

# Karbonik Anhidraz İnhibitörleri\*

## Carbonic Anhydrase Inhibitors

Selim DOĞANAY,<sup>1</sup> Penpe Gül FIRAT<sup>2</sup>

Derleme

Review Article

### ÖZ

Karbonik anhidraz inhibitörleri (KAİ), oftalmolojide göz içi basıncını düşürmek için kullanılan en güçlü ajanlardandır. KAİ'nin iki formu vardır. Asetozolamid, KAİ sistemik formu olup 1954'ten beri kullanılmaktadır. İlk topikal KAİ olan dorzolamidin kullanıma girmesi, glokom tedavisinde önemli bir gelişmedir. İkinci topikal KAİ olan brinzolamid 1998'den beri oftalmolojide kullanılmaktadır. Dorzolamid ve brinzolamid gibi topikal KAİ'lerinin başlıca avantajı oral ajanlara bağlı gelişen sistemik yan etkilerde belirgin azalmadır. Bununla birlikte bazı hastalarda ciddi yan etkiler görülebilir.

Çalışmamızda sistemik ve topikal KAİ'lerinin genel farmakolojik özelliklerini, glokom ve oftalmolojideki diğer kullanım alanlarını derlemeyi amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Karbonik anhidraz inhibitörleri, glokom.

### ABSTRACT

Carbonic anhydrase inhibitors (CAI) are among the most powerful intraocular pressure lowering agents used in ophthalmology. There are two form of CAI. Systemic form of CAI's, acetazolamide, have been using since 1954. Introduction of dorzolamide, the first topical CAI, marks an important development in glaucoma therapy. Brinzolamide, second topical CAI, have been using in ophthalmology since 1998. The main advantage of the topical CAIs, dorzolamid and brinzolamide, is the marked reduction in the systemic side effects associated with the oral agents. However, serious systemic side effects may be occur in some patients.

In our study, we aim to review general pharmacologic properties, both glaucoma and other usage field in ophthalmology of the systemic CAI and topicals CAIs.

**Key Words:** Carbonic anhydrase inhibitors, glaucoma.

*Glo-Kat 2007;2:213-218*

**Geliş Tarihi : 27/08/2007**

**Kabul Tarihi : 21/09/2007**

**Received : August 27, 2007**

**Accepted: September 21, 2007**

\* Bu çalışma TOD XX Yaz Sempozyumu 2007'de panel konuşması olarak sunulmuştur.  
1- İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., Doç. Dr.  
2- İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., Asist. Dr.

1- M.D. Associate Professor, İnönü University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Malatya/TURKEY  
DOĞANAY S., sdoganay@inonu.edu.tr  
2- M.D. Asistant, İnönü University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Malatya/TURKEY  
FIRAT P.G.,

**Correspondence:** M.D. Associate Professor, Selim DOĞANAY  
Büyük Hüseyinbey Mahl. Yunus Emre Caddesi No:39/12 Malatya/TURKEY

## KARBONİK ANHİDRAZ İNHİBİTÖRLERİ

Karbonik anhidraz inhibitörleri (KAİ) göz hastalıkları alanında kullanılan göz içi basıncını (GİB) düşürücü etkisi en kuvvetli ilaçlar arasındadır. Günümüzde GİB'ını düşürmek için topikal ve sistemik olmak üzere iki formda kullanılmaktadırlar. Bir sistemik KAİ olan asetozolamid, ilk olarak 1954 yılında Becker, Grant, Trotter, Breinin ve Gürtz tarafından glokomlu olgularda GİB'ını düşürmek amacıyla ile kullanılmıştır.<sup>1</sup> 1995 yılında ise topikal formu olan dorzolamidin GİB'ını düşürmek için kullanımı FDA (Food and Drug Administration of United States) tarafından onaylanmıştır. Bunu takiben, 1998 yılında bir başka topikal KAİ olan brinzolamid kullanım alanına girmiştir. Avrupa Glokom Cemiyeti, topikal KAİ'lerini glokomun 1. basamak tedavisinde kullanılabilecek ilaçlar arasında göstermektedir.

Karbonik anhidrazlar (KA) tüm vücutta yaygın olarak bulunan ve fizyolojik öneme sahip bir grup enzimdir (Tablo 1). İnsanda KA'ın 14 izoenzimi olduğu gösterilmiştir. Tip I, II ve IV gözde tespit edilmiştir. Tip I ve Tip II hücrelerde intrastoplazmik yerleşim gösterirken Tip IV hücre membranlarına bağlı olarak bulunur.

