

DERLEME REVIEW**Vasküler Yatakta Hasar Yapan veya Mikrovaskülopati / Tıkanıklık yapan İlaçlar-1: Patogenez, Tanı ve Tedavi; (İnterferon, IL 2-Denileukin Diftitox, Tirozin Kinaz inhibitörü-Imatinib, Ergot Alkaloidleri, Talk)****Medications Damaging Vascular Bed or Causing Microvasculopathy / Occlusion-1: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment; (Interferon, IL2- Denileukin Diftitox, Tyrosine Kinase Inhibitor-Imatinib, Ergot Alkaloids, Talc)**

*İffet YARIMAĞA / **ORCID No:** 0000-0003-0131-2316, *Tomurcuk HARBİGİL SEVER/ **ORCID No:** 0000-0001-9144-0906
*Op. Dr. SBU Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Geliş Tarihi/Received: 06.07.2022 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25.09.2022 **DOI:** 10.37783/CRJ-0335
Yazışma Adresi/Address for Correspondence: İffet YARIMAĞA, SBÜ Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği
Etmesgut/ANKARA **Tel./Phone:** +90 5305148535, **E-posta/E-mail:** dr.iffety@gmail.com

ÖZ

Kan-oküler bariyerin varlığına rağmen, retina disfonksiyon ve retinal dejenerasyona bağlı olarak sistemik ilaçların toksik etkisine açıktır. İlaçlara bağlı gelişen bu toksisite şu şekilde kategorize edilebilir: retina pigment epiteli (RPE), fotoreseptör kompleksi hasarı, vasküler yatakta hasar, gangliyon hücre veya optik sinir hasarı, kistoid maküler ödem, kristalin retinopati, üveit, renkli görmede ve elektroretinografide (ERG) değişiklikler ile diğer çeşitli etkiler. Bu ilaçlar toksik etkilerini çeşitli etkilerle vasküler hasar yaparak ya da vazospazma sebep olarak göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: İlaç Toksisitesi, Retinal Vasküler Hasar, Mikrovaskülopati, Tıkanıklık, İnterferon, IL2- Denileukin Diftitox, Tirozin Kinaz İnhibitörü-İmatinib, Ergot Alkaloidleri, Talk

ABSTRACT

Despite the presence of the blood-ocular barrier, the retina is susceptible to the toxic effects of systemic drugs due to dysfunction and retinal degeneration. This toxicity due to drugs can be categorized as follows; retinal pigment epithelium (RPE), photoreceptor complex damage, vascular bed damage, ganglion cell or optic nerve damage, cystoid macular edema, crystalline retinopathy, uveitis, changes in color vision and electroretinography (ERG), and various other effects. These drugs show their toxic effects by causing vascular damage or causing vasospasm with various effects.

Keywords: Drug-Induced Toxicity, Retinal Vascular Damage, Microvasculopathy, Obstruction, Interferon, IL2- Denileukin Diftitox, Tyrosine Kinase Inhibitor-Imatinib, Ergot Alkaloids, Talc.

Giriş

İlaç kullanımına bağlı gelişen retinal toksisite, sistemik, intra-vitreel ya da topikal tedaviye bağlı gelişebilmektedir. Kan-oküler bariyerin varlığına rağmen, retina, disfonksiyon ve retinal dejenerasyona bağlı olarak, sistemik ilaçların toksik etkisine açıktır. İlaçlara bağlı gelişen bu toksisite şu şekilde kategorize edilebilir: retina pigment epiteli (RPE), fotoreseptör kompleksi hasarı, vasküler yatakta hasar, gangliyon hücre veya optik sinir hasarı, kistoid maküler ödem, kristalin retinopati, üveit, renkli görmede ve elektroretinografide (ERG) değişiklikler ile diğer çeşitli etkiler.^[1-3]

