

## Kombine Tedavide Dorzolamid Kullanımının Kısa ve Uzun Dönem Klinik Etkinliği ve Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi

D. Pınar Demirbay (\*), Tülay Tuna (\*), Ferhan Ural (\*), Evren Erdinç (\*\*),  
Ş. Ayşe Asyalı (\*), Gültekin Köklü (\*\*\*), Esin Fırat (\*\*\*\*)

### ÖZET

**Amaç:** Primer açık açılı glokomlu ve oküler hipertansiyonlu olgularda, dorzolamidin diğer antiglokomatöz ilaçlarla kombine 4 haftalık kısa dönem ve 16 haftalık uzun dönem klinik uygulamasında, oküler hipotansif etkinliğini, güvenilirliğini ve kornea üzerindeki etkilerini değerlendirmek.

**Metod:** Çalışma kapsamına 32 primer açık açılı glokomlu, 12 oküler hipertansiyonlu olgu alındı. Görme alanı defektleri ve göz içi basıncı seviyelerine göre, 35 olgunun sağ gözüne, 31 olgunun sol gözüne, toplam 66 gözde dorzolamid diğer antiglokomatöz ilaçlarla kombine edildi. Dorzolamid uygulanmayan, diğer antiglomokatöz ilaçları kullanan 16 göz kontrol grubu olarak takip edildi.

Tüm olgularda çalışma öncesi ve dorzolamid uygulamasını takiben 4. ve 16. haftalarda oftalmolojik muayene, aplanasyon tonometresi ile göz içi basıncı, ultrasonik pakimetre ile santral kornea kalınlığı ölçümleri yapıldı.

**Bulgular:** Dorzolamid uygulanan olguların sağ ve sol gözlerinde göz içi basıncı değerlerinin 4. haftada, çalışma öncesi bazal değerlerinden anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi ( $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ). Göz içi basıncındaki bu düşüşün 16. haftada da sağ ve sol gözlerde aynı düzeyde korunduğu gözlendi ( $P=0.000$ ,  $p=0.000$ ). Göz içi basıncındaki azalmanın sağ gözde %17.5 (3.7 mm Hg), sol gözde %18.4 (3.8 mm Hg) oranında olduğu belirlendi.

Dorzolamid kullanımını takiben en sık görülen lokal yan etki gözde yanma (%19) ve punktat epitelyal erozyon (%21), en sık görülen sistemik yan etki ise acı tatdır (%28).

Dorzolamid uygulanan olguların sağ ve sol gözlerinde santral kornea kalınlığının 4. hafta sonunda, çalışma öncesi bazal değerlerinden farklılık göstermediği belirlendi ( $p=0.935$ ,  $p=0.815$ ). Onaltıncı hafta sonunda alınan ölçümlerinde sağ ve sol gözlerde, bazal değerlerinden yine farklılık göstermediği gözlendi ( $p=0.176$ ,  $p=0.366$ ). Dorzolamid uygulanmayan 16 gözde santral kornea kalınlıklarının takip süresince değişmediği belirlendi ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Glokomun çoklu ilaç tedavisinde, dorzolamid diğer antiglokomatöz ilaçlarla kombine edildiğinde, göz içi basıncını etkin ve güvenilir bir oküler profilde düşürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Dorzolamid, göziçi basıncı, santral kornea kalınlığı

(\*) Uzm. Dr., SSK Ankara Göz Hastanesi, I. Göz Kliniği  
(\*\*) Asist. Dr., SSK Ankara Göz Hastanesi, I. Göz Kliniği  
(\*\*\*) Şef Yrd., SSK Ankara Göz Hastanesi, I. Göz Kliniği  
(\*\*\*\*) Doç. Dr., Şef SSK Ankara Göz Hastanesi, I. Göz Kliniği

Mecmuaya Geliş Tarihi: 29.12.1999  
Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 19.10.2000  
Kabul Tarihi: 15.11.2000

## SUMMARY

### The Short and The Long Term Clinical Efficacy and Safety of Dorzolamide in Combined Therapy

**Purpose:** To evaluate the short term (4 weeks), and long term (16 weeks) ocular hypotensive efficacy, safety and effects of dorzolamide on the cornea in combined therapy with other antiglaucomatous agents in primary open-angle glaucoma and ocular hypertensive cases.

**Methods:** Thirty-two primary open angle glaucoma and 12 ocular hypertensive patients were included in this prospective study.

