

## Topikal Karbonik Anhidraz İnhibitörü Kullanımına Bağlı Gelişen Bir Kornea Ödemi Olgusu

Tongabay CUMURCU<sup>a</sup>

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, TOKAT

### ÖZET

Primer açık açılı glokom (PAAG) tanısı ile takip edilen yaşlı bir hastada topikal karbonik anhidraz inhibitörü kullanımı sonrası gelişen geri dönüşümsüz bir kornea ödemi olgusunu değerlendirmek. 81 yaşında erkek hasta, 14 yıllık sağ, 5 yıllık sol PAAG hikayesi mevcut olup, hasta önerilen tedavileri düzenli kullanmamış. Hastanın yapılan muayenesinde sağ göz absolu glokom ve göz içi basıncı 34 mmHg, solda görme 20/200 ve göz içi basıncı 24 mmHg idi. Gonyoskopik muayenede bilateral açılar açık, ön segment muayenesinde bilateral kornea saydam, ön kamara derinlikleri normaldi. Sağda matür nükleer katarakt, solda +++ nükleer skleroz izlendi. Fundus muayenesinde sağ total optik atrofi, sol cup/disk oranı 6/10 ve sol perimetrik muayenede konsantrik daralma mevcuttu. Bu bulgularla sol göze kombine operasyonu kabul etmeyen hastaya dorzolamid, timolol kombinasyonu başlandı. Takiplerine gelmeyen hasta 3 ay sonra sol gözde görme azalması şikayeti ile tekrar kliniğimize başvurdu. Hastanın sol göz görmesi 2-3 metreden parmak sayma mesafesine düşmüştü ve kornea santralinde diffüz stromal ödem izleniyordu. Hastanın ilacı kesildi, prednizolon fosfat günde 4 damla başlandı. Yapılan pakimetride sağ kornea kalınlığı 0.53 mm, sol kornea kalınlığı ise 0.59 mm olarak ölçüldü. Daha sonraki kontrollerinde kornea ödeminin çözülmediği izlendi.

Kornea endotelinde dekompensasyon riski bulunan topikal karbonik anhidraz inhibitörlerinin yaşlı hastalarda kullanılırken daha dikkatli olunması düşüncesindeyiz. ©2008, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

**Anahtar kelimeler:** Karbonik anhidraz inhibitörleri, kornea ödemi.

### ABSTRACT

#### A Case With Corneal Edema After Application of Topical Carbonic Anhydrase Inhibitor

To report an old patient diagnosed as primary open angle glaucoma (POAG), complicated with irreversible corneal edema after application of topical carbonic anhydrase inhibitor. A 81-year-old man with a previous diagnosis of right and left POAG, of 14-years and 5-years duration respectively, was admitted to our clinic. On ophthalmic examination right eye was absolute glaucoma, and intraocular pressure was measured as 34 mmHg, and visual acuity was 20/200 and intraocular pressure 24 mmHg for the left eye. Gonioscopic examination revealed bilaterally open angles. On anterior segment examination, we observed bilaterally clear cornea, and anterior chamber depths were normal. There was right mature nuclear cataract and left +++ nuclear sclerosis. On fundus examination, there was total right optical atrophy, a left cup/disc ratio of 6/10, and concentric narrowing on left perimetrix examination. We considered combined operation, which was refused by the patient. Then treatment with dorzolamide and timolol was started. The patient, who didn't come periodically for follow-ups, was referred to our clinic 3 months later with blurred vision of the left eye. The left eye examination revealed vision had dropped counting fingers at 2-3 m, and we observed diffuse stromal edema on the central cornea. The drugs were changed with topical prednisone 4 drops/day. On pachymetric examination, the corneal thickness was 0.53 mm for the right eye, and 0.59 mm for the left eye. On later follow-ups, corneal edema did not disappear.

We consider that topical carbonic anhidraz inhibitors should carefully be selected in old patients under risk of corneal endothelial decompensation.

©2008, Fırat University, Medical Faculty

**Key words:** Carbonic anhydrase inhibitors, corneal edema

Nonpigmente silier epitelden sitozolik karbonik anhidraz inhibisyonu, aköz humor sekresyonunun azaltılmasının bir yolu olup, göz içi basınç kontrolünde kullanılan medikal tedavilerdendir (1). Dorzolamid günümüzde kullanılan topikal karbonik anhidraz inhibitörlerinden olup, kornea geçirgenliği yüksek, selektif karbonik anhidraz-II izoenzim inhibitörüdür (1,2). Bu yönüyle sistemik yan etkileri yüksek olan asetozolamid alternatif olarak kullanılmaktadır (2).