Vasküler yatakta hasar, mikrovaskülopati ya da tıkanıklık yapan başlıca ilaçlar interferon alfa-2a, ergot alkaloidleri, gem-sitabin, oral kontraseptifler, intraoküler gentamisin, tobramisin, amikasin, intrakameral vankomisin ve talktır. Bu ilaçlar yaygın yumuşak eksudalar, hemorajiler, retinal vazokonstriksiyon, vasküler oklüzyonlar, maküler iskemi, hemorajik oklüziv vaskülitler,

immün aracılı hasar, kristallerin fovea çevresinde birikimi sonrası gelişen iskemik retinopati gibi çeşitli mekanizmalarla vasküler hasar oluşturmaktadır.^[4]

İnterferon

İnterferon α 2b antiviral etkisiyle Hepatit C tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir sitokindir. Ayrıca hematolojik malignansiler ve melanoma, renal hücreli karsinom, kaposi sarkomu gibi solid tümörlerin tedavisinde de kullanılmaktadır. Sistemik yan etkileri, bulantı, kusma, anoreksi, diyare, halsizlik, nötropeni ve trombositopenidir.^[5] Oküler yan etkilerinden en yaygın yumuşak eksudalar ve intraretinal hemorajilerin görüldüğü, geri dönüşümlü olan retinopatidir. Ayrıca non-arteritik anterior iskemik optik nöropati ve vasküler oklüzyon görülebilir. Retinopatinin görülme sıklığı farklı yayınlarda %18-%86 arasında çeşitlilik göstermekle beraber, Japonya'da yüksek insidans bildirilmiştir.^[6] IFN-α (İnterferon α) etkisi ile retinal vasküler komplikasyon görülme riski %53 olarak

bildirilmiştir.^[7] IFN- α kullanımına bağlı gelişen retinopatide riski artıran faktörler; diyabet, hipertansiyon, ilacın dozu, hemoglobin değeri ve pegile-IFN kullanımıdır.^[6,8-10]

Birçok hastada retinal toksisite asemptomatik seyrederek, fakat fundustaki değişiklikler tedavinin 12. haftasında görülmeye başlar ve genelde asemptomatiktir.^[8,9] Fundus bulguları, optik disk başından yayılan ve genelde arka kutupta yer alan alev şeklinde hemorajiler, yumuşak eksudalar, optik diskte hiperemi ve maküler ödemdir.^[9] Non-perfüzyon ve proliferatif retinopatiye bağlı ciddi iskemik retinopati gelişebilir.^[11]

Aktive lökositlerin vasküler endotelyuma yapışması ve retinal kapillerlerde tutulması, retinal dolaşımın bozulmasına neden olur.^[12] Nagaoka ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, retinopati hastalarda, retinal vasküler endotel disfonksiyonun göstergesi olan artmış duvar yıkım hızı kaydedilmiştir.^[13-15] Bozulmuş endotel fonksiyonu, nitrik oksit üretimini bozar. Nitrik oksit, trombosit agregasyonunu ve damardan lökosit geçişini inhibe eden moleküler sinyalleri indükleyerek kan damarlarını endojen hasardan korur.^[16,17] IFN- α kullanan hastalarda kanda seviyesi yüksek bulunan C5a'nın retinal kapiller enfarkta sebep olabileceği gösterilmiştir.^[18] Retinal damarlarda lenfosit infiltrasyonu ve immün kompleks birikimi iskemik değişikliklerden sorumlu olabilir.^[19] Takip önemlidir, çünkü hastaların çoğu asemptomatiktir. Hastalar tedavi öncesi, tedavi başlangıcından 1 ay sonra ve herşey normal ise 2-3 aylık periyodlarla muayene edilip değerlendirilmelidir.^[9,20]

IL 2-Denileukin Diftitox

Denileukin Diftitox (DD) İnterlökin-2 (IL-2)'nin ve matür T lenfositlerde IL-2 reseptörlerine yüksek ya da orta afiniteye bağlanan, rekombinant füzyon proteinidir. DD kutanöz T hücreli lenfoma tedavisinde kullanılır.^[21] Sistemik yan etkileri göğüs ve sırt ağrısı, hipotansiyon, kaşıntı, dispne, vasküler göllenme sendromudur. Ruddle ve arkadaşları 2 hastada santral görme ve renkli görme kaybı bildirmiştir.^[22] Bu olgularda maküladaki pigmentasyon ve ERG'de değişiklikler saptanmıştır. Hayvan modellerinde T-hücrelerin kendi retina antijenlerine tolerans kaybı ve otoimmün üveoretinit geliştiği gösterilmiştir.^[23] Bir olguda da posterior iskemik optik nöropati bildirilmiştir.^[24]