### Göz içi sıvısı yapımında rolü olan karbonik anhidraz izoenzimleri

**Tip II:** Karbonik anhidraz izoenzimleri arasında en yüksek aktiviteye sahiptir. Sekresyon yapan epitel hücrelerinde ve özellikle siliyer cisimde bulunur.<sup>3</sup>

**Tip IV:** İlk olarak böbrek tubulus hücrelerinin membranlarında ve mikrozomlarında bulunmuştur. 1984 yılında ise Wistrand, pigmente siliyer cisim epitelinde Tip IV izoenzimini göstermiştir.

### Karbonik anhidraz inhibitörlerinin genel fizyolojisi

KA, CO<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O'dan H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> oluşumunu ve H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>'den de CO<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O degradasyonunu katalizleyen enzimdir. 1940'da Mann ve Keilin aromatik sulfonamidlerin bu enzimi inhibe ettiğini göstermiştir. Ancak KA enziminin izolasyonu dört yıl sonra olmuştur. KA doğada bulunan en aktif enzimlerden biridir. H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> oluşumunu ve degradasyonunu 10.000 ila 100.000 kez aktive eder. Sadece memelilerde değil diğer hayvan ve bitkilerde de bulunur. İnsanda beyin, akciğer, mide, pankreas, karaciğer, böbrekler, kas dokusu ve özellikle alyuvarlar gibi pek çok dokuda gösterilmiştir. İnsan vücudunda bulunan en önemli tampon sistemlerindedir.<sup>4</sup>

**Tablo 1:** Göz'de bulunan Karbonik anhidraz izoenzimlerinin dağılımı.<sup>2</sup>

Kornea endoteli	KA-I, KA-II
Lens	KA-I, KA-II, KA-IV
Siliyer cisim	KA-II, KA-IV
Retina pigment epitelyumi	KA-II, KA-IV
Parafoveal konlar	KA-II
Müler hücreleri	KA-II
Koryopakilleris	KA-II

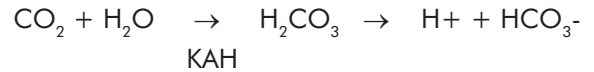
KA: Karbonik anhidraz izoenzimi.

### Göz içi sıvısı yapımı

Göz içi sıvısı siliyer epitelde devamlı surette yapılmaktadır. Yapım hızı 1.8-3.4 ml/dak'dır. 1918'de Seidel aksini ispatlayana kadar, göz içi sıvısının durgun bir sıvı olduğu kabul edilirdi.

Göz içi sıvısının yapımı ve kimyasal kompozisyonu difüzyon, ultrafiltrasyon ve aktif transportla gerçekleşir. Difüzyon olayında, maddeler hücre membranından konsantrasyon farkıyla geçerler. Yağda çözünebilen maddeler daha kolay geçerler. Bu olay için enerji gerekmez. Ultrafiltrasyon, fenestralı siliyer kapiller endotelinden siliyer stromaya plazma akışıdır. Enerji gerektirmez. Difüzyon ve aktif transport sonucunda göz içi sıvısının yapımı için gerekli maddelerin rezervi oluşturulur. Aktif transport düşük konsantrasyondan yüksek konsantrasyona madde geçişini sağlayan ve enerji gerektiren bir olaydır. Nonpigmente siliyer epitelde arka kamaraya sodyumun konsantrasyon gradyanına karşın geçişi gerçekleşir. Sodyumla birlikte suyun da arka kamaraya hareketi gözlenir. Göz içi sıvısının büyük kısmı aktif sekresyonla oluşmaktadır. Hücre membranından konsantrasyon gradyanına karşı gerçekleşen aktif transport elektro-kimyasal gradyanta dayalıdır. Aktif transport için gerekli olan enerji Na/K-ATPaz enzimiyle sağlanır. Na/K-ATPaz siliyer cisim epitelinde yüksek konsantrasyonda bulunur ve pigmentless epitelin bazolateral bölgesinde yerleşim gösterir. Na<sup>+</sup>'un arka kamaraya K<sup>+</sup> ile yer değiştirerek pompa aracılığıyla alındığı ve suyunda ozmotik gradyanı takip ederek geldiği düşünülmektedir. Aktif transport sonucunda askorbik asit, bazı aminoasitler ve Cl<sup>-</sup> gibi iyonlar göz içi sıvısında yüksek miktarda bulunurlar. Bu olayın gerçekleşmesiyle göz içi sıvısının oluştuğu tahmin edilmektedir. Nitekim kubain ve digoksin gibi Na/K ATPaz'ı inhibe eden glikozidler aynı zamanda GİB'ını düşürdüğü gösterilmiştir.<sup>5</sup>

Na/K-ATPaz'dan sonra göz içi sıvısı yapımında diğer bir anahtar enzim KA'dır. KA siliyer epitelin pigmentli ve pigmentless hücrelerinin bazal ve lateral membranında ve sitoplazmasında bulunur.