Glokom hastaları ve sağlıklı kişilerde yapılmış çalışmalarda, topikal dorzolamidin korneanın saydamlığında esas olan kornea endotelinin sıvı transport aktivitesinde bir etkilenmeye sebep olmadığını göstermekle beraber, kornea endotel yetmezliği ile beraber görülen Fuch's endotelial distrofisi, yaşlılık, keratoplastili hastalar, kornea distrofileri,

katarakt operasyonu ve diğer göz içi operasyon geçirenlerde bu ilaca bağlı geri dönüşümsüz kornea dekompensasyonu rapor edilmiştir (1,3,4).

Topikal dorzolamid uygulamaları sonrası artmış kornea kalınlaşması da rapor edilmiştir (5). Bu çalışmada 81 yaşında, glokom tanısı ile topikal dorzolamid, timolol maleat kombinasyonu başlanılan bir hastada, ilaca bağlı gelişen sol göz kornea ödemi olgusu sunulmuştur.

### OLGU SUNUMU

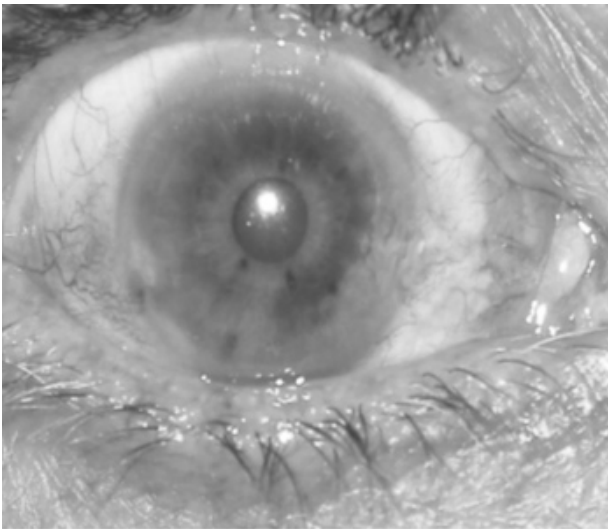
81 yaşında erkek hasta, 14 yıl önce sağ gözüne glokom tanısı ile sabah 1, akşam 1 damla şeklinde ismini hatırlamadığı bir

<sup>a</sup> Yazışma Adresi: Dr. Tongabay Cumurcu, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, TOKAT  
Tel: +90 356 2129500 e-mail: tongabay@superonline.com

ilaç başlanmış, ancak hasta ilacını düzenli kullanamamış ve 7 sene önce sağ göz görmesini tamamen kaybetmiş. 5 yıl önce sol göze de glokom tanısı konularak, her iki göze timolol maleat %0.5 sabah, akşam birer damla başlanmış. Yaklaşık bir sene önce göz tansiyonunun yüksek seyretmesi üzerine sabah 1, akşam 1 damla şeklinde dorzolamid, timolol maleat kombinasyonuna geçilmiş

Hasta kliniğimize başvurduğunda, yapılan muayenesinde görme sağda persepsiyon ve projeksiyon negatif (absolu), solda 20/200 (+1.50-0.75α75) idi. Göz içi basınçları sağda 34 mmHg, solda 24 mmHg ölçüldü. Ön segment muayenesinde sağda kornea saydam, ön kamara derinliği normal ve matür nükleer katarakt mevcuttu. Sol gözde kornea saydam, ön kamara derinliği normal, +++ nükleer skleroz mevcuttu. Fundus muayenesinde sağ fundus flu izlenmekle beraber, total optik atrofi izlenebiliyordu. Solda cup/disk oranı 6/10 civarındaydı. Bilateral gonyoskopik muayenede açılar açık olarak değerlendirildi. Görme alanında solda kör noktada genişleme, periferik konsantrik daralma mevcuttu. Hastanın hipertansiyon hariç sistemik başka bir hastalığı yoktu. Hasta ilacını düzenli kullanmadığından, hastayı bu bulgular ile 1 hafta ilaçsız takip ettik. Göz içi basınçları sağda 30-35 mmHg solda 20-25 mmHg aralığında seyrediyordu.

