68	0.035*
โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์	2.39	0.84-6.87	0.103

*มีนัยสำคัญทางสถิติ

จากตารางที่ 5 จะพบว่าผู้ป่วยที่เกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติจากยาเกิดโรคที่ระยะเวลาน้อยกว่า 5 ปี ถึง 7 คน จาก 19 คนและเกิดภายในระยะเวลาหนึ่งปีแรก 1 คน ซึ่งตรงกับรายงานในผู้ป่วยคนไทยก่อนหน้านี้หลายรายงานที่พบว่าระยะเวลาการเกิดโรคในผู้ป่วยส่วนใหญ่น้อยกว่าห้าปี และทั้งหมดสามารถเกิดได้ภายในหนึ่งปีแรกของการให้ยา⁵⁻⁹ โดยที่ผู้ป่วยจำนวน 5 คนใน 7 คน มีประวัติการได้รับยา HCQ และ/หรือ CQ มากกว่าคำแนะนำของ AAO กล่าวคือ ได้รับยา HCQ มากกว่า 5 มก./กก./วัน และ CQ มากกว่า 2.3 มก./กก./วัน และพบมีผู้ป่วยที่เกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติถึง 11 คน จาก 19 คนที่มีการให้ยาเกินกว่าคำแนะนำของ AAO ซึ่งสาเหตุน่าจะเกิดจากการเปลี่ยนแปลงคำแนะนำเมื่อปี 2554 ที่ให้คำนวณปริมาณยาโดยใช้น้ำหนักในอุดมคติ¹⁰ มาเป็นการใช้น้ำหนักที่แท้จริงในปี 2559¹¹ การคำนวณปริมาณยาจึงต้องระมัดระวังโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีรูปร่างผอม (BMI<18.5)

ในขณะที่รายงานความเสี่ยงในการเกิดโรคจากคำแนะนำของ AAO ในปี 2559¹¹ พบรายงานผู้ป่วยโรคจอประสาทตาจากยาเกิดขึ้นได้น้อยกว่าร้อยละ 1 ที่ระยะเวลา 5 ปี เกิดน้อยกว่าร้อยละ 2 ที่ระยะเวลา 10 ปี และเกิดน้อยกว่าร้อยละ 20 ที่ระยะเวลา 20 ปี และแนะนำให้ผู้ป่วยทุกรายที่จะเริ่มยา CQ และ HCQ ได้รับการตรวจตาเป็นพื้นฐานก่อนเริ่มยา และหากไม่มีความเสี่ยงใด กล่าวคือ มีภาวะไตปกติ ไม่ได้รับยา tamoxifen และไม่มีภาวะโรคจอประสาทตาอื่นๆ ร่วมด้วย แนะนำให้ทำการนัดตรวจตาอีกครั้งหลังได้รับยาแล้วเป็นเวลา 5 ปี แต่หากพิจารณาจากรายงานในเอเชียและในประเทศไทย แล้วการเกิดโรคพบได้เร็วกว่ามาก การตรวจตาที่หลังได้รับยาเป็นเวลา 5 ปี อาจจะทำให้พลาดโอกาสตรวจพบโรคในระยะแรกได้ การศึกษาเพิ่มเติมถึงความแตกต่างของระยะเวลาการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติจากยา CQ และ HCQ ที่เกิดได้เร็วกว่าในผู้ป่วยเชื้อชาติ Asian เมื่อเทียบกับเชื้อชาติ Caucasian จึงมีความจำเป็น รวมถึงการศึกษาสาเหตุที่ทำให้เกิดความผิดปกติของจอประสาทตาในบริเวณส่วนรอบนอกของจอรับภาพ (pericentral) มากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยเชื้อชาติ Asian อีกด้วย

สำหรับความเสี่ยงที่พบบนัยสำคัญทางสถิติคือ ระยะเวลาที่ได้รับยา CQ ปริมาณยาสะสมของ CQ และ ปริมาณยาสะสมรวมของ CQ และ HCQ ปัจจัยเสี่ยงอื่นที่นำมาคำนวณแบบพหุตัวแปร และพบมีความสำคัญทางสถิติได้แก่ โรคตบซึ่งตรงกับคำแนะนำของ AAO ในปี 2554¹⁰ เนื่องจากยา CQ และ HCQ มีการเผาผลาญที่ตับ การทำงานของตับที่ผิดปกติอาจมีผลต่อการสะสมของยาทำให้เกิดพิษได้ แต่จากคำแนะนำในปี 2559¹¹ ไม่พบความสัมพันธ์ที่ชัดเจนของโรคตบกับการเกิดโรคจอประสาทตาจากยา