Dorzolamide was combined with other antiglaucomatous agents in the right eyes of 35 cases and the left eyes of 31 cases, according to visual field defects and intraocular pressure levels. Intraocular pressure levels of 16 eyes controlled by other antiglaucomatous agents were followed during the course of the study as the control group.

Complete ophthalmologic examination, intraocular pressure measurement by applanation tonometry and central corneal thickness measurements by ultrasonic pachymetry were performed in all cases, at the beginning of the study and 4 and 16 weeks after administration of the drug, dorzolamide.

**Results:** Posttreatment intraocular pressure levels of the right and left eyes of patients receiving dorzolamide were found significantly lower than pretreatment levels ( $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ). The amount of intraocular pressure decrease was the same in the right and left eyes at the 16<sup>th</sup> week of therapy ( $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ). The intraocular pressures were decreased by 17.5% (3.7 mmHg) in the right eyes, 18.4% (3.8 mmHg) in the left eyes, following therapy with dorzolamide.

The most frequently reported ocular side effects were ocular burning (19%) and punctate epithelial erosions (21%), the most frequent systemic side effect was bitter taste (28%).

The central corneal thickness did not differ from the prestudy levels in the right and left eyes of patients receiving dorzolamide at the 4th week of the study ( $p=0.935$ ,  $p=0.815$ ). Also, the central corneal thickness did not change at the 16th week of the study in the right and left eyes ( $p=0.176$ ,  $p=0.366$ ) respectively.

We didn't observe any change in the central corneal thickness of patients not receiving dorzolamide during the course of the study ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** In the multi-drug therapy of glaucoma; combined with other antiglaucomatous agents, dorzolamid lowers intraocular pressure in an efficient and safe profile.

**Key Words:** Dorzolamide, intraocular pressure, central corneal thicknes

## GİRİŞ

Karbonik anhidraz (KA) enzim inhibitörleri ilk kez 1954 yılında glokomun medikal tedavisine sunulmuştur (1). Etkin oküler hipotansif etkilerinin yanısıra, sistemik uygulamaları sonrasında, enzimin ekstraoküler inhibisyonu ile ortaya çıkan sistemik yan etkiler, olguların %30-50'sinde ilacın uzun süreli kullanımını engellemiştir (2). Günümüzde oral kullanımlı KA inhibitörleri diğer topikal antiglokomatöz ilaçlarla kontrol edilemeyen yüksek göz içi basıncı seviyelerinde kısa süreli kullanılmaktadır. Lokal etkili, topikal kullanıma uygun KA inhibitörleri geliştirmeye yönelik çalışmalar sonunda, dorzolamid hidroklorür (Trusopt; Merck & Co, West Point Pennsylvania) 1995 yılında klinik kullanıma girmiştir (3).

Dorzolamid (MK-507, L-671, 152) bir methylthieno-thiopyran-2-sulfanamid derivatives olup, suda çözünen, KA izoenzim II'nin potent, KA-I'in zayıf bir inhibitörüdür. Dorzolamid lokal etkiyle siliyer cismin nonpigmente epitelinden aköz humor yapımını azaltarak, göz içi basıncını düşürmektedir (4).

Klinik çalışmalarda %3'e varan konsantrasyonlarda, günde üç kez monoterapi olarak kullanımının hayvan modellerinde ve normal gönüllü olgular ile oküler hipertansiyonlu ve glokomlu olgularda göz içi basıncını kabul edilebilir bir güvenlik ve tolerabilite profilinde düşürdüğü belirlenmiştir (4-10). Doz-cevap ilişkisinin değerlendirildiği uzun dönem klinik çalışmalarda, en etkin ve optimum kullanılabilir konsantrasyonun %2 olduğu, %3 konsantrasyonun daha etkin bir oküler hipotansif et-

kiye sahip olmadığı belirlenmiştir (11,12). Kolinerjiklerin,  $\beta$ -adrenerjik antagonistler ile günde iki kez uygulananının etkin aditif etki oluşturduğu bildirilmiştir (13,14).