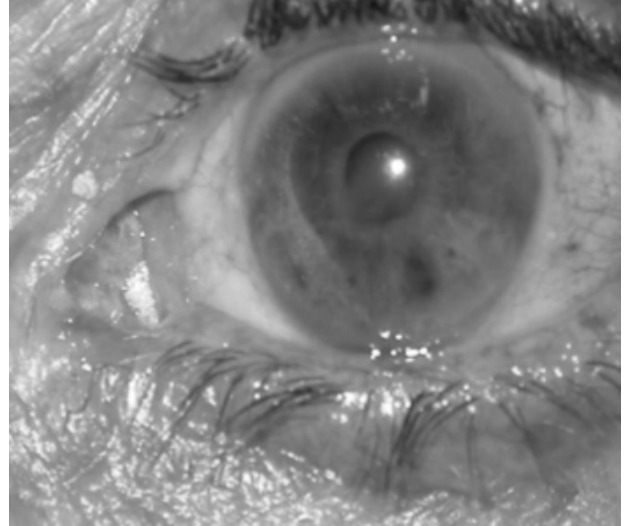
Sağ göze dorzolamid, timolol maleat kombinasyonu sabah-akşam 1 damla tekrar başlanırken, sola timolol maleat oftalmik jel günde 1 damla başlandı. Ancak hastanın aylık takiplerinde göz tansiyonunun sol gözde hala 20-25 mmHg aralığında seyretmesinden dolayı hastaya kombine (katarakt ve trabekülektomi) operasyonu önerildi, ancak hasta kabul etmeyince sol göze de tekrar dorzolamid-timolol maleat kombinasyonuna geçildi. Hasta aylık takiplerine gelmedi. Yaklaşık 3 ay sonra sol gözde 1 haftadır görmesinin yavaşça azalması şikayeti ile tekrar kliniğimize başvurdu. Hastanın yapılan muayenesinde sol göz görmesi 2-3 metreden parmak sayma mesafesine düşmüştü. Göz tansiyonu 22 mmHg olarak ölçüldü. Hastanın sol +++ nükleer sklerozu aynen devam ediyordu ve bir artış yoktu. Kornea santralinde orta derecede, diffüz stromal ödem izlendi (Şekil 1,2).



**Şekil 1.** Hastanın sağ göz şeffaf kornea görünümü.

Ön kamara derinliği normal ve ön kamara yapıları açık olarak izlenebiliyordu. Hastanın ilacı kesildi, prednizolon fosfat günde 4 damla başlandı. Yapılan pakimetride sağ kornea kalınlığı 0.53 mm, sol kornea kalınlığı ise 0.59 mm olarak

ölçüldü. Daha sonraki 1 haftalık ve 1 aylık kontrollerinde kornea ödeminin çözülmediği, geri dönüşsüz hal aldığı izlendi. Bu bulgular ile hastaya argon laser trabeküloplasti yapıldı. Buna rağmen göz içi basıncının takiplerde 20 mmHg civarı seyretmesi nedeni ile göz tansiyonu ancak Bimatoprost %0.03 günde 1 damla eklenerek 15-20 mmHg aralığında kontrol altına alınabildi.



**Şekil 2.** Topikal dorzolamid-timolol kombinasyonu kullanımı sonrası sol gözde gelişen santral diffüz stromal korneal ödem.

Hastanın bilgi ve resimlerinin yayınlanması için hasta ve yakınından bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

## TARTIŞMA

Dorzolamid ve dorzolamid-timolol maleat kombinasyonunun ikinci basamak glokom tedavisinde etkinliği çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır (1,6,7). Tavşanlar üzerinde yapılan bir prelinik çalışmada 3 ay boyunca topikal dorzolamid uygulamalarının kornea kalınlığında herhangi bir değişiklik yapmadığı rapor edilmekle beraber, glokomlu hastalarda 4 haftalık topikal dorzolamid kullanımı sonrası yapılan pakimetrik ölçümlerde 0.007-0.009 mm lik santral kornea kalınlık artışı rapor edilmiştir. Ancak bu kalınlaşma fizyolojik sınırlar içinde değerlendirilmiştir (8,9).

