

BÖLÜM 52

COVID-19 TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN GÖZ ÜZERİNDEKİ YAN ETKİLERİ

Asena KELEŞ ŞAHİN¹

Giriş

Yeni tip koronavirüs hastalığı (coronavirus disease-2019, COVID-19) salgını tüm dünyada etkisini gösterirken araştırmacılar ve klinisyenler, acil şekilde etkin tedavileri araştırmaya başladılar. Birçok ülkede mevcut ve yeni deneysel ilaçlarla klinik araştırmalara başlanmıştır. Bu virüsün tedavisinde; antiviraller, antimalaryaller, antimikrobiyaller, immün modülatörler, plazma bazlı tedavi, steroidler, aşılar gibi ajanlar araştırılmaktadır. Hedefe yönelik tedavi eksik olduğundan, birçok ilaç sinerjik olarak ve genellikle yüksek dozda kullanılmıştır. Pandemi sona erdiğinde, COVID-19 hastalarını tedavi etmek için kullanılan ilaçlara bağlı oluşabilecek retinal ve görsel hasarlar açısından oftalmolojik değerlendirme gerekli olabilir. Oluşabilecek oküler yan etkiler açısından literatür verileri önem arz etmektedir.

Antiviral İlaçlar

Literatürde antiviral ajanların oküler yan etkileri hakkında detaylı veri henüz mevcut değildir. SARS-CoV-2'nin tedavisi için birçok antiviral ajan denenmektedir.

Remdesivir: Bu konuda ilk kullanılması gün-

deme gelen ajan olan remdesivir'in, COVID-19 hastalarında iyileşme süresini azalttığı gösterilmiştir. Remdesivir, RNA-bağımlı RNA polimerazı inhibe eden bir nükleotid analogudur. SARS-CoV-2'ye karşı güçlü in vitro aktivitesine dayalı olarak umut verici antiviral tedavi olarak kabul edilmektedir (1,2). Dünya çapında halen klinik çalışmalarda araştırılan bu ilacın kullanımına bağlı oküler yan etki bildirilmemiştir (1).

Lopinavir/Ritonavir: Proteaz inhibitörleri olan lopinavir/ritonavir oral kombinasyonu, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) tedavisi için kullanılmıştır. Bu antiretroviral tedavi, SARSCoV-2'ye karşı in vitro aktivite göstermiştir. COVID-19 hastalarında en sık kullanılan tedavi rejimi 14 gün boyunca günde iki kez 100 mg ritonavir ile 400 mg lopinavirdir (3). Literatürde bu kombinasyon tedavisine bağlı kısa süreli tedavide hastalarda doğrudan oküler yan etki bildirilmemiştir. Bununla birlikte, lopinavir/ritonavir ile immün rekonstitüsyon inflamatuvar sendromuna (IRIS) bağlı Graves orbitopatisi gibi otoimmün bozuklukların yeniden belirginleşebileceği bildirilmiştir (4).

Oseltamivir: Covid-19 tedavisinde erken dönemde ampirik olarak kullanımı gündeme gelen

¹ Uzm. Dr. Asena KELEŞ ŞAHİN, Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Bölümü
asina_86@hotmail.com



Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarında Oküler Komplikasyonlar

Yoğun bakım hastalarında, hafif konjonktival irritasyondan ağır enfeksiyöz keratite kadar değişebilen oküler yüzey bozuklukları görülebilir. Bu hastalarda oküler yüzey için, kullanılan tedaviler ile yoğun bakım ortamı potansiyel risk faktörüdür. Yoğun bakımda mekanik ventilasyon uygulanmasına bağlı oküler yüzey savunma mekanizmaları bozulmuştur. Kas gevşetici ve yatıştırıcı ajanlar orbikülaris okuli kasının tonusunu azaltarak la-goftalmiye yol açar. Buna ilave olarak göz kırpmaya refleksi de engellenir ve göz yaşı üretiminde azalma olur. Sonuç olarak değişen şiddette eksojür keratopati gelişir. Maskelerin kullanılırken göze sürülmesiyle korneal epitel hasarı oluşabilir, bu durum sekonder enfeksiyonlara yol açabilir (35,36). Hastalar yoğun bakımda tedavi almaya devam ederken, oküler yüzey bozukluklarının takibi ve tedavisi zor olacaktır. Oküler yüzey bozukluklarına ek olarak, nadir de olsa yüz üstü yatış pozisyonuna bağlı göz içi basıncında artış ve venöz basınçta artışa sekonder oküler perfüzyonun azalması görülebilir (37). İleri yaş grubunda eşlik eden vasküler patolojileri olan hastalarda oküler hipoperfüzyon riski daha yüksektir.

