

## Phosphodiesterase Inhibitors and Eye

Feizi M, MD\*; Jafari S, MD

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

\* Corresponding Author: mohadeseh\_feizi@yahoo.com

Nowadays, Phosphodiesterase inhibitors (such as Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil, and Avanafil) are used to treat erectile dysfunction in men and pulmonary arterial hypertension. There have been numerous reported ocular side effects of these drugs including anterior ischemic neuropathy, central serous chorioretinopathy, retinal hemorrhage, retinal vein occlusion, and retinal artery occlusion. Also, after taking phosphodiesterase inhibitors, various subjective vision complaints, such as Cyanopsia, blurred vision, diplopia, and photopsia are expressed by patients. We extensively searched phosphodiesterase inhibitors ocular side effects in the literature, using PubMed and Medline. In this review article, we classified the ocular side effects of these drugs and the controversies in the reports, the mechanism of action, paraclinical findings, as well as animal studies in this field.

**Keywords:** Nonarteritic Anterior Ischemic, Phosphodiesterase Inhibitors, Sildenafil, Tadalafil

- Bina J Ophthalmol 2020; 25 (3): 244-253.

### مهارکننده‌های فسفودی استرازها و چشم

دکتر محدثه فیضی<sup>۱</sup>، دکتر شهره جعفری<sup>۲</sup>

داروهای مهارکننده آنزیم‌های فسفودی استراز (مانند سیلدنافیل، تادالافیل، واردنافیل و آوانافیل) امروزه جهت درمان اختلالات نعوظ در مردان و درمان افزایش فشار خون شریان ریوی به کار می‌روند. گزارش‌های متعددی از تاثیر این داروها بر چشم و به ویژه در بروز نوروپاتی ایسکمیک قدامی (NAAION) منتشر شده است. عوارض چشمی دیگر که به طور عمده عروقی می‌باشند شامل کوریوریتینوپاتی سرروز مرکزی، خونریزی شبکیه، انسداد وریدها و شریان‌های شبکیه نیز گزارش شده‌اند. همچنین پس از مصرف این داروها، شکایات بینایی مختلف توسط بیماران بیان می‌شود از جمله آبی بینی، تاری دید، دوبینی و فتوپسی. ما با جستجوی گسترده در Medline و Pubmed مقالات مرتبط با عوارض چشمی داروهای مهارکننده فسفودی استراز را استخراج کردیم. در این مقاله، مروری بر عوارض چشمی این داروها و تناقض‌های موجود در گزارش‌ها، سازوکار اثر مطرح شده، یافته‌های پاراکلینیک و همچنین مطالعات حیوانی در این زمینه ارائه می‌گردد.

**کلمات کلیدی:** ایسکمی قدامی غیرعروقی - تادالافیل - سیلدنافیل - فسفودی استراز

- مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۹؛ دوره ۲۵، شماره ۳: ۲۴۴-۲۵۳.

• پاسخ‌گو: دکتر محدثه فیضی (e-mail: mohadeseh\_feizi@yahoo.com)

۱- استادیار - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - تهران - ایران

۲- دستیار چشم‌پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - تهران - ایران

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

آنزیم‌های داخل سلولی هستند که توسط ۲۱ ژن ساخته می‌شوند و ۱۱ ایزوآنزیم از آن‌ها شناخته شده است. این آنزیم‌ها در

#### مقدمه

فسفودی استرازها (PDE: phosphodiesterase enzyme)

عضوی یا با منشا روانی (سایکوژنیک) باشد. شرایط و بیماری‌های زمینه‌ای مانند بیماری‌های قلبی، فشارخون بالا، دیابت و مصرف سیگار و الکل می‌توانند شیوع این مشکل را افزایش دهند.<sup>۲۶</sup> از سال ۱۹۳۰ تاکنون درمان‌های مختلفی برای اختلال نعوظ مورد استفاده قرار گرفته است اما از زمان معرفی مهارکننده‌های PDE۵ اکثر بیماران تمایل به استفاده از این داروها دارند.<sup>۲۷</sup>

سیلدنافیل اولین دارو از دسته مهارکننده‌های PDE۵ برای این اختلال بود که در مارس ۱۹۹۸ از سازمان غذا و داروی آمریکا مجوز دریافت کرد. واردنافیل، تادالافیل و آوانافیل نیز داروهای دیگر این دسته هستند که به ترتیب در آگوست ۲۰۰۳، نوامبر ۲۰۰۳ و آوریل ۲۰۱۲، برای اختلال نعوظ، مجوز دریافت کردند.<sup>۲۸</sup>

این داروها علاوه بر مهار PDE۵، روی سایر PDEها نیز اثر دارند.<sup>۱</sup> سیلدنافیل PDE۶ را ده برابر کمتر از PDE۵ مهار می‌کند. واردنافیل و آوانافیل هم PDE۶ را مهار می‌کنند، تادالافیل این اثر را ندارد و در مهار PDE۱۱، قدرت آن از سیلدنافیل و واردنافیل بیشتر است، ولی تاثیر این مهار در بافت‌ها و اعضای مختلف هنوز مشخص نشده است.<sup>۱</sup> واردنافیل در مهار آنزیم PDE۵، پنج برابر قوی‌تر از سیلدنافیل عمل می‌کند. حداکثر غلظت پلاسمایی دارو یک ساعت پس از مصرف، در سیلدنافیل و واردنافیل و پس از دو ساعت در تادالافیل، ایجاد می‌شود.<sup>۲</sup> نیم عمر سیلدنافیل و واردنافیل ۳ تا ۵ ساعت است و توسط سیتوکروم P4۵۰۳A متابولیزه می‌شوند. نیم عمر تادالافیل طولانی‌تر و ۱۷/۵ ساعت است.<sup>۱۸</sup> تادالافیل طولانی‌اثرترین و واردنافیل سریع‌اثرترین داروی این گروه است.<sup>۹</sup>

دوز تاییدشده سیلدنافیل در بیماران با اختلال نعوظ ۲۵ تا ۱۰۰ میلی‌گرم است<sup>۱۱</sup> و نباید بیش از یک بار در شبانه روز و دو تا سه بار در هفته استفاده شود. دوز بیشتر باعث افزایش عوارض می‌شود؛ بدون این که تاثیر درمانی بیشتری داشته باشد.<sup>۴</sup> در نوعی از بیماری RP، جهش در ژن کد کننده PDE۶ CGMP وجود دارد و این داروها با مهار PDE۶ این اختلال را بدتر می‌کنند چرا که CGMP در شبکه‌ای که در اثر سیلدنافیل ایجاد می‌شود، ممکن است برای شبکه سمی باشد؛ بنابراین در مبتلایان به RP، استفاده از این داروها ممنوع است.<sup>۳۹</sup>

سیلدنافیل برای درمان فشارخون ریوی (PHTN: Pulmonary Hypertension) نیز از FDA مجوز دارد. سیلدنافیل با افزایش آنژیوتنژ و نوروتنژ، آثار سودمندی روی برخی بیماری‌ها مانند سکته مغزی، دمانس، SAH (Sub Arachnoid Hemorrhage) و