Olgumuzda pakimetrik ölçümlerde sağ ve sol kornea arası kalınlık farkı bize dorzolamide bağlı stromal korneal ödemi düşündürmüştür. Ayrıca hastamızda kornea ödemi yapabilecek keratit, travma, göziçi operasyon hikayesinin olmaması, takiplerinde ani göziçi basınç artışlarının kaydedilmemesi, dorzolamid, timolol maleat kombinasyonuna geçmeden önce biyomikroskopik muayenede kornea distrofisine ait bulguların olmaması da bu tanıyı desteklemektedir. Sonuçta, bir predispozan faktör olarak ileri yaştaki hastamızda dorzolamid uygulaması sonrası böyle diffüz stromal ödem gelişimi de tanımızı desteklemektedir.

Bir yıl gibi uzun süreli topikal dorzolamid uygulamasının kornea endoteli üzerine etkisini araştıran bazı klinik çalışmalar sağlıklı bir korneada, kornea kalınlaşma artışı yada diğer kornea anomalilerinin gelişmediğini göstermektedir (10,11). Lats ve ark. primer açık açılı glokom ve oküler hipertansiyonlu hastalarda, bir yıllık günde 3 damla dorzolamid uygulaması sonucu ortalama %3.6'lık endotelyal hücre sayısında azalma rapor etmişlerdir ki bu normal bir insanın yıllık ortalama

santral endotelial hücre kaybı olan %0.6'ya oranla anlamlı olarak yüksektir (11,12).

Çok yakın zamanda Zhao ve Chen brinzolamide bağımlı geri dönüşümlü bir kornea ödemi olgusu bildirmiş olmakla beraber, bu zamana kadar topikal dorzolamid %2 kullanımına bağımlı toplam 25 kornea ödemi bildirilmiştir ve bunların hemen hepsinde kornea yetmezliği hikayesi mevcut olup, geri dönüşümsüz kornea ödemi vakalarıdır (4,13). Bizim olgumuzda da herhangi bir geçirilmiş ön segment operasyonu veya kornea patolojisi olmamasına karşın, yaşlılık önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Preiffer N. Dorzolamide: development and clinical application of a topical carbonic anhydrase inhibitor. *Surv Ophthalmol* 1997; 42: 137-151.
2. Maren TH, Conroy CW, Wynns GC, Levy NS. Ocular absorption, blood levels and excretion of dorzolamide, a topically active carbonic anhydrase inhibitor. *J Ocul Pharmacol Ther* 1997; 13: 23-30.
3. Giasson GJ, Nguyen TQ, Boisjoly HM, et al. Dorzolamide and corneal recovery from edema in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 144-150.
4. Konowal IA, Morrison JB, Brown SV, et al. Irreversible corneal decompensation in patient treated with topical dorzolamide. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 403-406.
5. Inoue K, Okugawa K, Oshika T, Amano S. Influence of dorzolamide on corneal endothelium. *Jpn J Ophthalmol* 2003; 47: 129-133.
6. Doğanay S, Er H, Üzmez E, Evereklioglu C, Borazan M. Glokom tedavisinde ikinci basamak ilaç seçimi. *T Klin Oftalmoloji* 2001; 10: 78-82.
7. Alp NB, Altıntaş Ö, Karabaş L, Yüksel N, Çağlar Y. Dorzolamid ile timolol kombinasyon ve konkominant uygulamalarının göz içi basıncı üzerindeki etkilerinin incelenmesi. *Türk Oftalmoloji Gazetesi* 2002; 32: 94-99.
8. Gordon LR, Bailly Y, Durand-Cavagna G, Delort P, Peter CP. Preclinical ocular irritation findings with dorzolamide hydrochloride. *J Toxicol Cut Ocular Toxicol* 1997; 16: 9-17.
9. Wilkerson M, Cyrilin M, Lippa EA, et al. Four-week safety and efficacy study of dorzolamide, a novel, active topical carbonic anhydrase inhibitor. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 1343-1350.
10. Lass Jh, Khorsof SA, Laurence JK, Horwitz B, Ghosh K, Adamson I; for The Dorzolamide Corneal Effects Study Group. A double-masked, randomized, 1-year study comparing the corneal effects of dorzolamide, timolol and betaxolol. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 1003-1010.
11. Strahlman E, Tipping R, Vogel R. A double-masked, randomized, 1-year study comparing dorzolamide (TRUSOPT), timolol and betaxolol. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:1009-1016.
12. Bourne WN, Nelson LR, Hodge DO. Central corneal endothelial cell changes over ten year period. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 779-82.
13. Zhao JC and Chen T. Brinzolamide induced reversible corneal decompensation. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 389-390.

*Kabul Tarihi: 03.07.2007*