KA enzimi reaksiyonunun birinci basamağını katalizler, ikinci basamak spontan iyon disosiasyonuyla gerçekleşir. HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> iyonu göz içi sıvısını aktif transportu için gereklidir. KA ve HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> rolleri henüz tam olarak bilinmesede HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> yapımının bloke edilmesi göz içi sıvısı yapımının bloke olmasına neden olur.

### SİSTEMİK KARBONİK ANHİDRAZ İNHİBİTÖRLERİ

**Asetazolamid:** Non-pigmente siliyer epiteldeki KA enziminin %90'a yakınına inhibe ederek göz içi sıvısı salınımını azaltır. GİB'ını %40-60 oranlarında düşürür. Tablet formunun etkisi 2 saatte en üst seviyesine ulaşır ve 6 saat devam eder. Kapsül formunun etkisi ise 8 saatte en

üst seviyeye ulaşır ve 12 saat etkisi devam eder. İntravenöz formu ülkemizde bulunmamakla beraber etkisi 15 dakika da en üst düzeye ulaşır ve 4 saat devam eder. Oral kullanımında mide-barsak yoluyla kolaylıkla emilir. Asetozolamidin büyük bir kısmı proteinlere bağlanır. Ağızdan günlük 6 saat arayla 250 mg önerilir. Çocuklarda ise 5-10 mg/kg dozunda 4-6 saat arayla kullanılması önerilmektedir. Benzer dozlarda intravenöz veya intramusküler kullanılabilir. Topikal kullanımında göze penetrasyonu yetersizdir.

**Metazolamid:** Asetozolamidten daha az etkili olmasına rağmen yan etkileri asetozolamide oranla daha azdır ve daha iyi tolere edilir. Proteine bağlanma oranı düşük olduğundan daha az dozlarda kullanılır ve yarılanma ömrü daha uzundur. Önerilen doz 100mg dir. Ancak günde 2 kez 25 mg'lık dozlarda da etkili olduğu belirtilmektedir.<sup>6</sup>

**Etokzolamid ve diklorfenamid** diğer sistemik KAİ'leri olup asetozolamide üstünlükleri yoktur.

### Sistemik KAİ'lerinin yan etkileri

Sistemik KAİ'lerinin yan etkileri göz ve göz dışı yan etkiler olarak incelenebilir. Göze ait yan etkileri miyopi dışında oldukça nadirdir. Miyopi, idiosenkrazik reaksiyon sonucu siliyer cisimde ödem oluşması ve lens iris diyaframının öne hareketine bağlanmaktadır.<sup>7</sup> Bir vaka takdiminde ise katarakt cerrahisi öncesi kullanılan oral 500 mg asetozolamid sonrası açı kapanması glokomu ve koroidal dekolman bildirilmiştir.<sup>8</sup>

Sistemik KAİ'lerinin en yaygın görülen sistemik yan etkisi el, ayak ve ağız çevresinde uyuşmadır. Anoreksi, kilo kaybı, güçsüzlük, gastrointestinal bozukluklar, libido kaybı, böbrek ve üreter taşı, kolik tarzında böbrek ağrısı, genel malezi durumu, sistemik asidoz (özellikle yaşlı hastalarda), anemi, hipopotasemi, ağızda metalik tat, solunum yetmezliği ve karaciğer yetmezliğidir. Özellikle karaciğer hastalığı olan olgularda kullanımı hepatik ensefalopatiye neden olabilir.<sup>9</sup> Yüksek doz aspirinle birlikte KAİ verildiğinde ciddi asit-baz dengesizliği ve salisilat zehirlenmesine neden olabilir.<sup>10</sup> En tehlikeli yan etkileri ise trombositopeni, agranülozitoz, aplastik anemi ve nötropenidir. Ciddi yan etkilere bağlı olarak ölüm vakası bildirilmiştir.<sup>11</sup> Yan etkilerin çoğu yüksek dozda KAİ kullanımına bağlı olarak meydana gelmekle beraber dozdan bağımsız olarak da ciddi yan etkiler oluşabilmektedir. Diğer yan etkiler arasında; makülopapüler veya ürtiker-yal deri lezyonları, Stevens Johnson sendromu, kan ürik asit seviyesinin artışı, hirsutizm, serebral kan akımının ve beyin-omurilik sıvı basıncının geçici artışı gösterilmektedir. Deneysel çalışmalarda ve bir insan olgusunda teratojenik etkileri gösterilmiştir.<sup>12-16</sup>

KAİ'leri diğer bazı ilaçlarla etkileşim göstererek bu ilaçların etkilerinde artışa veya azalmaya neden olabilmektedir (Tablo 2).