بافت‌های مختلف بدن مانند مغز، پلاکت‌ها، عضلات صاف و قلبی و شبکه چشم بیان می‌شوند. PDEها در عضلات صاف و عضلات قلبی، فعالیت cAMP (cyclic adenosine monophosphate) و cGMP (Cyclic guanosine monophosphate) که پیامبرهای ثانویه داخل سلولی برای انقباض و انقباض هستند را تنظیم می‌کنند. در سلول‌های لایه RPE (Retinal pigmented epithelium) شبکه‌ای، CGMP با فعال‌سازی پمپ‌هایی در جذب مایع زیر شبکه نقش دارد و PDE۲ و PDE۵ و PDE۹ فعالیت آن را کنترل می‌کنند.<sup>۱۳</sup> PDE۵ در ماهیچه‌های صاف دیواره عروق اجسام غاری در پنیس باعث کاهش سطح cGMP می‌گردد. هنگام برانگیختگی جنسی، آزادسازی NO (Nitric Oxide) از انتهای اعصاب اجسام غاری باعث افزایش cGMP شده و طی یک مسیر بیوشیمیایی، موجب انقباض عضلات صاف آتریبول‌ها و فشرده شدن وریدهای پنیس می‌شود. در نتیجه ورود جریان خون به آن‌ها، افزایش و خروج جریان خون کاهش می‌یابد که موجب نعوظ پنیس می‌شود. هرگونه کاهش یا مهار PDE۵، باعث افزایش غلظت cGMP شده و نعوظ را بهبود می‌بخشد.<sup>۳</sup>

PDE۶ در گیرنده‌های نوری شبکه بیان می‌شود و در آبشار تبدیل نور به پیام‌های عصبی نقش دارد. هنگامی که فتون‌های نوری به گیرنده‌های نوری می‌رسند، ردوپسین و پیگمان‌های سلول‌های مخروطی به فرم فعال در آمده و مولکول ترانسدوسین را فعال می‌کنند. هر ترانسدوسین فعال شده می‌تواند چندین PDE۶ را فعال نماید. PDE۶ فعال، هزاران CGMP را می‌شکند و باعث بسته شدن کانال‌های سدیمی می‌شود. بسته شدن کانال‌های سدیمی باعث هایپرپلاریزاسیون سلول و ایجاد پیام‌های عصبی بینایی می‌گردد. در سلول سالم به وسیله آنزیم‌ها و سازوکارهای دیگر، CGMP بازسازی شده و برای آبشار بعدی آماده می‌شود. بدین ترتیب غلظت CGMP در گیرنده‌های شبکه به صورت مداوم در حال تغییر است؛ در نور کم غلظت آن افزایش یافته و در نور زیاد غلظت کم می‌شود. هر اختلال در این مسیر مثلاً مهار PDE۶ باعث افزایش غلظت ماندگار CGMP شده و برای گیرنده‌ها آسیب‌رسان است. در ۳-۴ درصد از بیماران با رتینیت پیگمنتوزا (RP Retinitis Pigmentosa) نوع مغلوب نیز یک اختلال ژنی در PDE۶ یافت شده است.<sup>۴۵</sup>

### مهارکننده‌های فسفودی استرازاها

اختلال نعوظ یکی از مشکلات مردان با شیوع ۱۰ تا ۵۲ درصد است که شیوع آن با افزایش سن بیشتر می‌شود. علل آن می‌تواند

اختلالات نورودژنراتیو دارد.<sup>۱۱</sup>

با تمام آثار مفید این داروها، عوارضی نیز گزارش شده است و هنگام تجویز، باید تمام بیماران به ویژه آنان که دچار علائم بینایی و اسکوتوم می‌شوند را از خطر عوارض شبکیه و کوروئید و عصب بینایی مطلع نمود.<sup>۱۲</sup>

### عوارض چشمی مهارکننده‌های فسفودی استراز مطالعات حیوانی

در مطالعه روی رت‌ها، استفاده از سیلدنافیل، آثار و عوارض زیادی به دنبال داشته است که می‌توان به این موارد اشاره کرد: احتقان عروقی در لایه‌های (Inner Nuclear Layer) INL، (Inner Plexiform Layer) IPL، (Ganglion Cell Layer) GCL، شبکیه و عصب بینایی، واکوئل‌سازی در گیرنده‌ها و نورون‌های عصب بینایی، دیلاتاسیون عروق کوروئید (که باعث احتقان کوروئید، جداسازی شبکیه و حتی گلوکوم می‌شود)، دژنراسیون سلول و واکوئل‌سازی در کانالیکولوس فوقانی در مغز در مصرف طولانی مدت سیلدنافیل، افزایش ضخامت لامینای بازال در عروق شبکیه و عصب بینایی، افزایش بیان ژن CD۳۱ در INL و IPL و GCL شبکیه و عصب بینایی، آثار آنژیوپروتیک روی هسته پوتامن با اثر روی NO و CGMP و PKG، تجزیه غلاف میلین همراه با تغییرات مورفولوژیک الیگودندروسیت‌ها در فیبرهای عصب بینایی، فشار روی بافت عصبی به دنبال ادم ناشی از اثر گشادی عروق، از دست رفتن زوائد سلولی در سلول‌های مختلف مغزی و نیز سلول‌های مولر در شبکیه و به دنبال آن، نقص (Outer Limiting Membrane) OLM. تغییر خاصی در (Outer Nuclear Layer) ONL دیده نشد. تغییرات مورفولوژیک وابسته به مهار PDE5 روی انواع سلول‌های گلیال دیده شد که نشان‌دهنده عبور سیلدنافیل از سد خونی مغزی و تاثیر بر سلول‌های گلیال و نورون‌ها بود. در این مطالعه آثار قطع سیلدنافیل بر بهبود برخی عوارض در شبکیه و عصب بینایی نیز مشاهده شد. مصرف مزمن سیلدنافیل باعث آسیب به شبکیه و عصب اپتیک شده و قطع آن موجب بهبودی عوارض می‌شود. اثر آنژیوپوتنر سیلدنافیل در اختلالات عصبی و عروقی در انسان تحت مطالعه بوده و شواهد این اثر رو به افزایش است.<sup>۶</sup>

طبق یک مطالعه حیوانی روی بیماری RP، نقص ژن PDE6 باعث افزایش CGMP در شبکیه شده بود. یک بیماری مشابه در انسان در ۴ درصد بیماران با RP‌های اتوزوم مغلوب دیده شد که ژن PDE6 نقص داشته است، بنابراین تجویز مهارکننده‌های PDE در RP توصیه نمی‌شود زیرا CGMP در شبکیه که در اثر سیلدنافیل