ในรายงานนี้ไม่พบว่าโรคไตเป็นความเสี่ยงที่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เนื่องมาจากปริมาณผู้ป่วยที่มีจำนวนไม่มาก การศึกษาเป็นระยะเวลานานขึ้นหรือการทำวิจัยแบบพหุสถาบัน (multicenter study) อาจช่วยในการแปลผลมากขึ้น

รายงานนี้ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในปริมาณยาต่อน้ำหนักตัวในแต่ละวัน แต่หากพิจารณาตามตารางที่ 2 จะพบว่าค่าเฉลี่ยของปริมาณยา CQ และ HCQ ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะจอประสาทตาผิดปกติจากยามีปริมาณน้อยกว่าค่าที่ AAO แนะนำ¹¹ กล่าวคือน้อยกว่า 2.3 มก./กก./วัน และ 5 มก./กก./วัน ตามลำดับ ในขณะที่ผู้ป่วยรายที่ได้รับยาทั้งสองชนิด และได้ทำการคำนวณการกระจายยาสัมบูรณ์ (Absolute distribution value) ของยา CQ ว่ามีค่ามากกว่า HCQ อยู่ที่ 2.5 เท่า เมื่อทำการคำนวณจะพบว่ากลุ่มที่เกิดโรคมีค่าเฉลี่ยของยาที่ได้รับอยู่ที่ 6.10 มก./กก./วัน ซึ่งมากกว่าคำแนะนำของ AAO แต่อย่างไรก็ตามค่าที่ได้ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่เกิดโรคจอประสาทตา

การศึกษาความเสี่ยงในการเกิดโรคจอประสาทตาจากยา CQ และ HCQ เช่น เชื้อชาติ พันธุกรรม การใช้ยาบางชนิดที่มีผลต่อการทำงานของตับเพิ่มเติม จะเป็นประโยชน์เพื่ออธิบายสาเหตุของความแตกต่างในระยะเวลาการเกิดโรคและตำแหน่งจอประสาทตาที่ผิดปกติในผู้ป่วยแต่ละรายต่อไป

ตารางที่ 5:

แสดงรายละเอียดผู้ป่วยที่เกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติจากยา

ผู้ป่วย	เพศ	อายุ (ปี)	BMI	โรคมะเร็งที่ตนเอง	โรคประจำตัว	Duration (เดือน)	ปริมาณยา CQ ที่ได้รับต่อวัน (มก./กก./วัน)	ปริมาณยา CQ สะสม (กรัม)	ปริมาณยา HCQ ที่ได้รับต่อวัน (มก./กก./วัน)	ปริมาณยา HCQ สะสม (กรัม)
1	ญ	30	30	SLE	ไม่มี	36*	2.6	219		
2	ญ	33	18.6	SLE	ไม่มี	39*	3.4**	175	8.5**	36
3	ญ	43	29.3	RA	DLP	90	2.0	341	0.5	10
4	ญ	61	24.4	SLE	HT, Hep	45*	1.9	3.7	3.45	292
5	ญ	61	29.73	SLE	DM, HT	122	0.9	260.5		
6	ญ	32	16.9	SLE	ไม่มี	82	6.8**	638.75		
7	ญ	64	23.1	RA	HT	48*	2.8**	208.5		
8	ญ	42	27.5	RA	HT	10*			5.3**	120
9	ญ	43	36.1	RA	HT	95	2.9**	375	2.5	292
10	ญ	48	20.6	SLE	ไม่มี	111	2.9**	524.6	3.4	54
11	ญ	36	18.2	SLE	ไม่มี	55*			7.1**	437
12	ญ	62	27.2	RA	DM, DLP	60			3.6	438
13	ญ	60	21.6	RA	DLP	132	2.9**	443	1.8	111
14	ญ	58	15.89	RA	ไม่มี	19*			8.5**	164
15	ญ	55	19.7	RA	HT, KD	156	4.5**	547.5	2.1	201
16	ญ	72	32.9	RA	HT	151	1.8	495.2	0.2	4.2
17	ญ	59	23.3	RA	DLP	136			4.8	1,113
18	ญ	65	23.4	RA	ไม่มี	80	4.5**	97.5	7.2**	804
19	ญ	71	18.44	RA	ไม่มี	87	1.5	169.25		

