

Karbonik Anhidraz İnhibitörleri ve Hiperozmotik Ajanlar

Carbonic Anhydrase Inhibitors and Hyperosmotic Agents

Alper YARANGÜMELİ

Geliş Tarihi - Received: 01.10.2015

Kabul Tarihi - Accepted: 08.10.2015

Glo-Kat Özel Sayı 2016;11:132-140

Yazışma Adresi/Correspondence Adress:

M.D. Associate Profassor, Alper YARANGÜMELİ

Numune Training and Research Hospital, Eye

Clinic, Ankara/TURKEY

Phone: +90 532 265 76 05

E-Mail: alperyarangumeli@yahoo.com

ÖZ

Karbonik anhidraz inhibitörleri (KAİ) aköz hümör yapımını azaltarak göz içi basıncı düşüren sülfonamid yapıda ilaçlardır. Sistemik olarak uygulanan asetazolamidin çoğu hastada yol açtığı belirgin yan etkilere karşın, topikal kullanım için geliştirilen dorzolamid ve brinzolamid hafif lokal yan etkiler dışında çoğunlukla iyi tolere edilirler. KAİ'nin oküler perfüzyon üzerindeki olumlu etkilerine işaret eden sonuçlar bulunmaktadır. Topikal KAİ genellikle glokom tedavisinde ikinci basamak ek ilaç olarak kullanılır. Timolol ile sabit kombinasyonları ise birçok glokom tipinde ilk tercih edilen ilaçlar arasındadır.

Hiperozmotik ajanlar akut göz içi basıncı yükselmelerinin tedavisinde, plazma ozmolalitesini yükseltip ozmotik gradiyent oluşturarak, vitreustan dolaşıma su çekilmesi ile göz içi basıncının kısa sürede düşürülmesi için kullanılırlar. En sık tercih edilen %20 mannitol solüsyonunun intravenöz uygulananıdır. Artan kardiyovasküler yük, elektrolit dengesi ve santral sinir sistemi komplikasyonları akılda tutulmalı, böbrek yetmezliğinde dikkatli kullanılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Karbonik anhidraz inhibitörleri, hiperozmotik ajanlar.

ABSTRACT

Carbonic anhydrase inhibitors (CAI) are sulphonamide drugs which lower intraocular pressure (IOP) by decreasing aqueous humor production. Unlike systemically prescribed acetazolamide causing significant side effects in most patients, dorzolamide and brinzolamide delivered for topical use are generally well tolerated except for mild local adverse reactions. There are reports indicating favourable effects of CAI on ocular perfusion. Topical CAI are usually used as second choice or adjunctive drugs in glaucoma treatment. However, their fixed combinations with timolol are frequently ranked among medications of first choice.

Hyperosmotic agents are useful in the management of acute IOP elevations as they increase the osmolality of the plasma and produce an osmotic gradient which draw water from the vitreous into the circulation resulting in a rapid IOP decrease. Intravenous administration of 20% mannitol solution is the most preferred treatment of choice. Increased cardiovascular load, electrolyte imbalance and central nervous system complications should be kept in mind, and caution should be applied in patients with compromised renal function.

Key Words: Carbonic anhydrase inhibitors, hyperosmotic agents.

KARBONİK ANHİDRAZ İNHİBİTÖRLERİ

Antihipertansif bir diüretik olan asetazolamidin göz içi basıncını (GİB) düşürdüğü 1954 yılında Becker tarafından bildirilmiştir ve karbonik anhidraz inhibitörlerinin (KAİ) oral ve parenteral formları 50 yıldan fazladır glokom tedavisinde kullanılmaktadır.¹ Topikal formlar ise 1990'lardan sonra kullanıma girmiştir.²

Karbonik anhidraz (KA) doğadaki en aktif enzimlerden biridir. İnsan vücudunda birçok önemli organ ve dokuda (böbrek, akciğer, gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi) bulunur. Eritrositlerde CO₂'nin taşınmasında rol oynar ve vücudun ana tampon sistemini oluşturur.³

Karbonik anhidraz gözde aköz hümör salgılanmasında Na/K-ATPaz'dan sonraki ikinci anahtar enzimdir. Çok sayıda izoenzimi bulunmaktadır. Gözde en yoğun silyer cisimde yer alır ve aköz yapımında rol oynayan başlıca izoenzim pigmentsiz silyer epiteldeki KA-II'dir.^{2,3} İntrasitoplazmik bir enzim olduğundan hem topikal hem sistemik inhibitörlerle bloke edilebilir.³