ایجاد می‌شود، ممکن است برای شبکیه سمی باشد.<sup>۳</sup>

در یک مطالعه حیوانی تغییری در بافت‌شناسی شبکیه بعد از استفاده مزمن از سیلدنافیل ایجاد نشد.<sup>۱۳</sup> در یک مطالعه روی گوسفند، دوز ۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم باعث افزایش ۱/۶ برابری فشار چشم یک ساعت پس از مصرف شد و ۴ ساعت ادامه داشت. به دنبال تجویز ۲۰ میلی‌گرم تادالافیل در گوسفند نیز IOP افزایش داشت که ۴۸ ساعت بعد از دریافت این دوز اتفاق افتاد و ۴ روز ادامه یافت. در این بازه زمانی و همزمان با افزایش IOP، پروتئین مایع زلالیه نیز ۳۹ درصد افزایش یافت. این گشادکننده‌های عروقی باعث افزایش حجم، جریان و فشار در عروق پره‌کاپیلاری و افزایش اختلاف فشار بین اجسام مژگانی، استروما، AC (Anterior Chamber) و تسهیل ورود زلالیه به AC می‌شود. این نظریه را بازگشت IOP توسط سیلدنافیل بعد از پاراسنتز AC تأیید کرده است.<sup>۱۴</sup>

نبود اختلال (Electroretinogram) ERG در سگ‌ها بعد از استفاده از آوانافیل به علت اختصاصیت بالای این دارو برای PDE5، تأییدکننده تاثیر PDE6 در عوارض بینایی است.<sup>۱۵</sup>

### عوارض بینایی

عوارض بینایی این داروها در انسان شامل اختلال دید رنگ، آبی‌بینی، تاری دید و فتوپسی می‌باشد.<sup>۱۶،۱۷</sup>

الته قرمزبینی یا (Red tinted Vision)، پرخونی ملتحمه، درد چشم و نورگریزی هم از عوارض بینایی سیلدنافیل ذکر شده است.<sup>۱۸،۱۹</sup> این عوارض اغلب گذرا هستند و طی ۲۴ ساعت از بین می‌روند که سازوکار ایجاد آن‌ها هنوز ناشناخته است.<sup>۴</sup> عوارض بینایی بیشتر به خاطر تاثیر روی گیرنده‌های نوری ایجاد می‌شود (تا تاثیر بر عروق)<sup>۱۹</sup> و برخی گزارش کرده‌اند که عوارض بینایی در پیک اثر دارو و به خاطر اثر مهاری سیلدنافیل روی PDE6 که در سلول‌های مخروطی شبکیه بیان می‌شوند، ایجاد می‌گردند، بنابراین در واردنافیل و تادالافیل کم‌تر بروز می‌کند.<sup>۲۰</sup> عوارض بینایی، وابسته به دوز دارو هستند و در ۳ درصد از افراد تحت درمان با ۲۵ تا ۵۰ میلی‌گرم، ۱۱ درصد افراد تحت درمان با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم و ۵۰ درصد از افراد تحت درمان با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم و بیشتر سیلدنافیل بروز کرده است.<sup>۲۱</sup> بیماران با بیماری قبلی شبکیه مانند رتینوپاتی ایسکمیک یا رتینیت پیگمنتوزا، در خطر بیشتری برای عوارض هستند.<sup>۱۶</sup> مطالعات قدیمی‌تر نشان داده بود که سیلدنافیل در کوتاه‌مدت عارضه بینایی خاصی ایجاد نمی‌کند مگر آبی‌بینی که البته در مصرف بیش از ۱۰۰ میلی‌گرم دیده

طور کامل شناخته نشده است.<sup>۲۸</sup>

برخی برای باورند که مشکل در خونرسانی شریان مژگانی خلفی به دیسک و در ناحیه رترولامینار است. در مطالعه‌ای روی میمون‌ها، انسداد شریان مژگانی خلفی باعث انفارکت رترولامینار و لامینار در عصب اپتیک شد که تاییدکننده این فرضیه می‌باشد.<sup>۲۹</sup>

برخی محققان مطرح کرده‌اند که انسداد کامل شریان‌های مژگانی خلفی، اساس AION نیست و جریان خون در دیسک اپتیک، کورویید پری پاپیلاری و کورویید بستگی به تفاوت بین IOP و فشار پرفیوژن در شریان مژگانی خلفی دارد. عدم تعادل بین این دو فشار، مثلاً در اثر افت ناگهانی فشار خون سیستمیک، می‌تواند باعث AION گردد.<sup>۳۰،۳۱</sup>

برخی فرضیه‌ها بیان کرده‌اند که ایجاد AION به دنبال سیلدنافیل، به علت تاثیر NO روی عروق، اثر سمی NO و آسیب ناشی از آن روی اکسون سلول‌های گانگلیون و یا به طور هم‌زمان (Coincidental) با مشکلات دیگر اتفاق می‌افتد و به طور مثال بیماری‌های عروقی می‌توانند هم‌زمان NAION و اختلال نعوظ ایجاد کنند، هرچند دیده شده که ممکن است بیمار هیچ مشکلی نداشته باشد و AION اتفاق بیفتد و نیز رابطه بین دوز و زمان مصرف سیلدنافیل با ایجاد NAION، فرضیه Coincidental بودن را زیر سوال می‌برد.<sup>۳۲،۳۳</sup>

NAION در یک دختر شش ساله با شرح حال ترمیم کوارکتاسیون آئورت و درجه میترال که تحت درمان با سیلدنافیل برای PHTN بود، بروز کرد. با توجه به این که در این دختر عامل خطر تیپیک NAION وجود نداشت و NAION در کودکان به ندرت روی می‌دهد، تاییدکننده وجود رابطه‌ای بین NAION و سیلدنافیل می‌باشد.<sup>۳۳</sup>

سازوکار احتمالی مطرح شده دیگر برای NAION به دنبال مصرف سیلدنافیل، کاهش پرفیوژن در سرعصب اپتیک به دنبال هایپوتانسیون سیستمیک شریانی ناشی از سیلدنافیل و یا خودتنظیمی مختل جریان خون سرعصب اپتیک به دلیل اثر سیلدنافیل روی نیتریک اکسید و اتساع عروق سرعصب اپتیک و ایجاد NAION می‌باشد.<sup>۳۴</sup> برخی معتقدند افزایش IOP و کاهش فشارخون ناشی از تأثیر سیستمیک سیلدنافیل باعث هایپوپرفیوژن چشم NAION می‌گردد.<sup>۷</sup>

عده‌ای افت فشارخون سیستمیک ناشی از سیلدنافیل را مهم‌تر از کاهش جریان خون رتروبولبار در NAION می‌دانند.<sup>۳۵</sup> اما دلیل این که چرا در میان واژودیلاتورهای کاهنده فشارخون فقط این دسته دارویی باعث NAION می‌شود، هنوز مشخص نیست و مطرح

می‌شود. اما در مصرف طولانی‌مدت سیلدنافیل عوارض به صورت وابسته به دوز بروز می‌کند.<sup>۳۰</sup> در یک مطالعه افزایش مختصر طول موج در ERG مربوط به سلول‌های مخروطی به دنبال استفاده مزمین روزانه از سیلدنافیل دیده شد که برخی از این تغییرات در کوتاه‌مدت قابل برگشت بودند و به نظر نمی‌رسد استفاده مزمین از سیلدنافیل برای بینایی مضر (توکسیک) باشد.<sup>۳۱</sup>