**Tablo 2:** Karbonik anhidraz inhibitörlerinin diğer ilaçlarla etkileşimi.<sup>4</sup>

Digital toksisitesi	Artar
Lityum toksisitesi	Artar
Kan basıncını düşüren ilaçlar	Artar
Oral antidiyabetikler	Azalır
Aspirin toksisitesi	Artar
Kolinesteraz aktivitesi	Azalır
Difenilhidantoin tetiklediği osteoforoz	Artar
Diüretiklerin potasyum kaybı	Artar

### Göz hastalıklarında KAİ lerinin diğer kullanım alanları

KA II ve IV izoenzimleri retina pigment epitelinde bulunmaktadır. Bu enzimin koryokapillaris ile retina arasındaki sıvı akışında rolü olduğu bilinmektedir. Bu mekanizma nedeni ile retinitis pigmentoza, santral seröz koryoretinopati, üveite bağlı kistoid maküla ödemi, psödofakik kistoid maküla ödemi, Best hastalığına bağlı gelişen maküla ödemi gibi olgularda retinadaki sıvı birikimini azaltmak için kullanılmaktadır.<sup>17-20</sup> Grover ve arkadaşları kistoid maküler ödemi olan 15 retinitis pigmentozalı (RP) hastaya, topikal KAİ uygulamışlardır. Hastaların tedavi öncesi görme değerleri ve optik koherens tomografi (OCT) ölçümleri yapılmış ve 3x1 dorzolamid tedavisi 4 hafta uygulandıktan sonra ölçümler tekrarlanmıştır. Hastaların OCT ile foveal kalınlıkları ve foveal zon kalınlıkları ölçüldüğünde sırasıyla %16 ve %11 azalma olduğu görülmüş ancak 4 hastada başlangıçta düzelme sağlansa da tedavinin devam etmesiyle maküler ödemin arttığı saptanmıştır. Bu nedenle dorzolamidin maküler ödemi azaltmada etkili olduğu ancak uzun süreli kullanımda 'rebound fenomene' yol açabileceği ve hastaların yakın takipte tutulması gerektiği belirtilmektedir.<sup>21</sup>

Psödötümör serebri gibi kafa içi basıncının artmasına bağlı oluşan papil ödeminde optik atrofinin önlenmesi amacı ile sistemik KAİ'leri kullanılmaktadır.<sup>22,23</sup>

Gerek topikal gerekse sistemik KAİ' leri Nd:Yag lazer iridotomi, kapsülotomi veya argon lazer iridotomi uygulamalarında akut GİB yükselmesi profilaksisinde de kullanılmaktadır.<sup>24,25</sup>

Sistemik KAİ' lerinin beyin perfüzyonunu artırdığı gösterilmiştir. Flammer ve Drance yapmış oldukları çalışmada, KAİ'leri ile oluşturulan asidozda görme alanı testi performansının artışının perfüzyon artışından kaynaklandığını göstermişlerdir.<sup>26</sup>

### TOPIKAL KARBONİK ANHİDRAZ İNHİBİTÖRLERİ

Sistemik KAİ'lerinin uzun dönem kullanımındaki ciddi sistemik yan etkilerini ortadan kaldırmak veya en aza indirmek amacı glokomlu olgularda kullanım alanına girmişlerdir.

### Dorzolamid ve Brinzolamid

Dorzolamid, bir heterosiklik tieno-tiyopiran olup göze penetrasyon için yeterli lipofiliteye sahiptir. İnsan KA II izoenziminin güçlü bir inhibitörüdür. Dorzolamid, KA II izoenzimine KA I enzimine oranla 1000 kez, KA IV izoenzimine oranla 38 kez daha fazla afinite gösterir. Göz içi sıvısı yapımından sorumlu gözün siliyer non-pigmente epitel hücrelerinden KA enziminin inhibisyonu  $\text{Na}^+$  ve sıvı transportunda bir azalma ile sonuçlanarak  $\text{HCO}_3^-$  iyonu oluşmasını yavaşlatır ve göz içi sıvısı yapımı azalır. Dorzolamid yaygın olarak % 2'lik dozda ve günde 3 kez şeklinde kullanılmaktadır. Ancak günde 2 kez kullanımla arasında GİB düşürücü etkisi yönünden fark olmadığı belirtildiğinden hastaların daha rahat kullanması için günde 2 kez de uygulama önerilmektedir.<sup>27</sup> Bununla beraber Japonya'da % 0.5 ve %1 lik dozda ilaçları da mevcuttur.

Dorzolamidin plazma proteinlerine bağlanması orta düzeydedir. Dorzolamid başlıca idrar yoluyla değişmeden atılır; metaboliti de idrar yoluyla atılır. Doz uygulaması bittikten sonra, eritrositlerden lineer olmayan bir şekilde temizlenir ve başlangıçta ilaç konsantrasyonunda hızlı bir düşüşe yol açar, bunu yaklaşık 4 aylık bir yarılanma ömrü ile daha yavaş bir eliminasyon fazı izler.