Karbonik anhidraz inhibitörleri, KA'nın kompetitif inhibitörlerdir. Heteroaromatik (heterosiklik) sülfonamid yapıdadırlar (halka yapısına ekli -SO₂NH₂ grubu).⁴ Sistemik olarak diürez ve metabolik asidoza neden olurlar, bu geçici durum GİB'de düşme ile sonuçlanır ancak ilacın uzun süreli etkisini açıklamaz. Asıl mekanizma silyer epitelde arka kamaraya bikarbonat geçişinin ve aköz yapımının azalmasıdır.^{2,4} Ancak GİB düşüşü için enzimin nerede ise tamamının bloke edilmesi gerekir. Bu durumda da aköz hümör yapımı ancak %40 oranında azalmaktadır.²

Sistemik Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

Standart sistemik KAİ asetazolamiddir. Kullanıma 125, 250 tabletler ve 500 mg kapsül halinde girmiştir. Ülkemizde 250 mg tablet halinde bulunur; erişkin dozu 4x250 mg'a kadar çıkarılabilir. Acil durumlar için 500 mg parenteral formu da mevcuttur. Oral kullanımda GİB düşüşü 1-2 saate başlar, 2-4 saatte en fazla düşme sağlanır ve etki 12 saate kadar sürebilir.^{2,4}

Neden olduğu hafif metabolik asidoz GİB düşüşüne kısmen katkıda bulursa da elektrolit dengesi kısa zamanda yeniden oluşur. İlaç metabolize olmadan böbrekten aktif olarak atılır.²

Metazolamidin serum yarı ömrü daha uzundur, büyük oranda metabolize olur, %25'i böbrekten atılır ve böbrek sorunu olanlar için uygundur ancak santral sinir sistemine (SSS) geçişi ve santral yan etkileri daha fazladır.²

Etokzolamid daha potent olması, diklorfenamid ise daha az metabolik asidoza neden olması ile diğerlerinden ayrılır.²

Topikal Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

Oral ajanlar arasında topikal kullanımda da etkin olduğu gösterilmiş tek ajan etokzolamiddir, ancak neden olduğu şiddetli bulbar iritasyon yüzünden kullanıma girememiştir.² 1990'ların başlarında MK-927 ve Sezolamid ile topikal tedavide olumlu sonuçlar alınmış⁵ ancak asıl başarı; 1994'te FDA onayı alan dorzolamid ve 1998'de FDA onayı alan brinzolamid ile yakalanmıştır.³

Dorzolamidin hem katyon hem anyon grubu vardır ve oküler emilimini arttırmak için asidik (5.6) pH ile formüle edilmiştir.³ Dorzolamidin (%2) GİB düşürücü etkisi 2. saatte tepe yapar. Tek başına GİB düşüşü 2. saatte ortalama %20, 8. saatte %15'tir. Günde 3 kere kullanımı önerilir.⁶ Beta-blokör timolol ile %22'ye kadar varan aditif etki görülür.⁷ Sabit kombinasyonun (2x1) etkinliği, timolol (2x1) ve dorzolamidin (3x1) ayrı kullanımı ile aynı bulunmuştur.⁸ Uzun süreli kullanımda timolol %22-23, dorzolamid %16-23, kombinasyon %27-33 düşüş sağlar.⁹ Dorzolamide, pilokarpin veya latanoprost eklendiğinde de %10'a yakın ek düşüş sağlanabilir.¹⁰

Brinzolamid yüksek oranda lipofildir. İlaç oküler yüzeyle temas süresini uzatan viskoz karbomer süspansiyonu içinde formüle edilmiştir.³ Primer açık açılı (PAAG), psödoeksfoliyatif veya pigmenter glokomlu hastalar ve oküler hipertansiyonlu (OHT) olgularda yapılan çalışmalarda brinzolamidin de (%1) günde 2 veya 3 kez kullanımda benzer oranlarda (%17-22) GİB düşüşü sağladığı ve timolol ile benzer aditif etki gösterdiği bildirilmiştir.^{11,12}

Her iki ilaç da aköz hümör yapımını gündüz %14-19, gece %8-16 oranında azaltmaktadır.¹³ Gerek timolol, gerekse latanoprost eklenmelerinde, günde 2 kez uygulama ile de GİB dalgalanmalarını azaltarak 24 saat etkinlik gösterdikleri ortaya konulmuştur.¹⁴⁻¹⁵ İki topikal KAİ'nin etkinlik açısından eşdeğer oldukları kabul edilebilir. Uzun süre kullanımda etkide azalma görülmez.^{2,3}