Karbonik anhidraz enziminin vücutta 7 farklı izoenzimi bulunmaktadır. Gözde bulunan izoenzimler KA-I, KA-II ve KA-IV'dür. Kornea endotelinde ve lenste KA-I ve KA-II izoenzimi, siliyer proseslerin nonpigmente epitelinde ve retinada ise sadece KA-II izoenzimi bulunmaktadır (15,16). Kornea endotelinin plazma membranı ve sitoplazmasında mevcut olan KA aktivitesi pompa fonksiyonunda rol oynamaktadır. Kornea endotel hücreleri stromadan sıvı pompalayarak, stromanın dehidrate durumunu ve korneanın şeffaflığını sağlamaktadır (17). Bu enerji bağımlı fonksiyon in vitro asetazolamid gibi spesifik KA inhibitörleri ile engellenebilmekte, ancak bu etki in vivo şartlarda normal gözlerde gözlenmemektedir (18,19). Topikal dorzolamidle, deneysel hayvan modellerinde ve glokomlu, oküler hipertansiyonlu olgularda yapılan klinik çalışmalarda, korneada histolojik ve mikroskopik düzeyde değişiklik olmadığı, kornea kalınlığında artış olmadığı bildirilmiştir (9,20,21). Ancak bir çalışmada 4 haftalık klinik kullanım sonrasında korneada hafif kalınlaşma bildirilmiştir (8). Kornea endotel fonksiyonu sınırda olan kornea transplantlı olgularda topikal dorzolamid kullanımı sonrasında irreversible kornea dekompanyasyonu bildirilmiştir (22).

Bu çalışmada; dorzolamidin kısa dönem 4 haftalık ve uzun dönem 16 haftalık diğer antiglokomatöz ilaçlarla kombine klinik kullanımının, oküler hipotansif etkinliği, güvenilirliği ve santral kornea kalınlığı üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL ve METOD

SSK I. Göz Kliniği Glokom biriminde izlenen 32 primer açık açılı glokomlu (PAAG) ve 12 oküler hipertansiyonlu (OHT) olgu çalışma kapsamına alındı. Çalışmanın içeriği hakkında bilgilendirilen olgulardan sözel onayları alındı.

Yüzeyel kornea epitel anomalileri olan (keratitissıkka), 1 yıl içinde geçirilmiş enfeksiyöz keratit, kornea yabancı cisim, oküler enflamasyon hikayesi olan, kontakt lens kullanan, intraoküler cerrahi, ciddi oküler travma geçiren ve laser uygulanan, fotofobi, metamorfopsi ve kuru göz şikayetleri olan olgular çalışma kapsamına alınmadı.

Olgularda yaş, seks, kullanılan oküler hipotansif ilaçlar belirlendi. Çalışma öncesi ön segment ve arka

segment muayenesi, Goldmanın aplanasyon tonometresi ile standart göz içi basıncı ölçümü yapıldı. Santral kornea kalınlığı ultrasonik pakimetre (TOMEY-AL 1000) cihazı ile topikal anestezi uygulanan korneanın santralinden ard arda alınan beş ölçümün ortalaması alınarak belirlendi. Göz içi basıncı ve santral kornea kalınlığı ölçümleri hastaların tanılarını bilmeyen ayrı araştırmacı tarafından yapıldı.

Humphrey 24-2 programında saptanan görme alanı defektlerine ve göz içi basıncı seviyelerine göre uygun gözlere dorzolamid, kullanılan antiglokomatöz ilaca ek olarak başlandı. Dorzolamidin klinik kullanımını takiben 4. hafta ve 16. haftada göz ve adnekslerinin oftalmolojik muayenesi, biyomikroskopik ön ve arka segment muayenesi, santral kornea kalınlığı ve Goldman aplanasyon tonometresi ile göz içi basıncı ölçümleri yapıldı.

Dorzolamidin steril, izotonik, hidroksietil sellüloz, sodyum sitratdihidrat, sodyum hidroksid ve prezervan madde olarak benzalkonyum klorid içeren %2 hidroklorür solüsyonunun (Trusopt) çalışmada günde iki kez kullanımı önerilmiştir.

İstatistiksel analizde; dorzolamid uygulanan olgularda göz içi basıncı ve santral kornea kalınlığı değerlerinin çalışma öncesi bazal değerleriyle karşılaştırılmasında, iki eş arasındaki farkın önemlilik testi (bağımlı örneklerle Student t-testi) kullanılmıştır. Dorzolamid uygulanmayan daha az sayıdaki olgularda da bazal, 4. hafta ve 16. hafta göz içi basıncı ve kornea kalınlığı ortalamaları arasındaki fark Wilcoxon eşleştirilmiş 2 örnek testi ile karşılaştırılmıştır.  $\alpha$  (p) yanılma düzeyi 0.05 olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışma süresini tamamlayan olguların özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Dorzolamid kullanımını takiben 1. haftada ortaya çıkan yan etkiler nedeniyle PAAG'lu 2, OHT'lu 1 olgu çalışma süresini tamamlayamamıştır.