Brinzolamid ise dorzolamide bir yan zincir eklenmesiyle elde edilmiştir ve fizyolojik pH'da dorzolamide göre lipofilitesi daha yüksektir. Dorzolamid, brinzolamid ve asetazolamid için KA II'ye bağlanma sabitleri sırasıyla; 0.51 nM,  $0.13 \pm 0.03$  nM ve 33.8 nM'dür. Bununla birlikte, KA II'nin %50'sini inhibe etmek için gerekli dozları ise brinzolamid için  $3.19 \pm 0.3$  nM, dorzolamid için  $3.74 \pm 0.02$  nM ve asetazolamid için ise 9.04 nM'dür.

KA aköz hümör oluşumu için kilit öneme sahip bir enzimdir. İnsanda aköz yapımı gün içinde yaklaşık  $2.8 \mu\text{l}/\text{dk}$ , gece ise  $1.2 \mu\text{l}/\text{dk}$ 'dır. Topikal dorzolamid ya da brinzolamid uygulaması sonrası aköz yapımı gün içinde  $0.34 \pm \mu\text{l}/\text{dk}$  (%14),  $0.47 \pm 0.2 \mu\text{l}/\text{dk}$  (%19) azalmakta gece ise,  $0.1 \pm 0.13 \mu\text{l}/\text{dk}$  (%8) ve  $0.16 \pm 0.12 \mu\text{l}/\text{dk}$  (%16) azalmaktadır.<sup>28</sup>

### KAİ'lerinin oküler kan akımına etkileri

Vazospazm, oküler perfüzyon basıncındaki dengesizlik, kan basıncında düşme gibi vasküler faktörlere bağlı iskeminin glokomatöz hasarı artırdığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Görme alanındaki defektlerin de peripapiller fokal damar daralmalarına bağlı olabileceği belirtilmektedir.<sup>29</sup> İleri glokom hasarı olan hastalarda santral retinal arter end diastolik velositesinde sağlıklı bireylere göre bir azalma dikkati çekmektedir.<sup>30</sup>

KAİ'lerinin dokuda  $\text{CO}_2$ 'i artırarak vazodilatasyona neden olduğuna inanılır. Sistemik asetazolamidin retinal kan akımını %37 oranında artırdığı gösterilmiştir.<sup>31</sup> KAİ uygulamasından sonra kan pH'sının düştüğü, Bohr şiftinin aktive olduğu ve hemoglobinden  $\text{O}_2$  çekildiği kabul edilir.

Tamaki ve arkadaşları %1'lik dorzolamid ile 2x1, 20 gün süreyle tedavi ettikleri 11 tavşanda tedavi edilmeyen

diğer gözle karşılaştırıldığında dokuda in-vivo olarak kan akım hızında artış olmadığını gözlemlemiştirler.<sup>32</sup> Benzer şekilde 3 gün 3x1 %2'lik dorzolamid ile tedavi edilen sağlıklı bireylerle plasebo grubu karşılaştırıldığında ve scanning lazer dopler flovmetri değerlendirildiğinde fark görülmemiştir.<sup>33</sup> Bunun aksine Martinez ve arkadaşları renkli dopler görüntülemesinde farklı sonuçlar elde etmiştir. Dorzolamid uygulamasından 2 saat sonra sağlıklı ve glokomatöz gözde santral retinal arterin end-diastolik velositesinde artma ve oftalmik ve santral retinal arterin rezistans indeksinde azalma olduğunu göstermişlerdir. Sağlıklı bireyde her ne kadar santral retinal arterin pik sistolik velositesi değişmese de glokomatöz gözlerde anlamlı olarak artmaktadır.<sup>34</sup> Sistolik pik akımın indirekt bir ölçüm metodu da oküler pulse amplitüd (OPA) olup, göze giren pulsatil kan miktarını verir ve koroidal kan perfüzyon hakkında bilgi verir. Glokomlu hastalara %0.5 timolol 2x1 uygulandığında GİB'da düşme olduğu ancak OPA'da değişme olmadığı ( $2.1 \pm 0.1$  mmHg) görülmüş, bununla birlikte tedaviye %2'lik 2x1 dorzolamid eklendiğinde OPA'nın  $2.5 \pm 0.2$  mmHg'e (%19) yükseldiği ve GİB'da ek bir düşme sağladığı gözlemlenmiştir.<sup>35</sup>

Normal tansiyonlu glokom hastalarında 2 ve 4 hafta %2'lik dorzolamid 3x1 kullanımından sonra plasebo grubuyla karşılaştırıldığında flörosein anjiyografide arteri-ovenöz geçiş zamanında anlamlı artış görülmüştür.<sup>36</sup>