Oküler Perfüzyon

İntravenöz (İV) asetazolamidin retinal kan akımını arttırdığı lazer Doppler velosimetre ile gösterilmiş, bu etki dokuda CO₂ artışı, pH düşüşü ve vazodilatasyon ile ilişkilendirilmiştir.¹⁶ Dorzolamidin ise gözde oküler pulse amplitüdünü arttırdığı; oftalmik, santral retinal (SRA) ve kısa posteriyör siliyer arterlerde (KPSA) rezistif indeksleri düşürdüğü bildirilmiştir.^{17,18} Bu etkilerin GİB düşüşünden bağımsız olduğu, dokularda KA-IV inhibisyonu ile gelişen asidozun uzun dönemde koroidal kan akımında artışa yol açtığı ve bu etkinin KA-IV'e daha yüksek afinitesi olan dorzolamidde daha anlamlı olduğu öne sürülmüştür.¹⁹ Tarayıcı lazer Doppler flowmeter ile de dorzolamidin optik sinir başı ve nöroretinal rim kan akımında artma sağladığı rapor edilmiştir.²⁰ Glokom hastalarında ve OHT'de oküler perfüzyonda bozulma olduğu bilinmektedir.²¹ Meta-analiz sonuçları KAİ ile retinal dolaşım, SRA ve KPSA'da kan akım hızlarını arttırdığına işaret etse de,²² topikal tedavi ile sağlanan oküler kan akımı değişikliklerinin glokom progresyonunu etkilediğine dair henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır ve klinik açıdan anlamı belirsizdir.²³

Nöron Koruma

Glokom ya da apoptozis oluşturulan ratlarda yapılan az sayıdaki çalışmada dorzolamid ile retina gangliyon hücre kaybında GİB düşüşünden bağımsız olabilecek azalmalar sağlandığına ilişkin sonuçlar bildirilmiştir. Bu sonuçlar topikal KAİ'nin nöron koruyucu etkilerine işaret edebilir.^{24,25}

Görme Fonksiyonu

Glokom tedavisinde ana hedef görme fonksiyonlarının korunmasıdır. Konuyla ilgili ilk çalışmalardan biri Paterson'ın İV asetazolamid ile erken relatif skotomlarda düzelmeler bildirdiği 1970 tarihli yayındır.²⁶ Dorzolamid ile PAAG'li hastalarda kontrast duyarlılık artışı bildirilmiş,²⁷ 6-9 ay tedavi ile görme alanı defektlerinin derinliğinde %18 azalma,²⁸ bir diğer çalışmada ise 12 hafta tedavi ile ortalama duyarlılıkta (MD)1,6 dB düzelmeye rapor edilmiştir.²⁹

Görme alanı üzerindeki olumlu etkilerin özellikle dorzolamidin timolol ile kombinasyonunda daha anlamlı olduğu, bu etkinin timololün diğer kombinasyonları ile olandan daha belirgin olduğu öne sürülmüştür.³⁰ PAAG'de 4 yıllık dorzolamid-timolol kombine tedavisi ile hastaların %71'inde MD düzelmesi bildirilmiştir.³⁰ Kan akımındaki değişimle ilişkili olarak bu etkinin dorzolamid ile brinzolamidden daha anlamlı olduğu öne sürülmüştür.³¹ Literatürde KAİ ile görme alanında düzelmeye veya korunma sağlandığını bildiren yayınların yanında bu sonuçları desteklemeyen raporlar da bulunmaktadır. European Glaucoma Prevention Study ile 1000'in üzerinde OHT'li olguda dorzolamid ve plasebonun etkilerini karşılaştırılmış ve 5 yıllık tedavi ile görme alanı hasarı gelişimi açısından anlamlı farklılık gösterilememiştir.³² Vass ve ark.'nın 5000'e yakın hastayı içeren 26 yayını değerlendirdikleri 2007 tarihli bir veri analiz çalışmasında; monoterapi ile alfa-agonistleri, prostaglandin analogları ve KAİ'nin koruyucu etkisinin kanıtlanamadığı, beta-blokörlerin koruyucu etkisine dair ise zayıf kanıtlar bulunduğu bildirilmiştir.³³ Genel olarak kabul gören yaklaşım; tedavi ile sağlanan GİB düşüşü ne kadar fazla ve ortalama GİB ne kadar düşük seyretmekte ise, görme fonksiyonlarının korunması olasılığının da o kadar yüksek olduğu yönündedir.³⁴

Yan Etkiler

Sistemik Karbonik Anhidraz İnhibitörleri: Glokom hastalarının %50'sinin sistemik yan etkiler nedeni ile oral KAİ tedavisini uzun süre tolere edemeyecekleri tahmin edilmektedir.²