Yirmisekiz kadın (%68.3), 13 erkek (%31.7) hastadan oluşan olguların yaş dağılımı  $54.5 \pm 8.5$  idi. Görme alanı defektleri ve göz içi basıncı seviyelerine göre 35 olgunun sağ gözüne, 31 olgunun sol gözüne olmak üzere toplam 66 göze dorzolamid diğer antiglokomatöz ilaçlara ek olarak başlandı. Çalışma öncesi olguların sağ ve sol gözlerinde kullanılan antiglokomatöz ilaçlar Tablo 2'de gösterilmektedir.

Dorzolamid başlanmayan toplam 16 göz kontrol grubu olarak alınmış, 4. hafta ve 16. hafta göz içi basıncı ve santral kornea kalınlığı ölçümleri yapılmıştır.

**Tablo 1.** Çalışma süresini tamamlayan olguların özellikleri

	Cinsiyet		Ortalama Yaş	Ortalama GİB <sub>0</sub> (mmHg)	Ortalama SKK <sub>0</sub> (µm)	Dorzolamid uygulanan	
	K	E				Sa göz	Sol göz
OHT	7	4	53.9±7.3	20.6±2.7	591.5±41.9	10	10
PAAG	21	9	54.7±9.0	19.1±2.3	553.8±36.3	25	21
Toplam	28	13	54.4±8.3	-	-	35	31

GİB<sub>0</sub> : Başlangıç göz içi basıncı değerleri

SKK<sub>0</sub> : Başlangıç santral kornea kalınlığı değerleri

**Tablo 2.** Çalışma öncesi sağ ve sol gözlerde kullanılan topikal antiglokomatöz ilaçlar

Topikal hipotansif ilaçlar	Sağ göz	Sol göz
Betaksolol hidroklorür (% 0.50)	29	27
Carteolol hidroklorür (% 2)	6	5
Timolol maleat (% 0.50)	4	5
Pilokarpin hidroklorür (% 2) + Betaksolol hidroklorür (% 0.50)	2	4

Dorzolamid uygulanan ve uygulanmayan olguların başlangıç, 4. hafta, 16. hafta göz içi basıncı ve santral kornea kalınlığı değerleri Tablo 3'de gösterilmektedir.

Bulgular istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; dorzolamid uygulanan olguların sağ gözünde 4. hafta ve 16. hafta göziçi basıncı değerlerinin, çalışma öncesi (ba-

zal) değerinden anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (t: 0.9308, sd: 34 p=0.000; t: 10.057, sd: 34, p=0.000). Göz içi basıncı değerlerinin 4. hafta ve 16. hafta farklılık göstermediği belirlenmiştir. (t: 0.853, sd: 34, p= 0.400). Santral kornea kalınlığı 4. hafta ve 16. hafta ölçümlerinin, çalışma öncesi bazal değerlerinden farklılık göstermediği gözlenmiştir (t: 0.082, sd: 34, p=0.935; t: 1.382, sd: 34, p= 0.176).

Dorzolamid uygulanmayan olguların sağ gözünde, santral kornea kalınlığının 4. hafta ve 16. hafta, bazal değerinden farklılık göstermediği belirlenmiştir (z: 1.682 p: 0.093; z:-1.682 p= 0.093).

Dorzolamid uygulanan olguların sol gözünde 4. hafta ve 16. hafta göz içi basıncı değerlerinin çalışma öncesi bazal değerinden anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir (t: 7.784, sd: 30, p=0.000; t: 8.011, sd: 30, p=0.000). Dördüncü hafta ve 16. hafta göz içi basıncı değerlerinin ise farklılık göstermediği belirlenmiştir (t: -1.541, sd: 30, p=0.134). Santral kornea kalınlığı 4. hafta

**Tablo 3.** Dorzolamid uygulanan ve uygulanmayan olguların başlangıç, 4 hafta ve 16. hafta göz içi basıncı ve santral kornea kalınlığı değerleri