### Topikal KAİ'lerinin lokal ve sistemik yan etkileri

Topikal KAİ'lerine bağlı en yaygın şikayet ağızda acı tat ve yanmadır. Periorbital dermatit oluşumu da bildirilmiştir.<sup>37</sup> Dorzolamid ile yanma şikayetine daha yaygın olması ilacın düşük pH'sı ( pH 5.5-5.8) ile açıklanmaktadır. Suda çözünebilir dorzolamid'in aksine brinzolamid süspansiyondur ve pH'sı 7.5'dur. Bu nedenle brinzolamid ile yanma ve gözde rahatsızlık hissi daha az olmaktadır. Brinzolamid kullanımında bulanık görme şikayetleri daha sık görülmektedir. Bu ise brinzolamidin süspansiyon formunda olmasından kaynaklanır.<sup>28</sup> Yapılan bir çalışmada brinzolamide bağlı rahatsızlık skoru 0.2-0.4 iken bu oran dorzolamid kullanan hastalarda 1.5-1.7 bulunmuştur. Bu çalışmada brinzolamid kullanan hastaların % 71-81'i hiçbir rahatsızlık hissi olmadığını belirtirken, dorzolamid kullanan hastalarda bu oran %17-20 bulunmuştur. Bununla birlikte brinzolamid'e bağlı geçici bulanık görme hastaların %20-25'inde görülürken dorzolamid'de bu oran %3.7-3.8 dir.<sup>38</sup>

Kornea endotelinde bulunan KA II izoenziminin kornea içerisindeki sıvı dengesinin sağlaması ve dolayısıyla korneanın şeffaflığındaki rolü bilinmektedir. KAİ'lerinin bu nedenle sıvı dengesini bozarak korneal ödeme neden olmaları muhtemeldir. Pfeifer, dorzolamid kullanan hastalarda geri dönüşümlü korneal dekompanasyon, Konowal ve arkadaşları ise geri dönüşümsüz korneal dekompanasyon bildirmiştir.<sup>39,40</sup> Yapılan bir çalışmada primer açık açılı glokomu veya oküler hipertansiyonu olan hastalarda endotel sayısı 1500 hücre/mm<sup>2</sup> iken, 1 yıllık %2 dorzolamid kullanımı sonucu bu sayı ortalama

%3.6 oranında düşmüştür.<sup>41</sup> Normal bireylerdeki yıllık kaybın yaklaşık %0.6 olduğu düşünülürse bu oran dikkat çekici olarak gözükmetedir. Belirgin korneal hastalığı olan olgular ve göz içi operasyonu geçirmiş olgularda bu ilaçların kullanımına dikkat edilmelidir.

Diğer topikal kullanılan ilaçlarda olduğu gibi topikal KAİ'lerinde de gerek ilacın kendisi gerekse içerdiği prezervan maddelere bağlı olarak oküler yüzeyde bazı istenmeyen değişimler meydana gelebilmektedir. Trusopt (Merk & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.)'ta bulunan benzalkonyum klorid % 0.075 iken Azopt (Alcon Pharmaceuticals Ltd. İsviçre)'taki benzalkonyum klorid konsantrasyonu % 0.01'dir.

Topikal dorzolamid kullanımına bağlı kapak ya da konjonktival alerji %4 oranında bildirilmektedir.<sup>39</sup> Dorzolamide bağlı gelişen kontakt dermatit vakaları da bildirilmiştir.<sup>42</sup> Oküler alerji genellikle inferior bulbar ve palpebral konjonktivada görülür. Semptom ve bulgular ilacın kesilmesiyle düzelir.<sup>43</sup>

KAİ'den etkilenebilecek bir diğer doku da lens'tir. Wistrand, insan lensinde en fazla bulunan izoenzimin KA II olduğunu bildirmiştir. Senil kataraktlarda KA aktivitesine rastlanmamıştır. Bununla birlikte sistemik ya da topikal KAİ kullanımı sonucu katarakt oluşumu gösterilmemiştir.<sup>44</sup>

Schnyder, dorzolamid kullanımına bağlı steril mükoopürulan konjonktivit gelişen 7 vaka bildirmiştir. Dorzolamid kullanan hastalarda antibiyotiklere cevap vermeyen ve bakteriyel kültürü negatif olan tek taraflı konjonktivit gelişmiş ve dorzolamid tedavisinin kesilmesiyle tablo gerilemiştir.<sup>45</sup>

Flórez ve ark. glokom tanısı nedeniyle dorzolamid, timolol ve latanaprost tedavisi başlanan 60 yaşında bir kadında tedaviye başlandıktan 1 hafta sonra toksik epidermal nekroliz geliştiğini, cilt biyopsisi ile tanısı doğrulanan ve başka bir ilaç kullanmayan hastanın semptom ve bulgularının ilacın kesilmesiyle düzeldiğini belirtmektedirler.<sup>46</sup>