تغییر در جریان عروقی شبکیه و کورویید نقش مهمی در ایجاد این عوارض دارند. سیلدنافیل باعث تغییر در ضخامت کورویید، فلوی عروقی و ERG می‌شود.<sup>۱۸</sup> در برخی دیگر تغییری در پریمتری، فلومتری و اکوی داپلر نشان داده نشده است.<sup>۱۹</sup> افزایش ضخامت کورویید در (Enhanced depth imaging EDI-OCT (optical coherence tomography) و نیز افزایش ضخامت مرکزی قرنیه یک ساعت پس از مصرف سیلدنافیل دیده شده ولی در OCTA (Optical coherence tomography angiography) افزایش فلو در عروق کورویید مشاهده نشده است. فلوی خون شبکیه خارجی افزایش یافته ولی تغییری در Capillary density ایجاد نشده است.<sup>۱۸،۱۹</sup> در یک مطالعه ضخامت RNFL در ۱۲ ساعت بعد از مصرف سیلدنافیل تغییری نکرد.<sup>۱۶</sup>

در مطالعه‌ای دیگر روی ۱۵ بیمار مبتلا به اختلال نعوظ که ۵۰ میلی‌گرم سیلدنافیل هفته‌ای دو بار برای ۳ ماه مصرف کرده بودند، تجویز طولانی‌مدت سیلدنافیل عوارض محسوسی روی بینایی نداشت.<sup>۲۲</sup>

## NAION

### (Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy)

اولین گزارش عارضه نوروفالتامیک سیلدنافیل، فلج عصب سه بدون درگیری مردمک بود که در ژوئن ۱۹۹۸ در یک مرد ۵۶ ساله گزارش شد.<sup>۳۳</sup> اولین گزارش NAION به دنبال مصرف سیلدنافیل در سال ۲۰۰۰ و در یک مرد ۵۲ ساله رخ داد که علائم، یک ساعت پس از مصرف ۵۰ میلی‌گرم سیلدنافیل برای درمان اختلال نعوظ شروع شده بود.<sup>۲۴</sup>

پس از گلوکوم، AION شایع‌ترین نوروپاتی اپتیک در افراد مسن و شایع‌ترین علت نوروپاتی اپتیک حاد در این افراد است.<sup>۲۵</sup> که با افت دید یک‌طرفه بدون درد ناگهانی بروز می‌کند و به مرور طی چند ساعت تا چند روز بدتر می‌شود.<sup>۲۶</sup>

پاتوفیزیولوژی AION هنوز خیلی شناخته شده نیست.<sup>۲۷</sup> در نوع شریانی (AAION) به طور مثال در آرتربت تمپورال، انسداد و ایسکمی به دلیل التهاب در عروق کوچک خونرسان به سرعصب اپتیک رخ می‌دهد اما در نوع غیرشریانی (NAION) بیماری‌زایی به

چشم راست، یک Inferior Altitudinal Defect و یک Incomplete Superior Arcuate Scotoma دیده شد. با توجه به وجود درد چشم، بررسی در خصوص رد نوریت اپتیک نیز صورت گرفت که بررسی‌ها، طبیعی گزارش شدند و AION برای بیمار در اولویت تشخیص افتراقی‌ها قرار گرفت. درد پشت چشم در ۱۲ درصد از موارد AION ممکن است گزارش شود.<sup>۴۳</sup>

NAION علاوه بر مصرف سیلدنافیل، به دنبال مصرف تادالافیل و واردنافیل نیز گزارش شده است<sup>۳۴-۴۷</sup>. اما تاکنون با مصرف آوانافیل موردی از NAION در دوز معمول مشاهده نشده است.

برخی بیماران به خاطر شرایط اجتماعی و شرم ناشی از اختلال نعوظ در اجتماع، شاید به صورت داوطلبانه مایل به ارائه شرح حال استفاده از سیلدنافیل نباشند، لذا اخذ شرح حال دارویی به ویژه در خصوص مهارکننده‌های فسفودی استراز، در بیماران مبتلا به NAION بسیار مهم است. برخی معتقدند که استفاده از سیلدنافیل در بیماران با سابقه NAION ممنوع است؛ به بیماران با شرح حال AION قبلی به ویژه افراد با آناتومی disc at risk دوطرفه، باید در خصوص خطر استفاده از سیلدنافیل و سایر داروهایی که باعث افت فشارخون می‌شوند هشدار داد<sup>۳۲،۳۹</sup>. در موارد بسیار نادری NAION دوطرفه گزارش شده است که تاکنون یک مورد و به دنبال مصرف سیلدنافیل بوده است<sup>۳۴</sup>. در یک گزارش در سال ۲۰۰۶، درگیری هم‌زمان NAION به همراه انسداد ورید مرکزی شبکیه و شریان سیلیورتینال گزارش شده است<sup>۳۹</sup>.

### سایر عوارض چشمی

عوارض کمتر شایع این داروها، شامل جداشدگی سروژ ماکولای ایدیوپاتیک، CSCCR (Central Serous Chorioretinopathy) و اختلال در ERG می‌باشد<sup>۱۸</sup>. خونریزی شبکیه و زیر شبکیه، BRAO (Branch Retinal Artery Occlusion) و BRVO (Branch Retinal Vein Occlusion)، نیز گزارش شده است<sup>۷،۴۸</sup>. حتی در یک گزارش، تادالافیل باعث CRAO (Central Retinal Artery Occlusion) دوطرفه در یک بیمار با عامل خطر زمینه‌ای بیماری سلول داسی‌شکل (سیکل سل) شده است<sup>۴۹</sup>. NAION در مصرف این داروها به طور معمول با انسداد شریانی هم‌زمان نبوده است. اما در یک گزارش نادر، انسداد شریان سیلیورتینال هم‌زمان با NAION (که یکی از نشانه‌های پاتوگنومونیک در آرتیریت سلول زانت هم هست) در مصرف کنندگان سیلدنافیل دیده شده است<sup>۴۸</sup>. رسوبات زرد رنگ اطراف ماکولا در جداشدگی سروژ ماکولای ایدیوپاتیک، به دنبال مصرف

شده که ممکن است به دلیل اثر اختصاصی‌تر سیلدنافیل روی جریان خون اطراف عصب اپتیک باشد<sup>۳۶</sup>.

عوامل مستعدکننده NAION، دیابت، فشارخون بالا، آترواسکلروز و عوامل خطر آن سیگار کشیدن و دیس‌لیپیدمی می‌باشند. disc at risk بودن سر عصب اپتیک نیز یک عامل خطر مهم برای ایجاد NAION است<sup>۲۶</sup>. در این موارد، سر عصب و کاپ فیزیولوژیک کوچک هستند، حتی گاهی کاپ فیزیولوژیک وجود ندارد و شاخه‌های عروق مرکزی غیرطبیعی بوده و رشته‌های عصبی حاشیه دیسک را محو کرده‌اند<sup>۳۷،۳۸</sup>.