Grup		GİB <sub>0</sub>	GİB <sub>1</sub>	GİB <sub>4</sub>	SKK <sub>0</sub>	SKK <sub>1</sub>	SKK <sub>4</sub>
Dorzolamid uygulanan	Sağ göz (n=35)	19.8±2.9	16.1±2.3	16.9±2.4	568.6±40.2	568.5±39.6	566.6±41.1
	Sol göz (n=31)	20.7±2.7	16.2±2.3	16.8±2.7	569.2±40.9	569.9±40.7	567.8±39
	Sa göz (n=6)	19.2±2.2	18.5±2.5	18.2±2.4	541.8±34.2	536.8±33.7	539.32.3
Dorzolamid uygulanmayan	Sol göz (n=10)	17.7±2.3	16.7±1.5	16.5±1.3	547.5±38.7	546.9±38.8	549.5±39.5

GİB<sub>1</sub> : 4 hafta göz içi basıncı değerleri

GİB<sub>4</sub> : 16. hafta göz içi basıncı değerleri

SKK<sub>1</sub> : 4 hafta santral kornea kalınlığı

SKK<sub>4</sub> : 16 hafta santral kornea kalınlığı

ve 16. hafta ölçümlerinin, çalışma öncesi bazal değerlerinden farklılık göstermediği gözlenmiştir (t: 0.236, sd: 30, p=0.815; t: 0.918, sd: 30, p=0.336).

Dorzolamid uygulanmayan olguların sol gözünde santral kornea kalınlığı 4. hafta ve 16. hafta ölçümlerinin, çalışma öncesi bazal değerlerinden farklılık göstermediği belirlenmiştir (z:-0.213 p: 0.832; z: -1.535 p: 0.125).

Genel olarak dorzolamidinin diğer antiglokomatöz ilaçlarla kombine etkisi değerlendirildiğinde; 4. hafta ve 16. hafta sağ gözde göz içi basıncında %17.5 (3.7 mm Hg) sol gözde %18.4 (3.8 mm Hg) oranında düşüşe neden olduğu belirlenmiştir.

Dorzolamid kullanımını takiben ortaya çıkan oküler ve sistemik yan etkiler Tablo 4'de gösterilmektedir. İki olguda gelişen lokal allerjik konjonktivit ve kapak enflamasyonu (%3), 1 olguda genizde yanma ve sonrasında gelişen farenjit şikayetleri ile ilaç kullanılmamıştır.

## TARTIŞMA

Karbonik anhidraz enzimi aköz humor sekresyonunda oldukça önemli bir rol oynamaktadır. İlk kez 1951 yılında tavşanlarda anterior uveada gözlenen bu enzim, daha sonra insanlarda siliyer cismin nonpigmente epitel hücrelerinde izole edilmiştir. Bu enzim, siliyer prosesler tarafından arka kamaraya salgılanan ve ek iyon olarak sodyumun transferine olanak sağlayan bikarbonat iyonunun yapımından sorumludur (15,16).

**Tablo 4.** Dorzolamid kullanımında görülen oküler ve sistemik yan etkileri

Yan Etkiler	Görülme Sıklığı (%)
Punktat epitelyal erozyon	21
Gözde yanma	19
Batma, sulanma	13
Bulanık görme	11
Kaşınma	10
Allerjik konjonktivit, kapakta enflamasyon	3
Acı tat	28
Mide bulantısı	5
Baş ağrısı	2.3
Titreme	2.3
Farenjit	2.3

Dorzolamid insan karbonik anhidraz izoenzimleri tip II ve IV'ün kuvvetli bir inhibitörüdür. KA-II izoenzimi primer olarak eritrositlerde bulunmakla birlikte, diğer dokularda ve gözde siliyer proseslerde de bulunmaktadır. Enzimin siliyer proseslerde lokal inhibisyonu, aköz humor yapımını azaltarak, göz içi basıncını düşürmektedir (4,15,16).