Goldberg ve ark. dorzolamide sekonder gelişen koroidal dekolman olgusu bildirmişlerdir. 76 yaşında primer açık açılı glokomu olan ve daha önce bir cerrahi geçirmemiş hastaya dorzolamid başlandıktan 12 saat sonra koroidal dekolman gelişmiştir. Mekanizma dorzolamide karşı idiosenkrazik bir reaksiyon olarak açıklanmaktadır.<sup>47</sup>

Dorzolamidin kullanıma bağlı olarak Martin ve ark. bir olguda immun trombositopeni bildirmişlerdir.<sup>48</sup> Dorzolamid kullanımına bağlı diğer bir yan etki de nefrolitiazistir. Carlsen ve ark., üç vakada nefrolitiazis bildirmişlerdir.<sup>49</sup> Topikal KAİ bağlı bulantı, gastrointestinal yan etkiler, halsizlik, baş ağrısı, parastezi, malazi gibi diğer sistemik yan etkilerde nadir de olsa görülebilmektedir.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Becker B.: Decrease in intraocular pressure in man by a carbonic anhydrase inhibitor, Diamox. *Am J Ophthalmol.* 1954;37:13-15.
2. Holló G.: Use of topical carbonic anhydrase inhibition in glaucoma treatment. *Pharmacotherapy in Glaucoma.* Orgül S, Flammer J. Germany Verlag Hans Huber. 2000:145-152.
3. Dobbs PC, Epstein DL, Anderson PJ.: Identification of isoenzyme C as the principal carbonic anhydrase in human ciliary process. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1979;18:867-870.
4. Pfeiffer N.: Carbonic anhydrase. *Pharmacology and inhibition.* *Pharmacotherapy in Glaucoma.* Orgül S, Flammer J. Germany. Verlag Hans Huber. 2000:137-143.
5. Gabelt BT, Kaufman PL.: Aqueous humor hydrodynamics. *Adler's Physiology of the Eye.* Kaufman PL, Alm A. USA. Mosby Inc. 2003:237-289.
6. Maren TH, Haywood JR, Chapman SK, et al.: The pharmacology of methazolamide in relation to the treatment of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1977;16:730-742.
7. Bovino JA, Marcus DF.: The mechanism of transient myopia induced by sulfonamide therapy. *Am J Ophthalmol.* 1982;94:99-102.
8. Fan JT, Johnson DH, Burk RR.: Transient myopia, angle-closure glaucoma, and choroidal detachment after oral acetazolamide. *Am J Ophthalmol.* 1993;115:813-814.
9. Margo CE.: Acetazolamide and advanced liver disease. *Am J Ophthalmol.* 1986;101:611-612.
10. Anderson CJ, Kaufman PL, Sturm RJ.: Toxicity of combined therapy with carbonic anhydrase inhibitors and aspirin. *Am J Ophthalmol.* 1978;86:516-519.
11. Fraundelder FT, Meyer SM, Bagby GC, et al.: Hematologic reactions to carbonic anhydrase inhibitors. *Am J Ophthalmol.* 1985;100:79-81.
12. Gandham SB, Spaeth GL, Di Leonardo M, et al.: Methazolamide-induced skin eruptions. *Arch Ophthalmol.* 1993;111:370-372.
13. Flach AJ, Smith RE, Fraunfelder FT.: Stevens-Johnson syndrome associated with methazolamide treatment reported in two Japanese-American women. *Ophthalmology.* 1995;102:1677-1680.
14. Weiss IS.: Hirsutism after chronic administration of acetazolamide. *Am J Ophthalmol.* 1974;78:327-328.
15. Maren TH.: Teratology and carbonic anhydrase inhibition. *Arch Ophthalmol.* 1971;85:1-2.
16. Worsham F, Beckman EN, Mitchell EH.: Sacrococcygeal teratoma in a neonate. *JAMA.* 1978;240:251-252.
17. Schilling H, Heiligenhaus A, Laube T, et al.: Long-term effect of treatment of patients with uveitic chronic cystoid macular edema is limited by persisting inflammation. *Retina.* 2005;25:182-188.
18. Hori K, Ishida S, Inoue M, et al.: Treatment of cystoid macular edema with oral acetazolamide in a patient with best vitelliform macular dystrophy. *Retina.* 2004;24:481-482.
19. Zierhut M, Thiel HJ, Schlote T.: Treatment of uveitic macular edema with acetazolamide. *Doc Ophthalmol.* 1999;97:409-413.
20. Gonzalez C.: Serous retinal detachment. Value of acetazolamide. *J Fr Ophthalmol.* 1992;15:529-536.
21. Grover S, Apuskin MA, Fishman GA.: Topical dorzolamide for the treatment of cystoid macular edema in patients with Retinitis Pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:850-858.
22. Liu GT, Volpe NJ, Galetta SL.: Pseudotumor cerebri and its treatment. *Drugs Today.* 1998;34:563-574
23. Mathews MK, Sergott RC, Savino PJ.: Pseudotumor cerebri. *Curr Opin Ophthalmol.* 2003;14:364-370.