Tyrosine Kinase Inhibitor-Imatinib

Imatinib mesilat, Philadelphia kromozom- pozitif Kronik Myeloid Lösemi (KML) ve Kit-pozitif gastrointestinal tümörlerin tedavisinde, oral yolla kullanılan bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Sistemik toksik etkilerinden en sık görülenler bulantı, kusma, miyalji, dispepsi ve dermatolojik reaksiyonlardır. Ayrıca hepatotoksiste, miyelosüpresyon, nötropeni ve trombositopeni de görülebilir.^[25] En sık görülen oküler yan etkisi periorbital ödemdir. WHO sınıflandırmasına göre, Fraunfelder ve arkadaşlarının önerdiği sınıflandırmada, imatinib oküler yan etkilerinden kesin olan periorbital ödem, görülmesi muhtemel olan epifora, görülmesi mümkün olan ekstraoküler kas parezisi, pitoz, blefarokonjonktivit, nadir olanlar ise glokom, papilödem, retinal hemoraji, fotosensitivite, görme bozukluğu ve göz içi basıncında artıştır.^[26] Nadir de olsa bildirilen olgular arasında kistoid maküler ödem (KMÖ)^[27,28], bilateral maküler iskeji^[29], bilateral neovaskülarizasyon^[30], Vogt Koyanagi Harada benzeri hastalık^[31], optik disk ödemi^[32-34] ve retinobulber optik nörit^[35] bulunmaktadır. Retinal gangliyon hücreleri de dahil olmak üzere nöronal hücrelerin hayatta kalması için gereken sinyal yolağında, fosfoinozitol-3 kinaz aktivasyonu için, insulin reseptör substrat (İRS) bağımlı ve İRS bağımsız olmak

üzere iki yolağa bulunmaktadır. İmatinib platelet derived growth factor (PDGF) reseptörü-tirozin kinaz uyarımını (İRS-bağımsız yolağa) inhibe ederek apoptozisi tetiklemektedir.^[36] İmatinibin retina üzerindeki toksik etkisi bu mekanizma ile açıklanabilir.

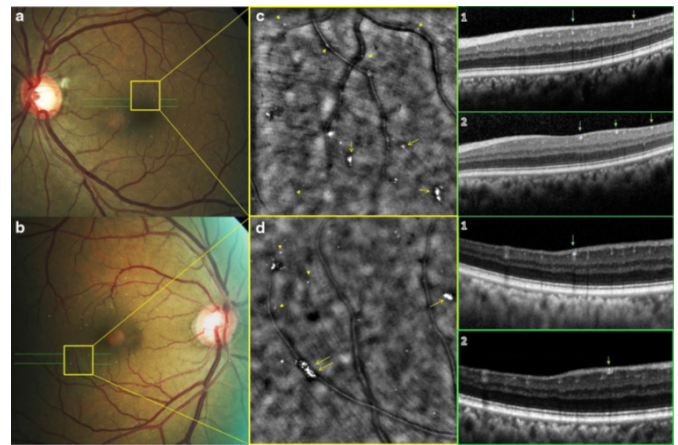
Retinal toksisite geliştiğinde öncelikle kullanılan ilaçta doz ayarlaması yapılmalı ya da ilaç kesilmelidir. Daha sonrasında oluşan yan etkiye spesifik tedavi uygulanmalıdır.