Oküler hipertansiyon oluşturulan maymun ve tavşanlarda yapılan deneysel çalışmalarda, dorzolamidin etkin bir oküler hipotansif ilaç olduğu, %0.5, %1 ve %2 konsantrasyonlarda göz içi basıncını %22, %30 ve %37 oranında düşürdüğü belirlenmiştir (4,5). Oküler hipertansiyonlu, primer açık açılı glokomlu olgularda yapılan klinik çalışmalarda da dorzolamidin göz içi basıncını etkin bir şekilde düşürdüğü gözlenmiştir (6-10). Strahlman ve arkadaşları, 523 olguluk geniş bir seride, günde üç kez %2 dorzolamid uygulamasının, günde iki kez uygulanan %0.5 timolol ve %0.5 betaksolola eş oranda göz içi basıncını düşürdüğünü bildirmişlerdir (9). Heijl ve arkadaşları da, psödoeksfoliatif glokomlu olgularda dorzolamidin diğer  $\beta$ -bloker antiglokomatöz ilaçlara benzer etkinliğe sahip olduğunu belirtmişlerdir (23).

Doz-cevap ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda, dorzolamid monoterapisi sonrasında, maksimum göz içi basıncı düşürücü etkinliğinin damla damlatıldıktan 2 saat sonra ortaya çıktığı, %18, %22 ve %26 gibi değişen oranlarda göz içi basıncında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (6-8).

Dorzolamidin diğer antiglokomatöz ilaçlarla aditif etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda, maksimum etkinliğinin gözlendiği zaman diliminde göz içi basıncı düşürücü etkisinin %13, %14, %16 ve %19 oranında değiştiği bildirilmiştir (9,11,13,23). Bir çalışmada dorzolamid, timololle kombine tedavide pilokarpin damla formuyla karşılaştırılmış, göz içi basıncını düşürücü etkisinin pilokarpine benzer olduğu, ancak pilokarpine göre daha az lokal yan etkileri nedeniyle hastalar tarafından daha çok tercih edildiği belirtilmiştir (13).

Bizim çalışmamızda dorzolamid çoğunluğu  $\beta$ -bloker olmak üzere diğer antiglokomatöz ilaçlarla kombine edilmiş, 4. haftada göz içi basıncı düşürücü etkisinin sağ gözde %17.5 (3.7 mm Hg), sol gözde %18.4 (3.8 mm Hg) oranında olduğu belirlenmiştir. Dorzolamidin göz içi basıncı düşürücü etkisinin 16. haftada aynı düzeyde korunduğu gözlenmiştir.

Dorzolamidin topikal kullanımı genelde hastalar tarafından iyi tolere edildi. İki olguda gelişen lokal allerjik konjonktivit ve kapak enflamasyonu (%3), 1 olguda genizde yanma ve sonrasında gelişen farenjit şikayetleri nedeniyle ilaç kullanılmadı. Hastalarda rastlanan en sık oküler yan etki gözde yanma (%19) ve punktat epitelyal

erozyon (%21), en sık görülen sistemik yan etki acı tat (%28) idi. Yan etkiler hastalarda sabah dozunu takiben daha belirgin hissedilmekteydi. Bu bulgular diğer çalışmalarla da uyumlu bulundu (7,8,17,21).

Kornea endotel hücreleri KA-I ve KA-II izoenzimlerini kullanan  $Mg^{+2}$  - ATP'az ve  $Na^+K^+$  - ATP 'az pompa sistemleri ile kornea stromasının relatif dehidrate durumunu sağlamaktadır (24-26). Karbonik anhidraz inhibitörlerinin kornea endotel fonksiyonu üzerine etkileri birçok çalışmada değerlendirilmiştir.

Dorzolamidle yapılan bir çalışmada, tavşanlarda üç aylık kullanım sonrasında kornea kalınlığında artış olduğu belirlenmiştir (21). Wilkerson ve arkadaşları dorzolamidin 4 haftalık klinik uygulananının, oküler hipertansiyonlu ve primer açık açılı glokomlu olgularda santral kornea endotel hücre yoğunluğunu değiştirmedini, ancak santral kornea kalınlığını 0.007-0.009 mm artırdığını, fakat bu artışın fizyolojik sınırlar içinde olup, klinik önem taşımadığını bildirmişlerdir (8). Dorzolamidin uzun dönem etkisinin değerlendirildiği, randomize prospektif iki çalışmada kornea kalınlığında birinci yıl sonunda değişiklik olmadığı bildirilmiştir (9,11). Lass ve arkadaşları, dorzolamid ve diğer  $\beta$ -bloker antiglokomatöz ilaçların kornea üzerindeki etkilerini karşılaştırmışlar, dorzolamidin kornea tolerabilitesinin bu ilaçlara benzer olduğunu belirtmişlerdir (20). Hayvanlarda yapılan histolojik bir çalışmada da, %2-4 konsantrasyonlarda dorzolamidin bir yıl uygulanımı sonrasında, oküler dokularda ve korneada mikroskopik düzeyde bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (21).