ญ=เพศหญิง ช=เพศชาย RA=โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ SLE= Systemic Lupus Erythematosus
 DLP= โรคไขข้ออักเสบเรื้อรัง HT= โรคความดันโลหิตสูง DM= โรคเบาหวาน Hep= โรคตับ KD= โรคไต
 * ผู้ป่วยที่เกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติจากยาใน 5 ปีหลังเริ่มยา
 ** ผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณยาต่อวันมากกว่าที่ AAO แนะนำ กล่าวคือ ได้รับยา HCQ มากกว่า 5 มก./กก./วัน และ CQ มากกว่า 2.3 มก./กก./วัน

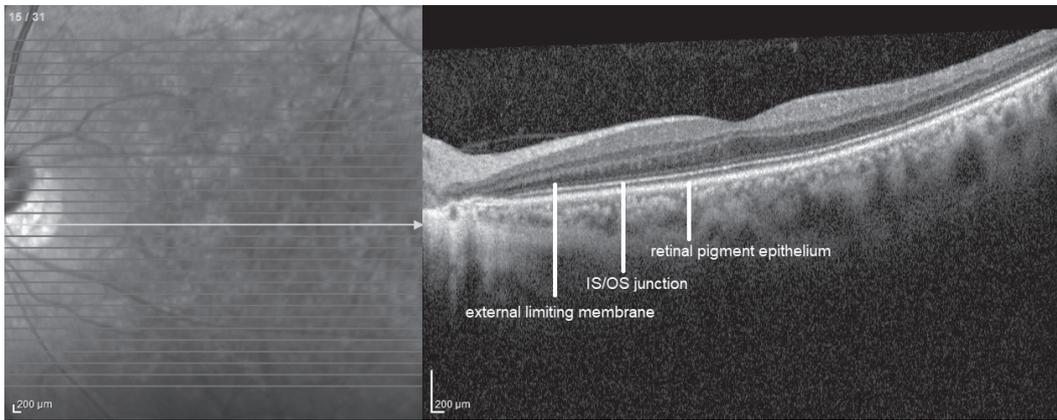
สรุป

ยากลุ่ม CQ และ HCQ เป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย และเป็นประโยชน์ในการรักษาโรคแพ้ภูมิตนเองหลายชนิด แพทย์ที่ทำการรักษาและจักษุแพทย์ควรมีความตระหนักถึงผลข้างเคียงต่อจอประสาทตาที่เกิดจากยา การส่งตรวจตาควรทำก่อนได้รับยาเพื่อประเมินความเสี่ยงในการเกิดโรคจอประสาทตาของผู้ป่วย และตรวจติดตามภายในปีแรกหลังให้ยา โดยใช้เครื่องมือในการตรวจที่เหมาะสมเพื่อให้

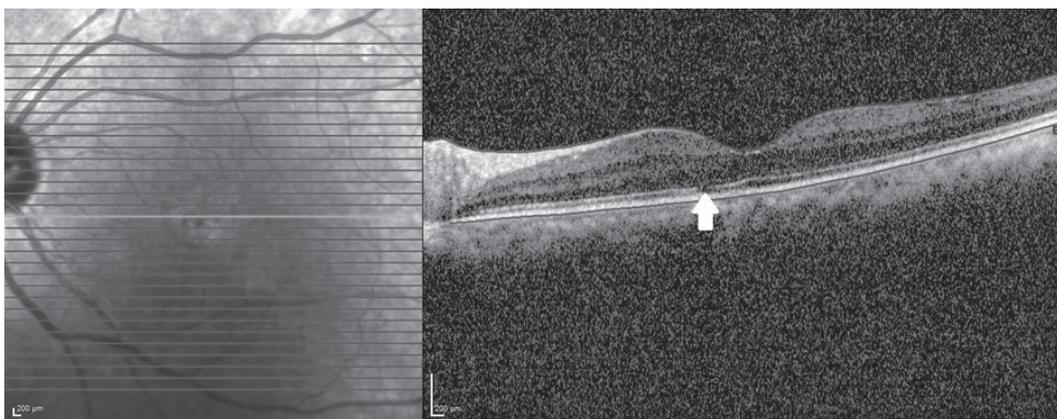
สามารถตรวจพบรอยโรคได้ตั้งแต่ในระยะเริ่มต้น เป็นการป้องกันไม่ให้เกิดความผิดปกติของจอประสาทตาที่ถาวรที่ผู้ป่วยไม่ได้ และอาจมีการดำเนินโรคต่อไปในบางรายถึงแม้จะหยุดยาไปแล้วก็ตาม

