

## Oseltamivir (Tamiflu)-induced Bilateral Ciliochoroidal Effusion and Angle Closure Glaucoma: What Type of Idiosyncratic Reaction?

Yazdani S, MD; Safi S, PhD\*; Esfandiari H, MD; Fatemi AR, MD

Ocular Tissue Engineering Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

\* Corresponding author: sare.safi@yahoo.com

**Purpose:** To report a case of bilateral acute angle closure glaucoma after one dose of 75 mg oseltamivir.

**Case Report:** A 37-year-old man with a history of influenza developed high intraocular pressure and uniformly shallow anterior chamber in both eyes 5 hours after receiving the first dose of 75 mg oseltamivir. The condition was successfully managed with topical cycloplegic and systemic/topical antiglaucoma medications.

**Conclusion:** Since a presumed idiosyncratic reaction developed right after receiving the first dose of the medication, it challenges the common concept of adaptive immune system involvement in this type of reaction in medication-related ciliochoroidal effusion.

**Keywords:** Corioretinal Effusion, Idiosyncratic Reaction, Oseltamivir

- Bina J Ophthalmol 2017; 23 (1): 76-78.

### افیوزن جسم مژگانی و کوروید و گلوکوم زاویه بسته دوطرفه متعاقب مصرف Oseltamivir (Tamiflu) واکنش دارویی ویژه

دکتر شاهین یزدانی<sup>۱</sup>، دکتر ساره صافی<sup>۲</sup>، دکتر حامد اسفندیاری<sup>۳</sup>، دکتر علیرضا فاطمی<sup>۴</sup>

**هدف:** گزارش یک مورد گلوکوم زاویه بسته بعد از مصرف یک دوز ۷۵ میلی‌گرمی Oseltamivir

**معرفی بیمار:** آقای ۳۷ ساله با سابقه آنفولانزا، ۵ ساعت بعد از مصرف اولین وعده Oseltamivir به مقدار ۷۵ میلی‌گرم، دچار افزایش فشار چشم و کم‌عمقی یکنواخت اتاق قدامی، هر دو چشم گردید.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به این که واکنش دارویی ویژه، بلافاصله پس از مصرف اولین دوز دارو ایجاد شده است، نظریه درگیری سیستم ایمنی تطبیقی در این نوع از واکنش در افیوزن جسم مژگانی و کوروید وابسته به دارو را به چالش می‌کشد.

**کلمات کلیدی:** اسلتامیویر- افیوزن کوریوریتینال- واکنش دارویی ویژه

- مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۶؛ دوره ۲۳، شماره ۱: ۷۶-۷۸.

• پاسخ‌گو: دکتر ساره صافی (e-mail: sare.safi@yahoo.com)

۱- دانشیار- چشم‌پزشک- مرکز تحقیقات مهندسی بافت چشم- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران

۲- دکترای تخصصی پژوهشی- مرکز تحقیقات چشم- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران

۳- استادیار- چشم‌پزشک- مرکز تحقیقات چشم- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران

۴- استادیار- متخصص بیماری‌های عفونی- مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران

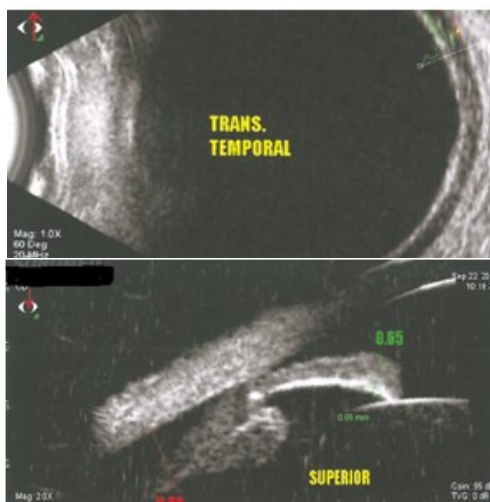
تهران- پاسداران- بوستان نهم- خیابان پایدارفرد (خیابان امیر ابراهیمی)- پلاک ۲۳- مرکز تحقیقات مهندسی بافت چشم

و درمان آنفولانزا مورد استفاده قرار می‌گیرد. هدف از این گزارش، معرفی بیماری است که پس از مصرف یک وعده Oseltamivir،

#### مقدمه

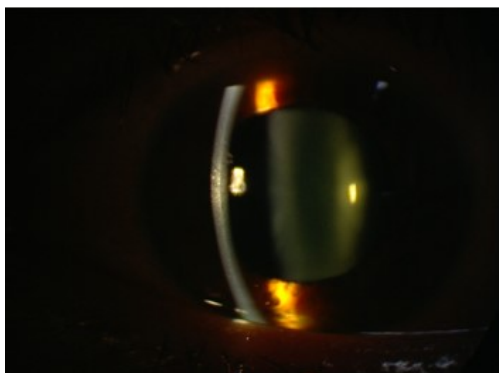
Oseltamivir دارویی است که به طور معمول برای پیش‌گیری

یکنواخت اتاق قدامی و شیفت به نزدیک‌بینی، تشخیص گلوکوم زاویه بسته حاد به علت افیوژن کوریورینال ثانویه به دارو مورد توجه قرار گرفت که با افیوژن کوریورینال ۳۶۰ درجه و جابجایی اجسام مژگانی به سمت جلو در Ultrasound Biomicroscopy تایید گردید (تصویر ۲).