افت طبیعی فشارخون در شب نیز یک عامل خطر برای AION است. در یک مطالعه، ۳/۷۳ درصد از بیماران با AION هنگام بیدار شدن از خواب در صبح یا نیمروز متوجه کاهش دید شده‌اند<sup>۳۰،۳۱</sup>. عوامل مختلف دیگر مانند وازواسپاسم و اختلال خودتنظیمی هم می‌توانند مهم باشند<sup>۲۶</sup>. از این میان، برخی هایپوتانسیون و disc at risk بودن را مهم‌ترین عامل خطری مصرف سیلدنافیل برای NAION می‌دانند<sup>۳۹</sup>. با وجود این، با توجه به این که در عده‌ای از بیماران هیچ عامل خطری وجود نداشته و بیماران جوان و سالم بوده‌اند، این ارتباطات قطعی نیست<sup>۴۰</sup>. هنوز هم نمی‌توان گفت که کدام بیماران در خطر قطعی برای NAION یا عوارض بینایی ناشی از سیلدنافیل می‌باشند<sup>۱۶</sup>.

حدت بینایی نهایی پس از NAION از ۲۰/۲۰ تا فقط درک نور متفاوت است<sup>۱۷</sup>. در افرادی که سابقه استفاده از سیلدنافیل را بیش از دوز درمانی و بدون تجویز پزشک داشته‌اند، حتی کوری در اثر NAION نیز گزارش شده است<sup>۶</sup>. NAION به طور معمول ناگهانی اتفاق می‌افتد<sup>۴۱</sup>. در برخی گزارش‌ها، قبل از اختلال دائمی در پریمتری و ایجاد NAION، اختلالات گذرای میدان بینایی بعد از مصرف سیلدنافیل یا تادالافیل نیز گزارش شده است<sup>۴۲</sup>.

NAION می‌تواند چند دقیقه تا ساعت‌ها پس از مصرف سیلدنافیل روی دهد<sup>۱۶</sup>. سیلدنافیل در برخی بیماران ماه‌ها تا سال‌ها قبل از ایجاد AION و در برخی به تازگی مصرف شده است<sup>۳۴</sup>.

در یک گزارش مورد<sup>۳۲</sup> بیمار بعد از دوز اول سیلدنافیل که ۵۰ میلی‌گرم بود مشکلی نداشت، اما یک هفته بعد، ۱۲ ساعت بعد از مصرف دوز دوم، از درد پشت چشم راست شکایت داشت که با تکان دادن چشم بدتر می‌شد. چشم چپ مشکلی نداشت. همان شب دوز سوم را دریافت کرد و صبح روز بعد دچار تاری دید چشم راست و کاهش میدان دید ارتفاعی در قسمت تحتانی گردید. مارکوس گان مثبت و دید رنگ دچار اختلال شد و در پریمتری

Dechallenge به علت ماهیت بهبود یابنده بیماری و موارد Positive Rechallenge به علت ماهیت عودکننده بیماری باشد. برخی از موارد CSCR به دنبال سیلدنافیل، یک‌طرفه و برخی دوطرفه بوده است. با همه این تفاسیر CSCR در برابر تعداد زیادی از افرادی که تحت درمان با سیلدنافیل می‌باشند یک عارضه نادر محسوب می‌شود که در افراد ۲۰ تا ۷۰ سال دیده شده است.<sup>۱۲</sup>

به دنبال مصرف تادالافیل و اثر واژودیلاتوری آن، قرمزی دردناک چشم دیده شده است، عارضه دیگر آن خونریزی زیرشبکیه می‌باشد.<sup>۵۸</sup> در یک گزارش، دریافت تک دوز تادالافیل در یک بیمار با ملانوم بدخیم اجسام مژگانی، باعث خونریزی داخل تومور و احتقان داخل آن گردید.<sup>۵۸</sup> اثرات سیلدنافیل روی کوروئید و شبکیه متفاوت و گاهی متناقض بوده است.<sup>۵۹</sup> سازوکار خودتنظیمی در عروق شبکیه و کوروئید از تغییرات همودینامیک زیاد ناشی از سیلدنافیل حداقل در مدت کوتاه جلوگیری می‌کند. سیلدنافیل باعث افزایش ضخامت کوروئید و فلوی شبکیه خارجی می‌شود اما برفلوی عروق کوروئید تاثیر نداشته است.<sup>۱۸</sup> در مطالعه ای دیگر تاثیر سیلدنافیل بر ضخامت عروق شبکیه بررسی شد. در این مطالعه، محققان اثر سیلدنافیل روی قطر عروق خونی شبکیه بیماران را پس از دریافت ۱۰۰ میلی‌گرم از این دارو، در دو روز مجزا با سونوگرافی داپلر در پیک غلظت سیلدنافیل بررسی کردند و دریافتند که دوز ۱۰۰ میلی‌گرم سیلدنافیل اثر محسوسی روی کالیبر عروق شبکیه ندارد.<sup>۶۰</sup> در یک مطالعه دیگر، سازوکار دیلاتاسیون عروق شبکیه به دنبال مصرف سیلدنافیل بررسی شد و مشخص گردید که این پدیده وابسته به دوز می‌باشد. در این مطالعه افزایش پرفیوژن و ضخامت کوروئید ۳-۱ ساعت بعد از دریافت ۵۰-۱۰۰ میلی‌گرم سیلدنافیل به وسیله SD-OCT و SWEPT SCAN High Frequency Digital Ultrasound در مطالعات ثبت شده است.<sup>۶۱،۶۲</sup>

در مطالعه‌ای دیگر، ضخامت کوروئید بعد از مصرف سیلدنافیل به طور واضح بیش از گروه شاهد بود. این افزایش ضخامت در یک مورد به میزان ۳۳ درصد از مقدار پایه ایجاد شده بود و در سایر موارد این مطالعه، میزان افزایش ضخامت بیشتر از ۹ درصد نبود که نشان می‌دهد احتمالاً برخی بیماران به سیلدنافیل حساسیت بیش از حد دارند.<sup>۶۳</sup> در یک مطالعه، ۳۰ درصد افزایش در جریان خون ضربانی کوروئید به دنبال مصرف ۵۰ میلی‌گرم سیلدنافیل گزارش گردید.<sup>۵۹</sup> خودتنظیمی جریان خون چشم به دنبال افت فشارخون سیستمیک، ممکن است علت واژودیلاتاسیون عروق شبکیه که به دنبال مصرف این داروها دیده می‌شود باشد.<sup>۱۹،۵۳</sup>

سیلدنافیل به علت دیلاتاسیون عروق کوروئید و نشت مایع از RPE و تجمع مایع زیر شبکیه ایجاد می‌شود و با قطع دارو از بین می‌رود.<sup>۵۰</sup> عوارض دیگرمانند: Refraction Error، دوبینی، قرمزی ملتحمه PVD یا تراکشن زجاجیه، افزایش IOP، ادم ماکولا و ظاهر ایسکمیک شبکیه هم دیده شده که اکثر این موارد در مصرف مقادیر بالاتر یا طولانی‌مدت این داروها گزارش شده‌اند.<sup>۵۱</sup> پارزی عضلات خارج چشمی هم از جمله عوارض نادر سیلدنافیل است.<sup>۵۲</sup> عوارضی چون فلج عصب سوم بدون درگیری مردمک و خونریزی مغزی نیز به دنبال مهارکننده‌های PDE۵ توسط FDA گزارش شده است.<sup>۳</sup>