Ergot Alkaloidleri

Ergot alkaloidleri migren atak tedavisinde kullanılan en eski ilaç gruplarından biridir. Migren tedavisinde ilk kullanımları 1934 yılına, Dihidroergotamin (DHE) ilk kullanımı 1945 yılına uzanmaktadır.^[37] DHE ve ergotamin monoaminerjik yolağa reseptör afinitesini inhibe etmektedirler. DHE intravenöz, intramusküler, intranazal, subkutan ve oral olmak üzere birçok yoldan kullanılabilir, fakat biyoyararlanımı düşük olduğundan oral yol tercih edilmemektedir.^[37,38] İntravenöz DHE kullanımını takiben bulantı, ışık hassasiyeti ve bacaklarda kramplar gibi yan etkiler görülebilmektedir. Ergotamin ve DHE vazokonstriktör etkileri karşılaştırıldığında, venlerdeki etkileri benzer iken arterlerde ergotaminin vazokonstriksiyon etkisi daha fazladır.^[37] Retinadaki etkileri de vazokonstriksiyon etkisi ile olmaktadır.

Talk

Talk retinopatisi, retinadaki küçük damarlarda ve retinanın çeşitli tabakalarında sarı, küçük, parlak kristallerin bulunduğu bir durumdur.^[39] Talk, oral (metilfenidat hidroklorid, metadon, pentazosin ve amfetamin), inhaler (kokain) ve intravenöz (kokain ve eroin) ilaçların yapımında kullanılan çözünmeyen bir materyaldir.^[40,41] Bu ilaçlar kullanıldığında, talk partiküllerinin çoğu, çok küçük olanlar (<7 μ m) hariç, pulmoner vasküler duvarlar tarafından tutulur. Küçük partiküller pulmoner kapiller yatak ve sistemik dolaşım yoluyla göz kapiller damarlarına ulaşır.^[41,42] Oküler bulgular genelde kronik intravenöz kullanıma bağlı olarak gelişen, asemptomatikten, kapiller nonperfüzyon ve neovaskülarizasyonun da görüldüğü kristalin retinopatiye kadar değişebilen bulgulardır.^[43]



Resim. 1 a, b Renkli fundus fotoğrafında, sağ ve sol gözde, çok sayıda intravasküler ve ekstrasvasküler küçük, parlak ve sarı kristaller görülmekte. **c, d** Renkli fundus fotoğraflarındaki iki adet sarı kare içine alınan alanların adaptif optik görüntülemesi.

1 Ok işaretleri klinik olarak görülemeyen talk partiküllerini gösteriyor.

2 Ok işaretleri renkli fundus fotoğraflarındaki iki yeşil çizgi arasında kalan alanın OCT kesitinde talk kristallerinin yerleşimini gösteriyor (hiper-reflektif noktalar).

Sonuç

Kan – oküler bariyerdeki disfonksiyona bağlı olarak, retina sistemik ilaçların yan etkilerine açıktır. Bu ilaçlar çeşitli mekanizmalarla retinanın farklı tabakaları ve vasküler yapıları hasar verebilmektedir. Tüm toksisitenin detaylı bir araştırması yapılarak yeni ajanlar geliştirilebilir, mevcut ajanlar değiştirilebilir ya da yeni endüksiyonlar belirlenebilir. Oftalmolojide yeni gelişmiş görüntüleme yöntemleri, ilaç toksisitesi ile yapısal değişikliklerin geri döndürülemez bir aşamaya ulaşmadan tanınmasına izin vermekte ve böylece klinisyenlere erken müdahale etme şansı tanımaktadır. Ayrıca hastaların ilacın başlanmasını takiben düzenli ve belirli aralıklarla muayene edilerek değerlendirilmesi, erken teşhis konması ve retinadaki olası hasarı önlemek açısından önemlidir.