تصویر ۲- افیوژن سیلیوکروییدال در معاینه با Ultrasound Biomicroscopy

به بیمار قطع مصرف Osetamivir توصیه شد و قطره‌های سیکلپولژیک و هم‌چنین داروهای سیستمیک و موضعی ضدگلوکوم تجویز گردید. فشار چشم به سرعت به درمان فوق پاسخ داد و به تدریج تا چند روز بعد کاهش یافت. پانزده روز پس از شروع درمان، بینایی بیمار با عینک در هر دو چشم به ۲۰/۲۰ افزایش یافت. در گونیوسکوپ، اتاق قدامی عمیق و زاویه باز شد و فشار هر دو چشم به ۱۳ میلی‌متر جیوه کاهش یافت (تصویر ۳).



تصویر ۳- اتاق قدامی عمیق به همراه کنترل فشار چشم ۵ روز پس از شروع درمان

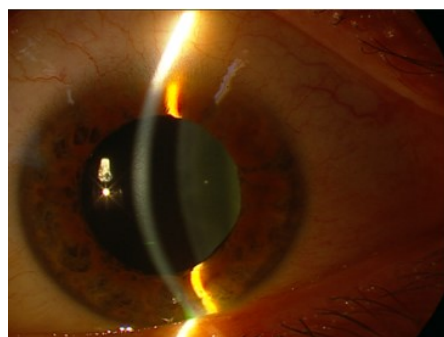
میتلا به گلوکوم زاویه بسته حاد دوطرفه شد. از آنجایی که بیمار قبلاً از این دارو استفاده نکرده بود، امکان حساس شدن وی به این دارو محتمل نبود. ارایه این مورد بالینی، درک رایج واکنش دارویی ویژه (Idiosyncratic) در گلوکوم زاویه بسته دوطرفه را به چالش می‌کشد.

### معرفی بیمار

آقای ۳۷ ساله سفیدپوست با سابقه ابتلا به آنفولانزا از دو روز قبل به علت کاهش دید و درد دو چشم از ۶ ساعت قبل به اورژانس مراجعه نمود. به علت ابتلا به عفونت ویروسی، برای وی Osetamivir ۷۵ میلی‌گرم دو بار در روز تجویز شد و داروی دیگری توصیه نگردید. وی اظهار نمود که علائم چشمی ۵ ساعت پس از مصرف اولین وعده داروی ذکر شده، آغاز گردید.

در معاینه چشمی، حدت بینایی هر چشم بدون اصلاح ۲۰/۴۰۰ و عیب انکساری بیمار در چشم راست ۶/۵۰- و چشم چپ ۱۲۳×۱۰۰-۷۱۰۰- بود. حدت بینایی با بهترین اصلاح به ۲۰/۸۰ و ۲۰/۱۶۰ افزایش یافت. شماره عینک فعلی بیمار در دو چشم ۱/۵- دیوپتر بود.

در معاینه با اسلیت‌لمپ، در دو چشم ادم اپی‌تلیال و استرومای قرنیه همراه با کم‌عمقی یکنواخت اتاق قدامی و مردمک نیمه‌باز مشاهده گردید. (تصویر ۱) فشار چشم‌های راست و چپ به ترتیب ۵۰ و ۴۷ میلی‌متر جیوه بود. در معاینه گونیوسکوپ، زاویه درناژ اتاق قدامی بسته و ریشه عنبیه به طور کامل با شبکه ترابکولار در تماس بود. در معاینه ته چشم، عصب بینایی طبیعی و بدون Cupping و چین‌خوردگی‌های کوریورینال در ماکولای دو چشم مشاهده شد. سایر قسمت‌های شبکیه طبیعی بود.



تصویر ۱- کم‌عمقی اتاق قدامی به همراه مردمک نیمه باز

بر مبنای تاریخچه و معاینات چشمی شامل کم‌عمقی

## بحث

گلوکوم زاویه بسته حاد و شیفت به نزدیک‌بینی به دنبال مصرف داروهای مختلف گزارش شده است. در راس آن‌ها، داروی ضدتشنج Topiromate است که ترکیب آن برمبنای Sulfa می‌باشد.<sup>۱</sup>

Oseltamivir داروی ضدویروسی خوراکی و یک نوع پیش‌دارو است که برای درمان آنفولانزا A و B استفاده می‌شود.<sup>۲</sup> این دارو پس از متابولیزه شدن، به شکل فعال تبدیل می‌شود (Oseltamivir carboxylate) که مکان‌های فعال نگه‌داری آنزیم‌های نوروامیداز را مهار و از تکثیر ویروس جلوگیری می‌کند. از سال ۲۰۰۰ که دارو وارد بازار مصرف گردید، این بیمار دومین مورد گلوکوم زاویه بسته حاد پس از مصرف دارو است. در اولین گزارش Lee و همکاران<sup>۳</sup>، خانم ۲۷ ساله‌ای را گزارش نمودند که دچار حمله گلوکوم حاد زاویه بسته با شیفت به نزدیک‌بینی و افیوژن کوریورتینال، ۴ روز بعد از درمان با Oseltamivir با دوز ۷۵ میلی‌گرم دو بار در روز شده بود.