بدر شدن رتینوپاتی دیابتی به دنبال مصرف سیلدنافیل به ویژه در افراد مسن یا بیماری‌های قلبی عروقی زمینه‌ای گزارش شده است.<sup>۵۳</sup> همچنین یک مورد از TIA و سکته مغزی به دنبال مصرف سیلدنافیل بروز کرده است.<sup>۵۴</sup> دیده شده است که علاقه خاص سیلدنافیل به ملانین سبب تجمع طولانی مدت آن در شبکیه می‌شود.<sup>۱</sup>

نتایج مطالعات در زمینه اثر سیلدنافیل بر IOP متناقض است. در برخی گزارشات، سیلدنافیل باعث افزایش موقتی در IOP شده است، به عنوان مثال در یک مطالعه پس از مصرف ۱۰۰ میلی‌گرم سیلدنافیل، IOP حدود ۲۶ درصد افزایش یافت و پس از ۲ ساعت به حد طبیعی برگشت، در حالی که فشارخون سیستمول و دیاستول به ترتیب ۱۵ درصد و ۱۳ درصد کاهش یافته بود.<sup>۵۵</sup> اما در یک مطالعه دیگر، IOP بعد از ۱۰۰ میلی‌گرم سیلدنافیل در بیماران OAG افزایشی نداشت.<sup>۵۶</sup>

اولین گزارش CSCR به دنبال سیلدنافیل در سال ۲۰۰۰ و در یک مرد ۳۳ ساله بود که بعد از قطع دارو بهبود یافت. (به این حالت Positive dechallenge گفته می‌شود) و بعد از دریافت مجدد سیلدنافیل یک سال بعد، بیمار دوباره دچار CSCR شد. (به این حالت Positive Rechallenge می‌گویند)<sup>۱۲</sup> در ارتباط سیلدنافیل با NAION نیز Positive Rechallenge گزارش شده است که با شروع مجدد سیلدنافیل در بیماری که NAION در چشم دیگر داشته، NAION تکرار شده است. در مواردی که دارو قطع شده، VA بهبود یافته و فقط سکل‌هایی باقی مانده است. (Positive Dechallenge)<sup>۳۴</sup> گزارش‌های دیگری در زمینه CSCR به دنبال این داروها هم نشان داده‌اند که به دنبال قطع دارو، CSCR بهبود یافته و با شروع مجدد دارو، دوباره ایجاد شده است.<sup>۱۲،۵۰،۵۷</sup> اما در تقسیم بندی WHO رابطه سیلدنافیل و ایجاد CSCR، جزء موارد احتمالی (Possible) تقسیم‌بندی شده است. شاید موارد Positive

تحت دریافت دارونما، ۲۰، ۴۰ و ۸۰ میلی‌گرم سیلدنافیل روزانه سه بار در هفته برای ۱۲ هفته قرار گرفتند و چشم‌بیماران در ۳، ۶ و ۱۸ ماه بعد معاینه شد که تغییری در حدت بینایی، درک کنتراست، دید رنگ، IOP و پریمتری دیده نشد.<sup>۶۹</sup>

### نتیجه‌گیری

با مرور مقالات و بررسی آثار و عوارض ذکر شده، شکایات بینایی ایجاد شده به دنبال مصرف داروهای مهارکننده آنزیم‌های فسفودی استراز از جمله آبی‌بینی، تاری دید، فتوسپی، اختلال دید رنگ و دوبینی در برخی افراد و اغلب هم به صورت گذرا و خودمحدود گزارش شده‌اند و بیشتر به دنبال مصرف نسل قدیمی‌تر داروها مانند سیلدنافیل رخ می‌دهد. عارضه‌ای که همچنان در صدر عوارض مهم استفاده از این داروها می‌باشد و در اکثر موارد برگشت‌ناپذیر است، اپتیک نوروپاتی ایسکمیک قدامی است که در هر زمان بعد از استفاده از دارو می‌تواند روی دهد. با بررسی مقالات مشخص می‌شود که سازوکار ایجاد آن هم‌چنان ناشناخته است و به طور قطعی نمی‌توان گفت که کدام بیماران در خطر ایجاد این عارضه مهارکننده‌های فسفودی استرازها هستند. اما به نظر می‌رسد عوامل خطر آناتومیک عصب بینایی مانند disc at risk بودن و عوامل خطر سیستمیک همانند بیماری‌های زمینه‌ای مانند دیابت، بیماری‌های قلبی-عروقی، فشارخون سیستمیک در بروز این عارضه مهم هستند. عوارض دیگری که به دنبال مصرف این داروها گزارش شده است مانند کوریورتنوپاتی مرکزی سرروز، انسداد عروق شبکیه و ادم ماکولا مطرح‌کننده تاثیر این داروها بر جریان خون چشم می‌باشد. بیشتر عوارض این داروها از جمله NAION وابسته به دوز بوده و در مصرف دوز بالاتر این داروها بیشتر رخ می‌دهند. از آنجا که مصرف این داروها در بعضی از بیماران عارضه ایجاد کرده و در برخی بی‌عارضه است و همچنین نتایج مطالعات پاراکلینیک مانند بررسی تغییرات الکترورتینوگرام، ضخامت شبکیه و کوریوید، تغییرات فلوی عروقی در شبکیه و کوریوید در مصرف این داروها متناقض بوده است، به نظر می‌رسد که تفاوت آناتومیک و عملکردی در ساختار چشم و عوامل خطر زمینه‌ای در افراد مختلف در ایجاد یا عدم ایجاد عوارض دخیل می‌باشند.

سیلدنافیل جریان خون در شریان افتالمیک را به دلیل اثر آزودیلاتوری افزایش می‌دهد<sup>۱۹</sup> اما در یک مطالعه تغییری در همودینامیک شریان‌های مژگانی خلفی، مژگانی مرکزی و افتالمیک، بعد از مصرف این دارو دیده نشد.<sup>۲۲</sup> در یک مطالعه، تجویز ۵۰ میلی‌گرم سیلدنافیل باعث افزایش قطر شریان و ورید شبکیه ۳۰ تا ۶۰ دقیقه بعد از دریافت شد و بعد از ۹۰ تا ۱۲۰ دقیقه به حالت اول بازگشت. IOP در طول مطالعه تغییری نکرد.<sup>۵۳</sup> در برخی مطالعات تغییری در جریان خون کوریوید در حاشیه سر عصب اپتیک و فوئولا مشاهده نشد اما افزایش قطر عروق شبکیه گزارش گردید.<sup>۵۹</sup> در یک مطالعه هم دوز ۵۰ و هم دوز ۱۰۰ میلی‌گرم از سیلدنافیل، جریان خون رتروبولبار و کوریوید را افزایش داد.<sup>۶۴</sup>