Bu etkilerin önemli kısmı asidoz ve karbondioksit retansiyonu ile ilişkili görünmektedir ve genel olarak doz ile bağlantılıdır.² Miyopiye kayma (silyer cisim ödemi ile), pareteziler (parmaklar, perioral), elektrolit bozuklukları, gastrointestinal yan etkiler (abdominal kramplar, bulantı, ishal, iştahsızlık, kilo kaybı), ürolitiazis, SSS yan etkileri (halsizlik, yorgunluk, depresyon, iritabilite), kan diskrazileri (trombositopeni, agranülositoz, aplastik anemi), dermatolojik yan etkiler (döküntüler, kaşıntı, Stevens-Johnson sendromu) en sık bildirilenler arasındadır.^{2,4}

Bilinen sülfonamid alerjisinde kullanım kontrendikedir. Addison hastalığı, kronik respiratuvar asidoz, böbrek yetmezliği, diyabetik ketoasidoz, ürolitiazis relatif kontrendikasyonlar arasındadır. Siroz hastalarında hepatik komaya yol açabilirler. Aspirin ile kombine kullanım sakıncalıdır. Diüretikler ve kortikosteroidlerle birlikte kullanıldıklarında ciddi hipokalemi gelişebilir. Bunun dışında, potasyum eksikliği de yok ise rutin olarak potasyum desteğine gerek yoktur. KAİ oral antidiyabetiklerin etkisini azaltır. Asidoz eritrositlerde oraklaşmayı artırdığından orak hücreli anemide KAİ kullanılmamalıdır.²

Kan diskrazilerinin oluşumu genel olarak idiyosinkratiktir. Bildirilen yüzün üzerinde olgunun üçte birinden fazlası ölümle sonuçlanmıştır. Kemik iliği depresyonu sıklıkla tedavinin ilk 6 ayında gelişir. Geri dönüşsüz olmadan saptanabilmesi için hastalar kanamalar, morluklar, sık tekrarlayan enfeksiyonlar açısından sorgulanmalı ve uyarılmalıdır.³⁵

Topikal Karbonik Anhidraz İnhibitörleri: Topikal KAİ'nin yan etkileri başlıca gözde ortaya çıkar. Dorzolamidin asidik pH'sından kaynaklanan damlatma sonrası batma hissi, brinzolamidin süspansiyon içinde sunulmasından kaynaklanan geçici görme bulanıklığı ön plana çıkmaktadır. Sülfonamid yapıya bağlı alerjik reaksiyonlarla, kapaklarda kontakt dermatit ve yüzeysel noktasal keratopatilerle sık karşılaşılır. Yine sülfonamid yapı ile ilişkili geçici miyopi, koroid dekolmanı ve hipotoni bildirilmiştir. Lokal yan etkiler nedeniyle ilacın kesilme oranı muhtemelen formülasyon ile ilişkili olarak dorzolamid ile brinzolamide göre biraz daha yüksektir.^{2,3}

Kornea endotelindeki KA'nın inhibisyonu ile sonuçlanan minimal kornea kalınlık artışının klinik olarak anlamlı olmadığı vurgulanmıştır. Ancak topikal KAİ'lerin endotel fonksiyonu açısından riskli olgularda kullanılmaması önerilir.³⁶

Gazlı içeceklerle metalik tat alınması sık görülen bir durumdur. Topikal dorzolamid eritrositlerdeki KA enzimini de baskılar ancak bu durumla ilişkili sorun bildirilmemiştir. Topikal KAİ küçük çocuklarda da güvenle kullanılabilir.^{2,3} Sistemik KAİ ile bildirilen ciddi yan etkilere rastlanmasa da akılda tutulmalarında yarar vardır; az sayıda, geri dönüşlü trombositopeni olgusu bildirilmiştir.³⁷

KAİ'lerin genel olarak gebelik ve laktasyonda kullanılmaması önerilir. Süte geçen KAİ yenidoğan eritrositlerinde etki göstererek asidoza neden olabilir.³

Klinik Kullanım

Oral KAİ'lerin sistemik yan etkileri nedeniyle günümüzde kronik kullanımda topikal KAİ tercih edilmektedir. Ancak topikal KAİ'ler de; nispeten daha sık rastlanan lokal yan etkiler, daha sık damlatma ve etkinliğin göreceli olarak daha düşük olması nedeniyle prostaglandin analoglarının (PGA) varlığında ikinci tercih ilaç durumunda kalmıştır. Genel olarak oral ve topikal KAİ'lerin eş zamanlı kullanımında aditif etki minimaldir ve bir arada kullanılmaları önerilmez.² Ancak pediyatrik hasta grubunda kısa süreli kullanımda aditif etki gösterebileceklerine dair veriler bulunmaktadır.³⁸

Topikal KAİ birçok glokom tipinde ek ilaç olarak kullanılabilir. Açık açılı, dar açılı, sekonder, infantil, juvenil glokomlarda diğer topikal ilaçlarla aditif etki gösterir.⁶⁻¹⁰ Dorzolamid ve brinzolamidin timolol ile sabit kombinasyonları PGA ile eşdeğerde etkili bir tedavi seçeneğidir ve ilk tercih olarak kullanılabilir.³⁹ Çeşitli nedenlerle diğer ilaçların kullanılmadığı durumlarda topikal KAİ'ler monoterapi olarak da etkilidir.³

Akut açı kapanması glokomunun acil tedavisinde asetazolamid İV veya intramüsküler olarak 4-6 saatte bir uygulanan 250-500 mg dozlarda GİB düşürülmesine yardımcı olabilir.