Kaynaklar

- Kwak, HW, D'Amico, DJ. Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection. *Archives of ophthalmology*, 1992;110(2): 259-266.
- Penha, FM, Rodrigues, EB, Maia, M., Furlani, BA., Regatieri, C., Melo, GB. et al. Retinal and ocular toxicity in ocular application of drugs and chemicals–part II: retinal toxicity of current and new drugs. *Ophthalmic research*, 2010;44(4), 205-224.
- Tsang, SH, Sharma, T. Drug-induced retinal toxicity. *Atlas of Inherited Retinal Diseases*, 2018; 227-232.
- Jain, KK. Drug-induced peripheral neuropathies. In: *Drug-induced neurological disorders*. Springer, Cham, 2021;437-467.
- Borden EC, Parkinson D. A perspective on the clinical effectiveness and tolerance of interferon-alpha. *Semin Oncol*. 1998;25(1 Suppl 1):3-8.
- Hayasaka S, Nagaki Y, Matsumoto M, Sato S. Interferon associated retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(3):323-325.
- Lai CH, Yang YH, Chen PC, King YC, Liu CY. Retinal vascular complications associated with interferon-ribavirin therapy for chronic hepatitis C: A population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27(2):191-198.
- d'Alteroche L, Majzoub S, Lecuyer AL, Delplace MP, Bacq Y. Ophthalmologic side effects during alpha-interferon therapy for viral hepatitis. *J Hepatol*. 2006;44(1):56-61.
- Hayasaka S, Fujii M, Yamamoto Y, Noda S, Kurome H, Sasaki M. Retinopathy and subconjunctival haemorrhage in patients with chronic viral hepatitis receiving interferon alfa. *Br J Ophthalmol*. 1995;79(2):150-152.
- Tronnier M, Mitteldorf C. Treating advanced melanoma: Current insights and opportunities. *Cancer Manag Res*. 2014;(6):349-356.
- Tu KL, Bowyer J, Schofield K, Harding S. Severe interferon associated retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(2):247-248.
- Nishiaki H, Ogura Y, Miyamoto K, Matsuda N, Honda Y. Interferon alfa induces leukocyte capillary trapping in rat retinal microcirculation. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(6):726-730.
- Nagaoka T, Sato E, Takahashi A, Yokohama S, Yoshida A. Retinal circulatory changes associated with interferon-induced retinopathy in patients with hepatitis C. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(1):368-375.
- Takase B, Hamabe A, Uehata A, Huijioaka T, Kondo T, Matsui T, et al. Recombinant interferon alpha treatment decreases heart rate variability indices and impairs exercise tolerance in patients with chronic hepatitis. *Biomed Pharmacother*. 2005;59:163.
- Takase B, Uehata A, Fujioka T, Kondo T, Nishioka T, Isojima K et al. Endothelial dysfunction and decreased exercise tolerance in interferon-alpha therapy in chronic hepatitis C: Relation between exercise hyperemia and endothelial function. *Clin Cardiol*. 2001;24(4):286-290.
- Mellion BT, Ignarro LJ, Ohlstein EH, Pontecorvo EG, Hyman AL, Kadowitz PJ. Evidence for the inhibitory role of guanosine 3', 5'-monophosphate in ADP-induced human platelet aggregation in the presence of nitric oxide and related vasodilators. *Blood*. 1981;57(5):946-955.
- Radomski MW, Rees DD, Dutra A, Moncada S. S-nitroso-glutathione inhibits platelet activation in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol*. 1992;107(3):745-749.
- Sugano S, Suzuki T, Watanabe M, Ohe K, Ishii K, Okajima T. Retinal complications and plasma C5a levels during interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(12):2441-2444.
- Guyon DR, Tiedeman J, Yannuzzi LA, Slakter JS, Parke D, Kelley J et al. Interferon-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1993;111(3):350-356.
- Shelly W, Draper MW, Krishnan V, Wong M, Jaffe RB. Selective estrogen receptor modulators: An update on recent clinical findings. *Obstet Gynecol Surv*. 2008;63(3):163-181.
- Olsen E, Duvic M, Frankel A, Kim Y, Martin A, Vonderheid E, et al. Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftiox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2001;19(2):376-388.
- Ruddle JB, Harper CA, Hönnemann D, Seymour JF, Prince HM. A denileukin diftiox (Ontak) associated retinopathy? *Br J Ophthalmol*. 2006;90(8):1070-1071.
- Takeuchi M, Keino H, Kezuka T, Usui M, Taguchi O. Immune responses to retinal self-antigens in CD25 (+) CD4(+) regulatory T-cell-depleted mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(6):1879-1886.
- Lubow M, Grzybowski DM, Awad H. Denileukin diftiox vision loss is not posterior ischemic optic neuropathy. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(2):370-371.
- Soushi S, Kobayashi F, Obazawa H, Kigasawa K, Shiraishi K, Itakura M, et al. Evaluation of risk factors of interferon-associated retinopathy in patients with type C chronic active hepatitis. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1996;100(1):69-76.
- Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2408-2417.
- Fraunfelder FW, Solomon J, Druker BJ, Esmaeli B, Kuyl J. Ocular side-effects associated with imatinib mesylate (Gleevec). *J Ocul Pharmacol Ther*. 2003;19(4):371-375.
- Georgalas I, Pavesio C, Ezra E. Bilateral cystoid macular edema in a patient with chronic myeloid leukaemia under treatment with imatinib mesylate: report of an unusual side effect. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245(10):1585-1586.
- Kusumi E, Arakawa A, Kami M, Kato D, Yuji K, Kishi Y, et al. Visual disturbance due to retinal edema as a complication of imatinib. *Leukemia*. 2004;18(6):1138-1139.
- Roth DB, Akbari S, Rothstein A. Macular ischemia associated with imatinib mesylate therapy for chronic myeloid leukemia. *Retin Cases Brief Rep*. 2009;3(2):161-164.
- Gulati AP, Saif MW. Retinal neovascularization and hemorrhage associated with the use of imatinib (Gleevec®) in a patient being treated for gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Anticancer Res*. 2012;32(4):1375-1377.
- Mistry S, Sudharshan S, Ganesan S, Akbar AB, Biswas J. Vogt-Koyanagi-Harada disease like presentation in patients with chronic myeloid leukemia. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2018;10:221-225.