سازوکارهای متعددی برای افیوژن کوریورتینال ناشی از دارو پیشنهاد شده است ولی به نظر می‌رسد قابل‌قبول‌ترین سازوکار، واکنش دارویی ویژه (Idiosyncratic) نسبت به این دارو باشد.<sup>۴</sup> واکنش نامطلوب دارویی، نادر و غیرقابل پیش‌بینی است که در بیش‌تر افرادی که از این دارو استفاده می‌کنند، ایجاد نمی‌شود. این نوع واکنش بیش‌تر پس از مصرف داروهای ضدسرطان، ضدتشنج، روان‌درمانی، ضدافسردگی و داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی اتفاق می‌افتد.

چندین شاخص نقش سیستم ایمنی تطبیقی مانند وجود تب، آنافیلاکسی و بثورات پوستی، تاخیر زمانی بین شروع درمان و واکنش دارویی ویژه و کاهش زمان شروع علائم را در واکنش دارویی ویژه مطرح نمودند.<sup>۴</sup> از آنجایی که مولکول دارو کوچکتر از آن است که ایمونولوژیک باشد، به پروتئین‌های مخصوص در بدن می‌چسبند و سیستم ایمنی را تحریک می‌کنند. این سازوکاری است که اساس نظریه هاپتن را تشکیل می‌دهد.

تاریخچه تظاهرات و سیر گلوکوم حاد زاویه بسته گزارش شده ناشی از مصرف Topiromate را می‌توان به یک واکنش ایمنی تطبیقی نسبت داد.<sup>۵</sup> در مقابل، گلوکوم حاد زاویه بسته در بیمار ما کمی بعد از مصرف اولین وعده مصرف دارو ظاهر شد و قبلاً از این دارو استفاده نکرده بود و نمی‌توان آن را با سازوکار سیستم ایمنی تطبیقی (نظریه هاپتن) توضیح داد.

اعتقاد ما براین است که چنین رفتاری با نظریه متفاوت و نسبتاً جدیدی به نام نظریه خطر (Danger theory) قابل توجیه است.<sup>۵</sup> برمبنای این فرضیه، پیوند کووالانسی متابولیت‌های دارو و پروتئین‌ها برای فعال کردن سیستم ایمنی ایجادکننده واکنش دارویی ویژه، کافی نیست. در این موارد، تحریک سیستم ایمنی به وسیله Danger signals که از سلول‌های آسیب‌دیده و دچار استرس آزاد می‌شود برای تقویت واکنش موردنیاز است. این اخطارها (سیگنال‌ها)، Local Antigen Presenting Cells را فعال می‌کنند تا مولکول‌های کمک‌فعالی (co-stimulatory) مورد نیاز برای فعالیت سلول‌های ایمنی را افزایش دهند (Up-regulate). ما براین اعتقادیم که سیستم ایمنی ذاتی، نقش حیاتی را در ایجاد آسیب‌های سلولی و تظاهرات بالینی دارا می‌باشد. به عبارت دیگر سیستم ایمنی ذاتی به وسیله عفونت ویروسی، فعال شده و تغییر می‌کند و به صورت مولکول‌های کمک‌فعالی (co-stimulatory) به واکنش دارویی ویژه منجر می‌شود. در فقدان این استرس، تحمل حاصل می‌شود.

## نتیجه‌گیری

Oseltamivir از حدود ۱۵ سال پیش مورد استفاده قرار می‌گیرد و این دومین موردی است که عارضه دارویی به صورت گلوکوم حاد زاویه بسته و افیوژن کوریورتینال گزارش می‌شود که بر نقش حساسیت فردی به واکنش دارویی ویژه تأکید می‌نماید. به نظر می‌رسد برخلاف گلوکوم زاویه بسته حاد ناشی از Topiromate، شیوع گلوکوم حاد زاویه بسته و افیوژن کوریورتینال ناشی از مصرف Oseltamivir بسیار نادر است.

## منابع

1. Postel EA, Assalian A, Epstein DL. Drug-induced transient myopia and angle-closure glaucoma associated with supraciliary choroidal effusion. *Am J Ophthalmol* 1996;122:110-112.
2. Davies BE. Pharmacokinetics of oseltamivir: An oral antiviral for the treatment and prophylaxis of influenza in diverse populations. *J Antimicrob Chemother* 2010;65 Suppl 2:ii5-ii10.
3. Lee JW, Lee JE, Choi HY, Lee JS. Oseltamivir (Tamiflu)-induced bilateral acute angle closure glaucoma and transient myopia. *Indian J Ophthalmol* 2014;62:1165-1167.
4. Rieder MJ. Mechanisms of unpredictable adverse drug reactions. *Drug Saf* 1994;11:196-212.
5. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol* 1994;12:991-1045.