SRA tıkanıklığının acil tedavisinde de vasküler tıkanmanın açılması umuduyla denenen tedavi yaklaşımları arasındadır. Oral asetazolamid sıklıkla göz içi cerrahilerden önce düşük GİB sağlamak amacıyla da kullanılmaktadır.²⁻⁴

Asetazolamid retina ve retina pigment epiteli arasındaki adezyonu arttırması nedeniyle kronik maküla ödeminin tedavisinde kullanılmıştır. Yanıt alma olasılığı en fazla olan grup, kalıtsal dış retina hastalıkları ve üveitle ilişkili kistoid maküla ödemedir (KMÖ). Günde 500 mg oral asetazolamid ile anjiyografide izlenen maküla ödeminde gerileme ve görmede artış bildirilmiştir.⁴⁰ Retinitis pigmentosa (RP) olgularında KMÖ tedavisinde uzun süreli topikal dorzolamid (2x1) kullanımının da oral asetazolamid gibi olumlu etkisi bulunduğu gösterilmiştir.⁴¹ Otozomal resesif tip RP'de topikal tedavi ile başarı olasılığı diğer tiplere göre daha fazladır. Primer retinal vasküler bozukluklarla ilişkili maküla ödeminde ise etkili değildir.²

HİPEROZMOTİK AJANLAR

Hiperozmotik ajanlar (HOA) akut glokomun (akut açığı kapanması, travmatik glokomlar gibi) acil ve kısa süreli tedavisinde başvurulan ilaçlardır.⁴² Ayrıca göz içi cerrahilerin öncesinde GİB düşürülmesinde, kornea ödeminde, göz dışında ise serebral ödem gibi akut durumlarda kullanılırlar.⁴³

HOA'ların GİB düşürmede kullanılması ile ilgili ilk raporlar 1904'de oral hipertonic solüsyonlar ile Cantonnet'e 44 ve 1914'de İV konsantre salin ile Hertel'e 45 aittir. Ancak bu ilaçların klinik kullanıma girmeleri 20. yüzyılın son yarısında gerçekleşmiştir. Javid 1956'da İV üre,⁴⁶ Weiss 1962'de İV mannitol,⁴⁷ Virno 1966'da oral gliserol 48 ve Becker 1967'de oral izosorbid 49 ile ilgili ilk sonuçları yayınlamışlardır.

Ozmotik Gradyenti

Farklı yoğunlukta moleküller içeren iki çözelti yarı-geçirgen bir zar ile ayrıldığında denge oluşana dek yoğunluğun fazla olduğu tarafa doğru çözelti sıvısı geçişi olur.⁵⁰ Sistemik HOA ile GİB'deki düşüşün etki mekanizması; serum ozmolalitesinde 20-30 mOsm/L hızlı bir artışla oluşan kan-oküler ozmotik gradyenti ile retinal ve üveal damarlar yoluyla gözden su çekilmesidir. Vitreusta dehidrasyon ile vitreus hacminde azalma olur.

Vitreus ağırlığı %3-4 oranında azalır. İnsanda ortalama 3,9 ml olan vitreus hacminde, HOA ile sağlanan 0,12-0,16 ml azalma, arka kamara hacminin 2 katı, ön kamara hacminin ise yarısına karşılık gelir. Büzülen vitreus geriye doğru çekilir, iris-lens düzlemi geriye kayar, ön kamara genişler.