Kornea endotel fonksiyonu bir çok teknikle değerlendirilebilmektedir. Klinisyenler açısından uygulama kolaylığı ve çabukluğu nedeniyle, büyük klinik çalışmalara olanak sağlayan kornea kalınlığı ölçümü daha çok tercih edilmektedir. Ancak bu teknikle endotel fonksiyonu indirekt değerlendirilmektedir. Endotel morfometre, florofotometrik teknikler ve iatrojenik hipoksi sonrası kornea ödem rezolüsyon oranını ölçme teknikleri, endotel fonksiyonunun in vivo direkt değerlendirilmesini sağlayan tekniklerdir (27-29). Ancak bu teknikler oldukça zaman alıcı olup, büyük klinik çalışmalarda pratik olmayan tekniklerdir. Bu tekniklerle yapılan bir çalışmada dorzolamid uygulananı sonrasında kornea endotel hücre geçirgenliğinde ve pompa fonksiyonunda akut dönemde bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (27).

Bizim çalışmamızda da, diğer klinik çalışmalarda uygulanan kornea kalınlığı ölçümü tekniği kullanılarak endotel fonksiyonu dolaylı olarak değerlendirildi. Olgularda santral kornea kalınlığının, ilacın kullanımını takiben dört haftalık kısa dönem ve onaltı haftalık uzun dö-

nemde değişmediği, endotel fonksiyonunun olumsuz etkilenmediği belirlendi.

Genel olarak, farmakolojik tedavinin hedefi, hasta grubunun büyük çoğunluğunda en az toksik etkiyle, maksimum yarar sağlamaktır.  $\beta$ -adrenoreseptör antagonistler, glokomun medikal tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlardır (30, 31). Ancak olguların bir çoğunda tercih edilen göziçi basıncı seviyesi uzun dönemde tek bir ilaçla sağlanamamaktadır. Çalışmamızda, dorzolamidin primer açık açılı glokomlu ve oküler hipertansiyonlu olgularda, diğer antiglokomatöz ilaçlarla kombine tedavide, göz içi basıncını etkin ve güvenilir bir oküler profile düşürdüğü, diğer oral karbonik anhidraz inhibitörlerinde sıkça karşılaşılan yan etkilerin bu ilacın topikal kullanımında gözlenmediği belirlenmiştir. Sonuç olarak glokomun çoklu ilaç tedavisinde, dorzolamidin güvenilir, etkili bir oküler hipotansif ilaç olduğu gözlenmiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Becker B: The effects of the carbonic anhydrase inhibitor, acetazolamide, on the composition of the aqueous humor. *Am J Ophthalmol* 1955; 40: 129-136.
2. Epstein DL, Grant WM: Carbonic anhydrase inhibitor side effects. Serum chemical analysis. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 1378-82.
3. Pfeiffer N: Dorzolamide: development and clinical application of a topical carbonic anhydrase inhibitor. *Surv Ophthalmol* 1997; 42: 137-151.
4. Wang RF, Perle JB, Podos SM, Sugrue MF: MK-507 (L-671,152) a topically active carbonic anhydrase inhibitor, reduces aqueous humor production in monkeys. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1297-9.
5. Sugrue MF, Mallargo P, Schwam H, Baldwin JJ, Panticello GS: A comparison of L-671, 152 and MK-927, two topically effective ocular hypotensive carbonic anhydrase inhibitors in experimental animals. *Curr Eye Res* 1990; 9: 607-15.
6. Lippa EA, Carlson CE, Ehringer B, et al: Dose response and duration of action of dorzolamide, a topical carbonic anhydrase inhibitor. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 495-9.
7. Lippa EA, Schuman JS, Higginbotham EJ, et al: MK-507 versus sezolamide. Comparative efficacy of two topically active carbonic anhydrase inhibitors. *Ophthalmology* 1991; 98: 308-13.
8. Wilkerson M, Cyrilin M, Lippa EA: Four week safety and efficacy study of dorzolamide, a novel, active topical carbonic anhydrase inhibitor. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 1343-1350.
9. Strahlman ER, Tipping R, Vogel R and The International Dorzolamide Study Group. A double-masked, randomized 1-year study comparing dorzolamide, timolol and betaxolol. *Arch Ophthalmol* 1995, 113: 1009-16.
10. Wayman L, Larsson L, Maus TL, Alm A, Brubaker RF: Comparison of dorzolamide and timolol as suppressors of