การมีส่วนได้ส่วนเสียในโครงการวิจัย (conflict of interest)

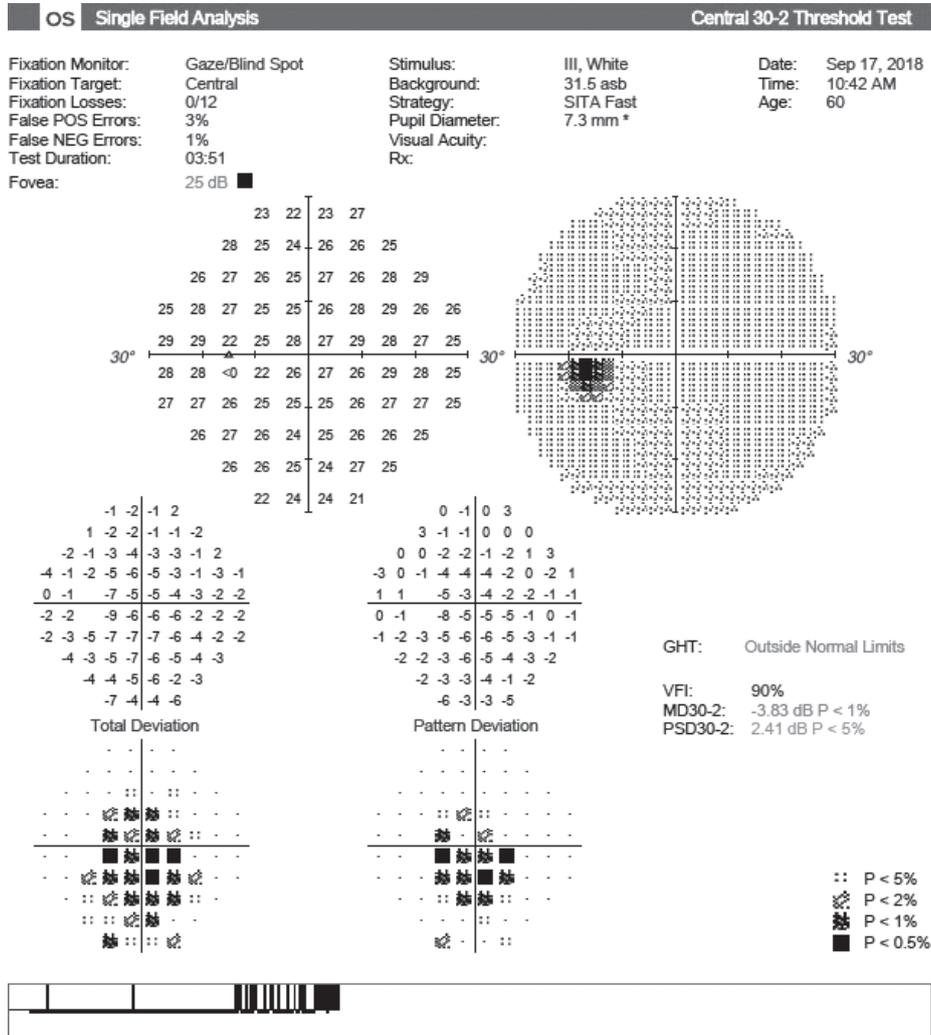
คณะผู้วิจัยไม่มีผลประโยชน์ทับซ้อนในการวิจัยนี้