24. Hartenbaum D, Wilson H, Maloney S, et al.: A randomized study of dorzolamide in prevention of elevated intraocular pressure after anterior segment laser surgery. Dorzolamide Laser Study Group. *J Glaucoma*. 1999;8:273-275.
25. Unal M, Yucel I, Akar Y.: Brinzolamide 1% versus apraclonidine 0.5% to prevent intraocular pressure elevation after neodymium:YAG laser posterior capsulotomy. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32:1499-1502.
26. Flammer J, Drance SM.: Effect of acetazolamide on the differential threshold. *Arch Ophthalmol*. 1983;101:1378-1380.
27. Sugrue MF.: Pharmacological and ocular hypotensive properties of topical carbonic anhydrase inhibitors *Prog Retin Eye Res*. 2000;19:87-112.
28. Herkel U, Pfeiffer N.: Update on Topical Carbonic Anhydrase Inhibitors. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001;12:88-93.
29. Rankin SJ, Drance SM.: Peripapillary focal retinal arteriolar narrowing in open angle glaucoma. *J Glaucoma*. 1996;5:22-28.
30. Gherghel D, Orgul S, Gugleta K, et al.: Relationship between ocular perfusion pressure and retrobulbar blood flow in patients with glaucoma with progressive damage. *Am J Ophthalmol*. 2000;130:597-605.
31. Rassam SM, Patel V, Kohner EM.: The effect of acetazolamide on the retinal circulation. *Eye*. 1993;7:697-702.
32. Tamaki Y, Araie M, Muta K.: Effect of topical dorzolamide on tissue circulation in the rabbit optic nerve head. *Jpn J Ophthalmol*. 1999;43:386-391.
33. Pillunat LE, Bohm AG, Koller AU, et al.: Effect of topical dorzolamide on optic nerve head blood flow. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1999;237:495-500.
34. Martinez A, Gonzalez F, Capeans C, et al.: Dorzolamide effect on ocular blood flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:1270-1275.
35. Schmidt KG, von Ruckmann A, Becker R, et al.: Ocular pulse amplitude, intraocular pressure and beta blocker/carbonic anhydrase inhibition in combined therapy of primary open-angle glaucoma. *Klin Monatsbl Augennheilkd*. 1999;215:361-366.
36. Harris A, Arend O, Kagemann L, et al.: Dorzolamide, visual function and ocular hemodynamics in normal-tension glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 1999;15:189-197.
37. Delaney YM, Salmon JF, Mossa F, et al.: Periorbital dermatitis as a side effect of topical dorzolamide. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:378-380.
38. Silver LH.: The Brinzolamide Comfort Study Group: Ocular Comfort of Brinzolamide 1.0% Ophthalmic Suspension Compared With Dorzolamide 2.0% Ophthalmic Solution. Results From Two Multicenter Comfort Studies. *Surv Ophthalmol*. 2000;44:141-145.
39. Pfeiffer N.: Dorzolamide: development and clinical application of a topical carbonic anhydrase inhibitor. *Surv Ophthalmol*. 1997;42:137-151.
40. Konowal A, Marrison JC, Brown SV, et al.: Irreversible corneal decompensation in patients treated with topical dorzolamide. *Am J Ophthalmol*. 1999;127: 403-406.
41. Zhao JC, Chen T.: Brinzolamide induced reversible corneal decompensation. *Br. J Ophthalmol*. 2005;89;389-390.
42. Mata TL, Sanchez JP, Oyanguren JC.: Contact dermatitis caused by allergy to dorzolamide. *Contact Dermatitis*. 2005;52:111-112.
43. Gupta R, Vernon SA.: An unusual appearance of limbal conjunctival follicles in a patient on brimonidine and dorzolamide. *Eye*. 2005;19:356-358.
44. Wistrand PJ: Human carbonic anhydrases. Purification and properties. *Acta Ophthalmol Scand*. 1999;77:504-508.
45. Schnyder CC, Trans VT, Mermoud A, et al.: Sterile mucopurulent conjunctivitis associated with the use of dorzolamide eyedrops. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:1429-1431.
46. Florez A, Rosón E, Conde A, et al.: Toxic epidermal necrolysis secondary to timolol, dorzolamide, and latanoprost eyedrops. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:909-910.
47. Goldberg S, Gallily R, Bishara S, et al.: Dorzolamide-induced choroidal detachment in a surgically untreated eye. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:285-286.
48. Martin XD, Daneese M.: Dorzolamide-induced immune thrombocytopenia: a case report and literature review. *J Glaucoma*. 2001;10:133-135.
49. Carlsen J, Durcan J, Zabriskie N, et al.: Nephrolithiasis with dorzolamide. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:1087-1088.