Diğer

Olası klinik etkilerinin zamanla anlaşılmasıyla, COVID-19'un potansiyel tedavisinde çeşitli mekanizmalardaki birçok ilaç halen incelenmektedir. Mekanizmaları net olarak belirlenmemiş olsa da, bazı ilaçların viral metabolizmaya etki ederek potansiyel koruyucu etkileri olduğu düşünülmektedir. Gündeme gelen bu ilaçlardan sil-denafil kullanımına bağlı çeşitli oküler yan etkiler bildirilmiştir. Nonarteritik iskemik optik nöropati ve maküla ödemi ile seyreden retinopati görülebilen ciddi yan etkilerdir. Ayrıca renkli görmeye bozulma, fotofobi, konjonktival hiperemi ve göz içi basıncında artış bildirilmiş diğer yan etkilerdir (21).

Antiinflamatuvar etkisi ile Ailevi Akdeniz Ateşi ve Behçet Hastalığı tedavisinde kullanılmakta olan kolşisin, COVID-19'da gündeme gelmiştir. Li-

teratürde hayvan çalışmalarında intravitreal kolşisin uygulamasının ganglion hücrelerine hasar vererek retinotoksik etkisinin olduğu ve oküler büyüme ile miyopiye neden olduğu gösterilmiştir (38). Oral kolşisin kullanılan hastalarda ise oküler yan etki bildirilmemiştir.

Koruyucu tedavide birçok ülkede aşı çalışmaları başlatılmıştır. Faz II denemeleri tamamlanan mRNA tabanlı ve inaktive aşılardan oküler yan etki bildirilmemiştir.

Sonuç

Bahsi geçen tedavilerin tek başına ve kısa süreli kullanımı oküler komplikasyonlar açısından ihmal edilebilir riskler içerirse de, aynı hastada eş zamanlı ve yoğun dozda kullanılması riskleri artırabilir. Özellikle yoğun bakım ünitesinde tedavi gören veya çoklu organ tutulumu olan hastalarda iyileşme sonrası oftalmolojik değerlendirme önem arz etmektedir. Oftalmolojik açıdan altta yatan göz hastalıklarının değerlendirilmesi, erken tanı ve müdahale için çok önemlidir. Oküler hasara yatkınlık oluşturabilecek sistemik hastalığı ile retinopati (diyabetik retinopati, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu vs), glokom gibi oküler patolojisi olan hastaların tedavi sürecinde (bulaştırıcılık dönemi sonrası) veya sonrasında oküler toksisite açısından dikkatli olmak gerekmektedir. Mevcut bilgiler ışığında hastalar, COVID-19 idame tedavisinde oküler toksisite riski olan ilaçların kullanımı açısından oküler semptomların farkında olmaları konusunda bilgilendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 - final report. N Engl J Med. 2020;383(19):1813-1826.
2. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, et al. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. JAMA. 2020;323(18):1824-1836.
3. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. N Engl J Med. 2020;382(19):1787-1799.
4. Nallu R, Madhavan P, Chirch L, et al. Thyroid eye disease due to immune reconstitution inflammatory syndrome as a consequence of antiretroviral therapy in the setting of AIDS. Case Rep Endocrinol. 2020;2020:1728423.