33. Kwon SI, Lee DH, Kim YJ. Optic disc edema as a possible complication of Imatinib mesylate (Gleevec). *Jpn J Ophthalmol*. 2008;52(4):331-333.
34. DeLuca C, Shenouda-Awad N, Haskes C, Wrzesinski S. Imatinib mesylate (Gleevec) induced unilateral optic disc edema. *Optom Vis Sci*. 2012;89(10):16-22.
35. Govind Babu K, Attili VS, Bapsy PP, Anupama G. Imatinib-induced optic neuritis in a patient of chronic myeloid leukemia. *Int Ophthalmol*. 2007;27(1):43-44.
36. Biswas SK, Zhao Y, Sandirasegarane L. Imatinib induces apoptosis by inhibiting PDGF- but not insulin-induced PI 3-kinase/Akt survival signaling in RGC-5 retinal ganglion cells. *Mol Vis*. 2009;15:1599-1610.
37. Saper JR, Silberstein S. Pharmacology of dihydroergotamine and evidence for efficacy and safety in migraine. *Headache* 2006;46(4):171-181.
38. Tepper SJ. Orally inhaled dihydroergotamine: a review. *Headache* 2013;53(2):43-53.
39. Shah VA, Cassell M, Poulouse A, Sabates NR. Talc retinopathy. *Ophthalmology* 2008;115(4):755.
40. Murphy SB, Jackson WB, Pare JA. Talc retinopathy. *Can J Ophthalmol* 1978;13(3):152-156.
41. AtLee WE. Talc and cornstarch emboli in eyes of drug abusers. *JAMA* 1972;219(1):49-51.
42. Schatz H, Drake M. Self-injected retinal emboli. *Ophthalmology* 1979;86(3):468-483.
43. Kresca LJ, Goldberg MF, Jampol LM. Talc emboli and retinal neovascularization in a drug abuser. *Am J Ophthalmol* 1979;87(3):334-339.



Op. Dr. İffet YARIMAĞA

1987 yılında Kilis’ te doğdum. İlköğretim, ortaöğretim ve lise eğitimimi Kilis’te tamamladım. 2013 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden mezun oldum. 2014 yılında Ankara Numune Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği’nde başladığım Göz Hastalıkları Uzmanlığı eğitimimi 2018 yılında Gaziantep Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı’nda tamamladım. 2020 yılında Devlet Hizmet Yükümlülüğü hizmetimi Hakkari Şemdinli’ de tamamlayarak SBÜ Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi ‘ ne atandım. Halen aynı kurumda görev yapmaktayım.