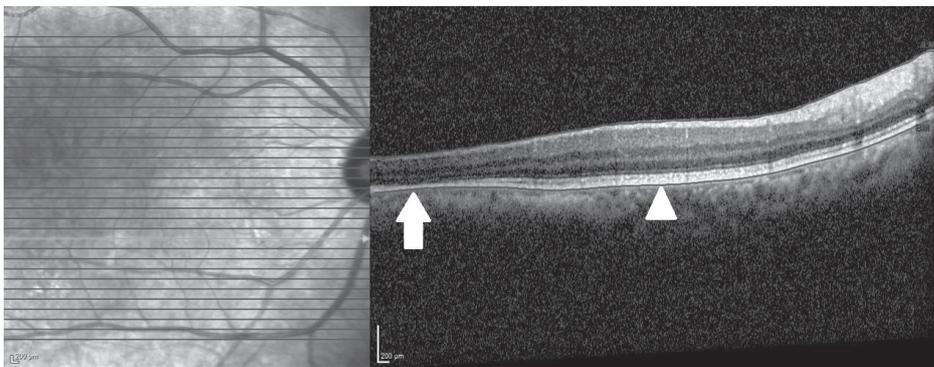
รูปที่ 1: OCT แสดงชั้นจอประสาทตาปกติ



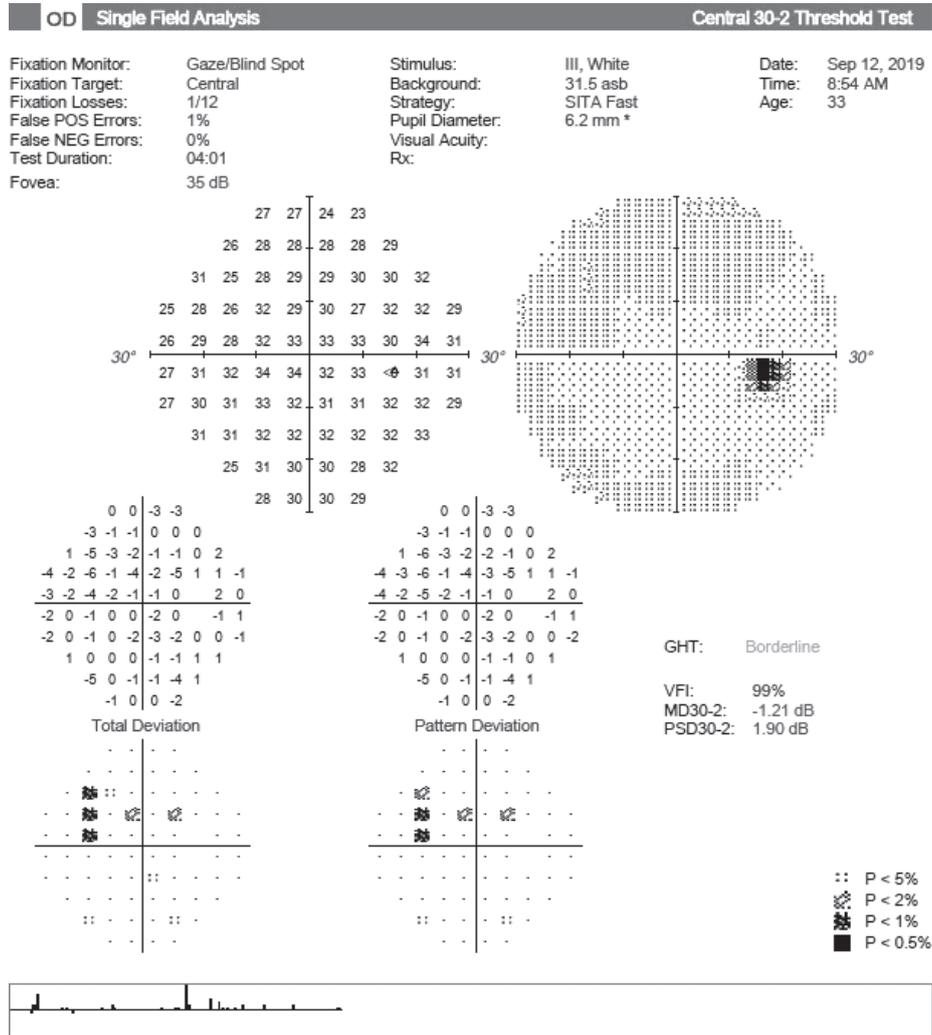
รูปที่ 2: OCT ของผู้ป่วยรายที่ 4 พบว่าจอประสาทตาด้านซ้ายมีการขาดของชั้น external limiting membrane ที่บริเวณ parafoveal (ลูกศร)