5. Lee JW, Lee JE, Choi HY, et al. Oseltamivir (Tamiflu)-induced bilateral acute angle closure glaucoma and transient myopia. *Indian J Ophthalmol.* 2014;62(12):1165-1167.
6. Padidam S, Burke MT, Apple DB, et al. Association of ledipasvir–sofosbuvir treatment with uveitis in patients treated for hepatitis C. *JAMA Ophthalmol.* 2019;137:568-570.
7. Zandieh I, Adenwalla M, Cheong-Lee C, et al. Retinal vein thrombosis associated with pegylated-interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2006;12(30):4908-4910.
8. O'Day R, Gillies MC, Ahlenstiel G. Ophthalmologic complications of antiviral therapy in hepatitis C treatment. *World J Gastroenterol.* 2013;19(45):8227-8237.
9. Chis BA, Nicula C, Dumitrascu D. Early optic neuropathy during pegylated alfa 2-B interferon and ribavirin HCV treatment. A case report. *Med Pharm Rep.* 2019;92(3):308-310.
10. Duan J, Wang Y, Liu D, et al. Induction of Vogt-Koyanagi-Harada disease by interferon-alpha and ribavirin treatment in patients with hepatitis C: a case report and review of the literature. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019;27(2):229-234.
11. Modorati G, Matteo DF, Miserocchi E, et al. Serous retinal detachments complicating interferon- α and ribavirin treatment in patients with hepatitis C. *Case Rep Ophthalmol.* 2011;2(1):105-110.
12. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology.* 2005;2:69.
13. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(4):105932.
14. Yu B, Li C, Chen P, et al. Low dose of hydroxychloroquine reduces fatality of critically ill patients with COVID-19. *Sci China Life Sci.* 2020;63(10):1515-1521.
15. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(1):105949.
16. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology.* 2016;123(6):1386-94.
17. Melles RB, Marmor MF. Pericentral retinopathy and racial differences in hydroxychloroquine toxicity. *Ophthalmology.* 2015;122(1):110-6.
18. Marmor MF. Comparison of screening procedures in hydroxychloroquine toxicity. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(4):461-469.
19. Kim KA, Park JY, Lee JS, et al. Cytochrome P450 2C8 and CYP3A4/5 are involved in chloroquine metabolism in human liver microsomes. *Arch Pharm Res.* 2003;26(8):631-637.
20. Marmor MF. COVID-19 and Chloroquine/Hydroxychloroquine: is there Ophthalmological Concern? *Am J Ophthalmol.* 2020 May;213:A3-A4.
21. Fraunfelder, F. T., Fraunfelder, F. W., & Chambers, W. A. (2015). Drug-induced ocular side effects. In: *Drug-Induced Ocular Side Effects: Clinical Ocular Toxicology* (7th Ed., pp.287-290). Philadelphia, PA USA: Saunders.
22. Chung JH, Van Stavern GP, Frohman LP, et al. Adalimumab-associated optic neuritis. *J Neurol Sci.* 2006;244(1-2):133-136.
23. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer.* 2016;60:210-225.
24. Heissigerová J, Callanan D, de Smet MD, et al. Efficacy and safety of sarilumab for the treatment of posterior segment noninfectious uveitis (SARIL-NIU): The phase 2 SATURN study. *Ophthalmology.* 2019;126(3):428-437.
25. Tada A, Hashida N, Tanaka T, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy-induced retinopathy in a patient with rheumatoid arthritis. *Case Rep Rheumatol.* 2012;2012:270315.
26. Nagaoka T, Sato E, Takahashi A, et al. Retinal circulatory changes associated with interferon-induced retinopathy in patients with hepatitis C. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(1):368-375.
27. Hayasaka S, Nagaki Y, Matsumoto M, et al. Interferon associated retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 1998;82(3):323-325.
28. Sene D, Touitou V, Bodaghi B, et al. Intraocular complications of IFN-alpha and ribavirin therapy in patients with chronic viral hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2007;13(22):3137-3140.
29. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Interferon alfa-associated anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology.* 2011;118(2):408-411.e1-2.
30. Peponis V, Kytтары VC, Chalkiadakis SE, et al. Ocular side effects of anti-rheumatic medications: what a rheumatologist should know. *Lupus.* 2010;19(6):675-682.
31. Lythgoe MP, Middleton P. Ongoing clinical trials for the management of the COVID-19 pandemic. *Trends Pharmacol Sci.* 2020;41(6):363-382.
32. Renfro L, Snow JS. Ocular effects of topical and systemic steroids. *Dermatol Clin.* 1992;10(3):505-512.
33. Ge G, Zhang Y, Zhang Y, et al. Corticosteroids usage and central serous chorioretinopathy: a meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258(1):71-77.
34. Purdy EP, Ajimal GS. Vision loss after lumbar epidural steroid injection. *Anesth Analg.* 1998;86(1):119-122.
35. Mercieca F, Suresh P, Morton A, et al. Ocular surface disease in intensive care unit patients. *Eye (Lond).* 1999;13:231-236.
36. Hernandez EV, Mannis MJ. Superficial keratopathy in intensive care unit patients. *Am J Ophthalmol.* 1997;124(2):212-216.
37. Cheng MA, Todorov A, Tempelhoff R, et al. The effect of prone positioning on intraocular pressure in anesthetized patients. *Anesthesiology.* 2001;95(6):1351-1355.
38. Fischer AJ, Morgan IG, Stell WK. Colchicine causes excessive ocular growth and myopia in chicks. *Vision Res.* 1999;39(4):685-697.