Ozmotik gradyenti etkileyenler;

- i. İlacın uygulama dozu ve hızı,
- ii. İlacın sistemik dolaşımdan temizlenme hızı,
- iii. İlacın vücut sıvılarındaki dağılımı, ve
- iv. İlacın göze giriş hızı ve oranıdır.⁴³

Ekstraselüler kompartmanlarda kalan ilaçlar (mannitol) tüm vücut sıvılarına dağılanlara göre (üre) daha fazla etki gösterirler. Göze girişi düşük olan ilaçlar (gliserol), yüksek olanlara göre (izosorbid) daha etkili gradyent oluştururlar. İV uygulanan ilaçlar gastrointestinal sistemi by-pass ederek daha hızlı ve biraz daha yüksek etki gösterirler. Hastanın sıvı alımı hiperozmolaliteyi azaltacağından, kısıtlanmalıdır.^{42,43,50}

Ozmotik gradyenti geri döndürenler; ilacın inflamasyon gibi nedenlerle göze girişi ve diürez nedeniyle serum ozmolalitesindeki düşmedir. Bu durumda GİB'de rebound yükselme olabilir.⁵⁰

HOA'ların diğer olası etki mekanizmaları arasında hipotalamustaki ozmoreseptörlerin etkilenmesi ile aköz yapımındaki azalmadan bahsedilmektedir. Buna işaret edenler; ilaçların plazma ozmolalitesini değiştirmeyen düşük dozlarda da GİB düşüşüne neden olmaları ve GİB'de ozmolalitedeki artma ile orantısız düzeyde bir düşme gerçekleşmesidir.⁴²

Tüm etkenlerin birbirini dengelemesiyle HOA'ların çoğu 1-2 g/kg doz aralığında oküler hipotansif etki gösterirler. Glokomlu gözlerde GİB düşüşü daha fazladır.⁴³

Oral Ajanlar

Etkileri İV ajanlara göre biraz daha düşük ve yavaş olarak kabul edilir. Bununla birlikte daha az kardiyovasküler yükü yol açarlar. Bulantı ve kusma kullanımı sınırlayabilir.^{42,43}

Gliserol: Konsantrasyonu %50-75 olan solüsyon şeklinde uygulanır. Tadı ağırdır; bulantı, kusma yapabilir; buzlu su veya meyve suyu ile alınması önerilir. Diğer ilaçlara göre daha az diürez yapar. Karaciğerde metabolize olarak glukozaya dönüşür. Bu yüzden kalori yükü getirir ve diyabetiklerde dehidrasyonla birlikte hiperglisemi ve ketoasidoz riski oluşturur.^{42,43,50}

İzosorbid: Sorbitolden elde edilen bir alkoldür, %45 solüsyon olarak kullanılır. Metabolize olmadan böbrekten atılır. Diyabetikler için daha uygundur. Diyare yapabilir.^{42,43,50}

Etil Alkol: Yüzde 40-50 solüsyonu, 2-3 ml/kg dozda etkilidir. Dezavantajları akut alkol toksisitesi, bulantı, kusma, SSS etkileridir. Antidiüretik hormon inhibisyonu ile hızlı diürez yapar. Karaciğerde metabolize olur, kalori oluşturur, diyabetiklerde dikkat edilmelidir. Diğer seçeneklerin uygulanmadığı acil durumlarda başvurulabilir.^{42,43,50}

İntravenöz Ajanlar

Gastrointestinal sistemden absorpsiyon by-pass edildiğinden daha hızlı ve güçlü etki beklenebilir. İV ajanlar bulantı, kusması olan hastalarda avantaj sağlarlar. Dakikada 3-5 ml, 45-60 dakikada uygulanmalıdır.⁴²

Mannitol: Yüzde 10-20 solüsyon kullanılabilir. Uygulama öncesinde solüsyonda kristaller varsa ısıtılarak eritilmeli, İV yolda filtre kullanılmalıdır. Metabolize olmadan idrarla atılır. Molekül büyüklüğü nedeni ile göze girişi çok zayıf olduğundan inflamasyon varlığında da etkilidir. GİB düştüğü anda infüzyon sonlandırılabilir. Hücresel dehidrasyona neden olduğundan özellikle

yaşlı hastalarda SSS'de demans benzeri etkiler ortaya çıkabilir. Böbrek yetmezliği olanlarda sıvı retansiyonu gelişebilir. Artan kan hacmi ve sıvı yükü kardiyak sorunları olanlarda konjestif kalp yetmezliğine neden olabilir.^{42,43,50}

Üre: Yüzde 30 solüsyon kullanılır. Vücut sıcaklığında verilmelidir. Tüm vücut sıvılarına dağıldığı ve göze iyi penetre olduğundan daha az etkilidir ve GİB'de rebound yükselme riski vardır; vitreus ozmolalitesi daha yüksek hale gelirse GİB yükselir. Metabolize olmadan idrardan atılır. Kan üre nitrojeni (BUN) düzeylerinde geçici yükselmeye neden olur. İV uygulama sırasında damar dışına sızarsa tromboflebit ve deri nekrozu yapabilir.^{42,43,50}

Oral ve İV HOA'ların genel özellikleri, dağılımları ve etki süreleri tablo 1. ve 2.'de sunulmuştur.