در یک مطالعه که به وسیله Laser Doppler Flowmetry صورت گرفت، گردش خون عصب بینایی پس از تجویز سیلدنافیل تغییری نداشت. البته این مطالعه مورد نقد بود، زیرا این روش، فقط به جریان خون لایه سطحی عصب حساس است. پس به خاطر نبود تکنیک خوب و قابل اعتماد برای اندازه‌گیری جریان خون عصب بینایی، اثر مهارکننده‌های PDE5 روی پرفیوژن عصب اپتیک هنوز نامعلوم است.<sup>۶۵</sup> مصرف طولانی مدت تادالافیل باعث افزایش ضخامت کوریوئید می‌شود ولی عارضه رتینال یا بینایی پایدار ناشی از آن دیده نشده است.<sup>۶۶</sup> در B scan OCT پس از مصرف سیلدنافیل در یک مورد، افزایش ضخامت ندولار و نامنظمی ناحیه مرکزی Ellipsoid Zone به همراه نازک شدن و تفکیک کم Interdigitation Zone و افزایش ضخامت کوریوید گزارش شد. به علت تجمع گیرنده‌های نوری مخروطی در ماکولا، آسیب در این ناحیه بیشتر بود.<sup>۱</sup>

کاهش ERG در سلول‌های مخروطی اما در محدوده طبیعی پس از دریافت ۲۰۰ میلی‌گرم سیلدنافیل دیده شده است.<sup>۶۷</sup> هرچند در بیشتر مطالعات، تغییرات شبکیه برگشت‌پذیر بوده‌اند اما در دو مورد با دریافت دوز بالا (۷۵۰ میلی‌گرم) و دوز نامعلوم از سیلدنافیل، تغییرات شبکیه برگشت‌پذیر نبود.<sup>۱</sup> تمام تغییرات ERG در شبکیه داخلی و خارجی ظرف ۲۴ ساعت در مردان سالم برگشت‌پذیر بوده است. عملکرد سلول‌های مخروطی در ماکولا و اطراف کمی افت نشان داد ولی همچنان در محدوده طبیعی بود.<sup>۱۳۶۸۶۹</sup> در مطالعه‌ای دیگر روی ۲۲۷ بیمار مبتلا به PHTN،

منابع

1. Moschos MM, Nitoda E. Pathophysiology of visual disorders induced by phosphodiesterase inhibitors in the treatment of erectile dysfunction. Drug design, development and therapy. 2016;10:3407.
2. Gresser U, Gleiter C. Erectile dysfunction: comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil-review of the literature. European journal of medical research. 2002;7(10):435-46.
3. Carter JE. Anterior ischemic optic neuropathy and stroke with use of PDE-5 inhibitors for erectile dysfunction: cause or coincidence? Journal of the neurological sciences. 2007;262(1-2):89-97.
4. Marmor MF, Kessler R. Sildenafil (Viagra) and *Ophthalmology Survey of ophthalmology* 1999;44:153-62.
5. Laties AM, Zrenner E. Viagra®(sildenafil citrate) and *Ophthalmology Progress in retinal and eye research*. 2002;21:485-506.
6. Eltony SA, Abdelhameed SY. Effect of chronic administration of sildenafil citrate (Viagra) on the histology of the retina and optic nerve of adult male rat. *Tissue and Cell* 2017;49:323-35.
7. Akash R, Hrishikesh D, Amith P, et al. Case Report: Association of Combined Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy (NAION) and Obstruction of Cilioretinal Artery with Overdose of Viagra®. *Journal of Ocular Pharmacology & Therapeutics* 2005;21:315-7.
8. Pomeranz HD. The relationship between phosphodiesterase-5 inhibitors and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Journal of Neuro-Ophthalmology* 2016;36:193-6.
9. Sowka JW, Neiberg MN, Vollmer LA. Optic atrophy after sildenafil use. *Optometry Journal of the American Optometric Association* 2007;78:122-8.
10. Yanoga F, Gentile RC, Chui TY, et al. Sildenafil citrate induced retinal toxicity-ERG, OCT, and adaptive optics findings. *Retinal Cases & Brief Reports* 2018;12(Suppl 1):S33.
11. Karaarslan C. Ocular side effects of sildenafil that persist beyond 24 h-A Case Series. *Frontiers in Neurology* 2020;11:67.
12. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Central serous chorioretinopathy associated with sildenafil. *Retina* 2008;28:606-9.
13. Jäggle H, Jäggle C, Sérey L, et al. Visual short-term effects of Viagra: double-blind study in healthy young subjects. *Am J Ophthalmol* 2004;137:842-9.
14. Gerometta R, Alvarez LJ, Candia OA. Effects of sildenafil and tadalafil on intraocular pressure in sheep: implications for aqueous humor dynamics. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2010;51:3139-44.
15. Mochida H, Yano K, Inoue H, et al. Avanafil, a highly selective phosphodiesterase type 5 inhibitor for erectile dysfunction, shows good safety profiles for retinal function and hemodynamics in anesthetized dogs. *The Journal of urology* 2013;190:799-806.
16. Örnek K, Tuglu D, Ogurel R, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in the acute phase of sildenafil treatment. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2015;19:1564-7.
17. Rosen SM, Kaja S, De Alba F. Association of Transient Colorblindness With Sildenafil and Tadalafil. *JAMA Ophthalmology* 2019;137:117-8.
18. Berrones D, Salcedo-Villanueva G, Morales-Cantón V, et al. Changes in retinal and choroidal vascular blood flow after oral sildenafil: An optical coherence tomography angiography study. *J Ophthalmol* 2017;2017.
19. Kurtulan E, Gulcu A, Secil M, et al. Effects of sildenafil on ocular perfusion demonstrated by color Doppler ultrasonography. *International Journal of Impotence Research* 2004;16:244-8.
20. Moorthy RS, Valluri S. Ocular toxicity associated with systemic drug therapy. *Current Opinion in Ophthalmology* 1999;10:438-46.
21. Zoumalan CI, Zamanian RT, Doyle RL, et al. ERG evaluation of daily, high-dose sildenafil usage. *Documenta ophthalmologica* 2009;118:225-31.
22. DüNDAR S, Topaloğlu A, DüNDAR M, et al. Effects of sildenafil on blue-on-yellow and white-on-white Humphrey perimetry in 3 months regular use. *Eye* 2006;20:810-3.
23. Donahue SP, Taylor RJ. Pupil-sparing third nerve palsy associated with sildenafil citrate (Viagra). *Am J Ophthalmol* 1998;126:476-7.
24. Egan R, Pomeranz H. Sildenafil (Viagra) associated anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 2000;118:291-2.
25. Newman NJ, Dickersin K, Kaufman D, et al. Characteristics of patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy eligible for the Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1366-74.
26. Thurtell M, Tomsak R. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy with PDE-5 inhibitors for erectile dysfunction. *International Journal Of Impotence Research* 2008;20:537-43.
27. Feit RH, Tomsak RL, Ellenberger Jr C. Structural factors in the pathogenesis of ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1984;98:105-8.
28. Arnold AC. Pathogenesis of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Journal Of Neuro-Ophthalmology* 2003;23:157-63.
29. Hayreh SS, Piegors DJ, Heistad DD. Serotonin-induced constriction of ocular arteries in atherosclerotic monkeys: implications for ischemic disorders of the retina and optic nerve head. *Arch Ophthalmol* 1997;115:220-8.