รูปที่ 3: ลานสายตาด้านซ้ายของผู้ป่วยรายที่ 4 พบมีความผิดปกติบริเวณ parafoveal



รูปที่ 4: OCT ของผู้ป่วยรายที่ 2 พบว่ามีการบางลงของชั้น external limiting membrane, IS/OS junction และ retinal pigment epithelium (ลูกศร) และชั้นต่างๆ เริ่มแยกจากกันได้ยากขึ้น (หัวลูกศร) โดยตำแหน่งที่เกิดอยู่ไกลกว่า 10 องศาจาก fovea (pericentral)



รูปที่ 5: ลานสายตาด้านขวาของผู้ป่วยรายที่ 2 พบมีความผิดปกติด้านบนบริเวณ pericentral

เอกสารอ้างอิง

1. Kurathong S. What's New in "Hydroxychloroquine Retinopathy". Vajira Med J 2018;62:53-62.
2. Suansilpong A, Uaratanawong S. Accuracy of Amsler grid in screening for chloroquine retinopathy. J Med Assoc Thai. 2010;93(4):462-6.
3. Thongsin S. Chloroquine maculopathy in Chiang Rai Regional Hospital. Lampang Med J 2010;31(3):98-103.
4. Samsen P, Ruangvoravate N, Chiemchaisri Y, Parivisutti L. Chloroquine keratopathy. Thai J Ophthalmol 1995;9:167-73.
5. Srikua U, Aui-Aree N. Timing of chloroquine and hydroxychloroquine screening. Thai J Ophthalmol 2008;22:61-8.
6. Leecharoen S, Wangkaew S, Louthrenoo W. Ocular side effects of chloroquine in patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and scleroderma. J Med Assoc Thai 2007;90:52-8.
7. Puavilai S, Kunavisarut S, Vatanasuk M, Timpatanapong P, Sriwong ST, Janwitayanujit S, et al. Ocular toxicity of chloroquine among Thai patients. Int J Dermatol 1999;38(12):934-7.

8. Chiowchanwisawakit P, Nilganuwong S, Srinonprasert V, Boonprasert R, Chandranipapongse W, Chatsiricharenkul S, et al. Prevalence and risk factors for chloroquine maculopathy and role of plasma chloroquine and desethylchloroquine concentrations in predicting chloroquine maculopathy. *Int J Rheum Dis* 2013;16:47-55.
9. Tangtavorn N, Yospaiboon Y, Ratanapakorn T, Sinawat S, Sanguansak T, Bhoombunchoo C, et al. Incidence of and risk factors for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy in Thai rheumatologic patients. *Clin Ophthalmol* 2016;10:2179-85.
10. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyon JS, Mieler WF. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2011;118(2):415-22.
11. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology* 2016;123(6):1386-94
12. McChesney EW. Animal toxicity and pharmacokinetics of hydroxychloroquine sulfate. *Am J Med* 1983;75:11-8.
13. El Shishtawy MA, Hassan KH, Ramzy R, Berri F, Mortada M, Nasreddine S, et al. Comparative toxicity study of chloroquine and hydroxychloroquine on adult albino rats. *Eur Sci J* 2015;Suppl 1:399-407.
14. Melles RB, Marmor MF. Pericentral retinopathy and racial differences in hydroxychloroquine toxicity. *Ophthalmology* 2015;122:110-6.
15. Mititelu M, Wong BJ, Brenner M, Bryar PJ, Jampol LM, Fawzi AA. Progression of Hydroxychloroquine Toxic Effects After Drug Therapy Cessation: New Evidence From Multimodal Imaging. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(9):1187-97.
16. Marmor MF, Hu J. Effect of disease stage on progression of hydroxychloroquine retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(9):1105-12.