Yan Etkiler

Yukarıda bahsedilen tüm özelliklerle ilişkili olarak HOA'ların kullanımı ile hafiften şiddetliye kadar değişen yan etkiler ortaya çıkabilir.^{42,50} En sık görülen serebral dehidrasyon ile ilişkili baş ağrısıdır.⁴³ Yine SSS'de hücresel dehidrasyon sonucu de-zoryantasyon, ajitasyon, vertigo görülebilir. Serebral kortekste büzülme sonucu sagittal sinüs ve beyin yüzeyi arasındaki venöz yapılarla yırtılmalarla subdural hemoraji gelişebilir.⁴²

Oral ajanlarla bulantı, kusma olabilir. Diürez ve idrara sıkışma nedeniyle özellikle yaşlı erkek hastalarda idrar sondası gerekebilir.⁵⁰

Tablo 1: Hiperozmotik ajanların doz ve dağılım özellikleri.^{42,43,50}

	Uygulama	Doz (g/kg)	Dağılım	Göze giriş
Gliserol	Oral	1-1.5	Ekstraselüler	Zayıf
İzosorbid	Oral	1-1.5	Tüm vücut	İyi
Mannitol	İV	1-2 (2-7 ml/kg)	Ekstraselüler	Çok zayıf
Üre	İV	1-2 (2-7 ml/kg)	Tüm vücut	İyi

Tablo 2: Hiperozmotik ajanların etki süreleri.^{42,43,50}

	Başlangıç	Maksimum Etki	Süre
Gliserol	10-30 dk.	45 dk-2 sa	4-5 sa
İzosorbid	10-30 dk.	45 dk-2 sa	4-5 sa
Mannitol	10-30 dk.	30-60 dk	6 sa
Üre	15-30 dk.	60 dk	4-6 sa

Kalp ve böbrek durumları sınırda olan hastalarda dolaşımda artan yük ile göğüs ağrısı, akciğer ödemi, konjestif kalp yetmezliği gelişebilir. Elektrolit dengesine dikkat edilmelidir. Sıvı retansiyonu sonucu hiponatremi ile ilişkili letarji ve koma görülmüştür. Mannitol düşük dozda hipokalemi yüksek dozda hayati tehlikeye neden olabilen hiperkalemiye yol açabilir.

Böbrek yetmezliğinde, mannitol 150-200 ml üzerinde verilmemelidir. Uzamış hiperozmotik durum serebrospinal sıvı asidozuna ve nörolojik bozukluklara neden olabilir. Normal bireylerde de akut böbrek yetmezliğine neden olabildiği bildirilmiştir. Tedavide hemodiyaliz gerekebilir. Alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir.^{42,43,50}

Klinik Kullanım

HOA'lar, akut açı kapanması glokomunun tedavisinde çözüme götüren tedavi seçeneğidir.

GİB'de sağlanan belirgin düşme ile iris sfinkterindeki iskemiye bağlı cevapsızlık düzelir, pilokarpin ile miyozis sağlanarak açı rahatlatılıp, aköz drenajı sağlanabilir. Ayrıca iris-lens diyaframındaki geri çekilme ile ön kamara ve açı genişletilir. Oral gliserol kullanılabilir, hastanın bulantısı nedeniyle %20 mannitol genellikle daha uygun bir seçenektir.^{42,43}

Sekonder glokomlarda izlenen akut GİB yükselmelerinde HOA'lara başvurulabilir. Erken dönemde yüksek GİB ile seyreden travmatik hifemada HOA ile sağlanan GİB düşüşü ile cerrahi girişime gerek kalmayabilir. Özellikle travma sonrası KAİ verilemeyen orak hücreli anemili hastalarda glokomun kontrolü için yararlıdır. Lazer iridotomi veya trabeküloplastisi sonrasında aşırı GİB yükselmesi durumunda başvurulabilir. Şiddetli inflamasyon nedeniyle gelişen GİB yüksekliğinde, inflamasyon tedavi edilirken göze girişi daha zayıf olan gliserol veya mannitol gibi HOA'lar ile de GİB kontrol altına alınabilir.⁴²

Siliyer blok glokomunda (malign glokom) doğru zamanda midriyatiklerle kombine uygulanan hiperozmotik tedavi ile vakaların %50'sinin tedavi edilebileceği bildirilmektedir. Aköz hümörün pupil alanından ön kamaraya geçişinin sağlanmasıyla tablo geri döner.⁴²

Göz içi girişimden önce HOA'lar ile GİB'in düşürülmesi katarakt, glokom ve kornea nakil ameliyatlarında komplikasyonlardan korunmada yardımcı olur.⁵⁰