30. Hayreh S, Podhajsky P, Zimmerman MB. Role of nocturnal arterial hypotension in optic nerve head ischemic disorders. *Ophthalmologica* 1999;213:76-96.
31. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: time of onset of visual loss. *Am J Ophthalmol* 1997;124:641-7.
32. Cunningham AV, Smith KH. Anterior ischemic optic neuropathy associated with viagra. *J Neuro-Ophthalmology* 2001;21:22-5.
33. Sivaswamy L, Vanstavern GP. Ischemic optic neuropathy in a child. *Pediatric Neurology* 2007;37:371-2.
34. Pomeranz HD, Bhavsar AR. Nonarteritic ischemic optic neuropathy developing soon after use of sildenafil (Viagra): a report of seven new cases. *J Neuro-Ophthalmology* 2005;25:9-13.
35. Taner P, Ergin A, Basar MM, et al. Sildenafil does not alter retrobulbar hemodynamics in postural variations. *Neuro-ophthalmology* 2005;29:59-64.
36. Fraunfelder FW, Pomeranz HD, Egan RA. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and sildenafil. *Arch Ophthalmol* 2006;124:733-4.
37. Beck RW, Savino PJ, Repka MX, et al. Optic disc structure in anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology* 1984;91:1334-7.
38. Burde RM. Optic disk risk factors for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1993;116:759-64.
39. Gedik S, Yilmaz G, Akova Y. Sildenafil-associated consecutive nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy, cilioretinal artery occlusion, and central retinal vein occlusion in a haemodialysis patient. *Eye* 2007;21:129-30.
40. Lessell S. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: enigma variations. *Arch Ophthalmol* 1999;117:386-8.
41. Rizzo JF, Lessell S. Optic neuritis and ischemic optic neuropathy: overlapping clinical profiles. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1668-72.
42. Bollinger K, Lee MS. Recurrent visual field defect and ischemic optic neuropathy associated with tadalafil rechallenge. *Arch Ophthalmol* 2005;123:400-1.
43. Swartz NG, Beck RW, Savino PJ, et al. Pain in anterior ischemic optic neuropathy. *Journal of neuro-ophthalmology: the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society* 1995;15:9-10.
44. Dehghani A, Alemzadeh-Ansari MH, Masjedi M, et al. Anterior ischemic optic neuropathy in a patient with erectile dysfunction: Tadalafil as an offending medication. *Journal of Research in Pharmacy Practice* 2018;7:164.
45. Pakravan M, Tousi A. A case of Anterior Ischemic optic neuropathy after use of tadalafil. *Bina Journal of Ophthalmology* 2007;12:439-545.
46. Escaravage GK, Wright JD, Givre SJ. Tadalafil associated with anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 2005;123:399-400.
47. Peter N, Singh M, Fox P. Tadalafil-associated anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye* 2005;19:715-7.
48. Tripathi A, O'Donnell NP. Branch retinal artery occlusion; another complication of sildenafil. *Br J Ophthalmol* 2000;84:928.
49. Murthy RK, Perez L, Priluck JC, et al. Acute, bilateral, concurrent central retinal artery occlusion in sickle cell disease after use of tadalafil (Cialis). *JAMA Ophthalmol* 2013;131:1471-3.
50. Quiram P, Dumars S, Parwar B, et al. Viagra-associated serous macular detachment. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2005;243:339-44.
51. Kumari R, Kumar N, Hazra S, et al. Ocular side effects of Sildenafil: A prospective study. *International Journal of Scientific Study* 2016;4:75-8.
52. Laties AM, Fraunfelder FT. Ocular safety of Viagra,(sildenafil citrate). *Transactions of the American Ophthalmological Society* 1999;97:115.
53. Pache M, Meyer P, Prünke C, et al. Sildenafil induces retinal vasodilatation in healthy subjects. *Br J Ophthalmol* 2002;86:156-8.
54. Morgan JC, Alhatou M, Oberlies J, et al. Transient ischemic attack and stroke associated with sildenafil (Viagra) use. *Neurology* 2001;57:1730-1.
55. Gerometta R, Alvarez LJ, Candia OA. Effect of sildenafil citrate on intraocular pressure and blood pressure in human volunteers. *Experimental Eye Research* 2011;93:103-7.
56. Grunwald JE, Jacob SS, Siu K, et al. Acute effects of sildenafil citrate (Viagra®) on intraocular pressure in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001;132:872-4.
57. Türkcü FM, Yüksel H, Şahin A, et al. Central serous chorioretinopathy due to tadalafil use. *International Ophthalmology* 2013;33:177-80.
58. Abramson DH, Rollins IS, Lin A, et al. Tadalafil-induced subretinal and choroidal hemorrhage in a patient with an unsuspected uveal (choroidal and ciliary body) melanoma. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1058-60.
59. Sponsel WE, Paris G, Sandoval SS, et al. Sildenafil and ocular perfusion. *New England Journal of Medicine* 2000;342:1680.
60. Grunwald JE, Metelitsina T, Grunwald L. Effect of sildenafil citrate (Viagra) on retinal blood vessel diameter. *Am J Ophthalmol* 2002;133:809-12.
61. Vance SK, Imamura Y, Freund KB. The effects of sildenafil citrate on choroidal thickness as determined by enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Retina* 2011;31:332-5.
62. Kim DY, Silverman RH, Chan RVP, et al. Measurement of choroidal perfusion and thickness following systemic sildenafil (Viagra®). *Acta ophthalmologica* 2013;91:183-8.
63. McCulley TJ, Luu JK, Marmor MF, et al. Effects of sildenafil citrate (Viagra) on choroidal congestion. *Ophthalmologica* 2002;216:455-8.
64. Harris A, Kagemann L, Ehrlich R, et al. The effect of

- sildenafil on ocular blood flow. *Br J Ophthalmol* 2008;92:469-73.
65. Petrig BL, Riva CE, Hayreh SS. Laser Doppler flowmetry and optic nerve head blood flow. *Am J Ophthalmol* 1999;127:413-25.
66. Özer Ma, Özen S, Polat N, et al. Effects of tadalafil on macular parameters and choroidal thickness in diabetic patients. *J Retin Vitreous* 2018;27.
67. Birch DG, Toler SM, Swanson WH, et al. A double-blind placebo-controlled evaluation of the acute effects of sildenafil citrate (Viagra) on visual function in subjects with early-stage age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2002;133:665-72.
68. Luu JK, Chappelov AV, McCulley TJ, et al. Acute effects of sildenafil on the electroretinogram and multifocal electroretinogram. *Am J Ophthalmol* 2001;132:388-94.
69. Wirostko BM, Tressler C, Hwang L-J, et al. Ocular safety of sildenafil citrate when administered chronically for pulmonary arterial hypertension: results from phase III, randomised, double masked, placebo controlled trial and open label extension. *BMJ* 2012;344.