- aqueous humor flow in human. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1368-71.
11. Strahlman ER, Tipping R, Vogel R: A six-week dose-response study of the ocular hypotensive effect of dorzolamide with a one-year extension. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 183-194.
  12. Mc Mahon C, Laibovitz R: IOP-lowering activity of the topical CAI MK-507 at 3%. *Invest Ophthalmol Vis Sci Annual Meeting Abstract Issue* 1991; 32: 989.
  13. Strahlman ER, Vogel R, Tipping R, Clineschmidt CM: The use of dorzolamide and pilocarpine as adjunctive therapy to timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology* 1996; 103: 1283-93.
  14. Nardin G, Lewis R, Lippa EA, Keates E, Coleman A, Clineschmidt C, et al: Activity of the topical CAI MK-507 bid when added to timolol bid. *Invest Ophthalmol Vis Sci Annual Meeting Abstract Issue* 1991; 32: 989.
  15. Wistrand PJ, Schenholm M, Lonnerholm G: Carbonic anhydrase isoenzymes CA-I and CA-2 in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986; 27: 419-28.
  16. Dabbs PC, Epstein DL, Anderson PJ: Identification of isoenzyme C as the principal carbonic anhydrase in human ciliary processes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979; 18: 867-870.
  17. Waring GO, Bourne WM, Edelhauser HF, Kenyon KR: The corneal endothelium: normal and pathologic structure and function. *Ophthalmology* 1982; 89: 531-590.
  18. Kuang K, Xu M, Koniarek JP, Fischberg J: Effects of ambient bicarbonate, phosphate and carbonic anhydrase inhibitors on fluid transport across rabbit corneal endothelium. *Exp Eye Res* 1990; 50: 487-93.
  19. Nielson CB: The effect of carbonic anhydrase inhibition on central corneal thickness after cataract extraction. *Acta Ophthalmologica* 1980; 58: 985-90.
  20. Lass JD, Khosrof SA: A double-masked randomized 1-year study comparing the corneal effects of dorzolamide, timolol and betaxolol. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 1003-1010.
  21. Sugrue MF, Harris A, Adamsons I: Dorzolamide hydrochloride: A topically active, carbonic anhydrase inhibitor for the treatment of glaucoma. *Drugs of Today* 1997; 33: 283-98.
  22. Konowol A, Epstein RJ, Dennis RF, Brown SVL: Irreversible corneal decompensation in patients treated with topical dorzolamide. *Am J Ophthalmol* 1998; 127: 403-406.
  23. Heijl A, Strahlman ER, Sxerrisson T, Brinchman H, Tipping R, et al: A comparison of dorzolamide and timolol in patients with pseudoexfoliation and glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmology* 1997; 104: 137-42.
  24. Hull DS, Green K, Body M, Wynn HN: Corneal endothelium bicarbonate transport and the effect of carbonic anhydrase inhibitors on endothelial permeability and fluxes and corneal
  25. Fischberg J, Hernandez J, Liebvitch LS, Koniarek JP: The mechanism of fluid and electrolyte transport across corneal endothelium: critical revision and update of model. *Curr Eye Res* 1985; 4: 351-60.
  26. Geroski D, Edelhauser HF: The effects of aubain on the rabbit corneal endothelium. *Curr Eye Res* 1984; 3: 331-38.
  27. Egan CA, Hodge DO, Mc Lauren JW, Bourne WM: Effect of dorzolamide on corneal endothelial function in normal human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 23-29.
  28. Carlson KH, Bourne WM, McLaren I, Brubaker RI: Variations in human corneal endothelial cell morphology and permeability to fluorescein with age. *Exp Eye Res* 1988; 47: 27-41.
  29. Park IK, Kim YJ, Wee WR, Kim DM: Effect of dorzolamide on corneal endothelial permeability. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38 (suppl): 1095-1097.
  30. Kass MA: Efficacy of combining timolol with other antiglaucoma medications. *Surv Ophthalmol* 1983; 28 (suppl): 274-9.
  31. Leske MC: The epidemiology of open angle glaucoma: a review. *Am J Ophthalmol* 1983; 118: 166-91.