Hiperozmotik ilaçların topikal olarak kullanımı kornea ödeminin azaltılması istenen durumlarda yardımcı olabilmektedir. Ön segment muayenesi ve gonyotomi gibi tedavi yaklaşımları öncesinde topikal anestezi sonrası uygulanan %100 gliserin kornea ödeminde kısa süreli açılma sağlar. Katarakt cerrahisi sonrasında gelişen ödemin daha hızlı geri döndürülmesi amacıyla topikal %20 mannitol veya %5 sodyum klorürden (NaCl) yararlanılabilir. NaCl özellikle merhem formunda kornea kalınlığını %25 azaltabilmektedir.^{42,50,51}

Son olarak; SRA tıkanıklarının akut tedavisinde denenen; göz masajı, parasentez, KAİ, topikal ilaçlar, streptokinaz uygulamaları gibi yaklaşımlar arasında HOA'ların da adı geçmektedir.⁴²

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Becker B. Decrease in intraocular pressure in man by a carbonic anhydrase inhibitor, diamox; a preliminary report. Am J Ophthalmol 1954;37:13-5.
2. Holló G. Carbonic anhydrase inhibitors. In: Shaarawy TM, Sherwood MB, Hitchings RA, Crowston JG editors, Glaucoma (Second ed.), Elsevier Ltd. 2015;559-65.
3. Stamper RL, Lieberman MF, Drake MV. Carbonic anhydrase inhibitors. In: Becker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas (Eighth ed.). Elsevier Inc. 2009;407-19.
4. Lippa EA. Carbonic anhydrase inhibitors. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T editors, The Glaucomas, Glaucoma Therapy (Second ed.). Mosby 1996;1463-81.
5. Bron A, Lippa EA, Gunning F, et al. Multiple-dose efficacy comparison of the two topical carbonic anhydrase inhibitors sezolamide and MK-927. Arch Ophthalmol 1991;109:50-3.
6. Strohmaier K, Snyder E, DuBiner H, et al. The efficacy and safety of the dorzolamide-timolol combination versus the concomitant administration of its components. Dorzolamide-Timolol Study Group. Ophthalmology 1998;105:1936-44.
7. Hutzelmann J, Owens S, Shedden A, et al. Comparison of the safety and efficacy of the fixed combination of dorzolamide/timolol and the concomitant administration of dorzolamide and timolol: a clinical equivalence study. International Clinical Equivalence Study Group. Br J Ophthalmol 1998;82:1249-53.

8. Francis BA, Du LT, Berke S, et al; Cosopt Study Group. Comparing the fixed combination dorzolamide-timolol (Cosopt) to concomitant administration of 2% dorzolamide (Trusopt) and 0.5% timolol - a randomized controlled trial and a replacement study. *J Clin Pharm Ther* 2004;29:375-80.
9. Boyle JE, Ghosh K, Gieser DK, et al. A randomized trial comparing the dorzolamide-timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. Dorzolamide-Timolol Study Group. *Ophthalmology* 1998;105:1945-51.
10. Vanlandingham BD, Brubaker RF. Combined effect of dorzolamide and latanoprost on the rate of aqueous humor flow. *Am J Ophthalmol* 1998;126:191-6.
11. Sall K. The efficacy and safety of brinzolamide 1% ophthalmic suspension (Azopt) as a primary therapy in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Brinzolamide Primary Therapy Study Group. *Surv Ophthalmol* 2000;44 Suppl 2:155-62.
12. Michaud JE, Friren B; International Brinzolamide Adjunctive Study Group. Comparison of topical brinzolamide 1% and dorzolamide 2% eye drops given twice daily in addition to timolol 0.5% in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2001;132:235-43.
13. Ingram CJ, Brubaker RF. Effect of brinzolamide and dorzolamide on aqueous humor flow in human eyes. *Am J Ophthalmol* 1999;128:292-6.
14. Konstas AG, Quaranta L, Yan DB, et al. Twenty-four hour efficacy with the dorzolamide/timolol-fixed combination compared with the brimonidine/timolol-fixed combination in primary open-angle glaucoma. *Eye* 2012;26:80-7.
15. Nakamura Y, Ishikawa S, Nakamura Y, et al. 24-hour intraocular pressure in glaucoma patients randomized to receive dorzolamide or brinzolamide in combination with latanoprost. *Clin Ophthalmol* 2009;3:395-400.
16. Rassam SM, Patel V, Kohner EM. The effect of acetazolamide on the retinal circulation. *Eye* 1993;7:697-702.
17. Schmidt KG, von Rückmann A, Pillunat LE. Topical carbonic anhydrase inhibition increases ocular pulse amplitude in high tension primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1998;82:758-62.
18. Martínez A, Gonzalez F, Capeans C, et al. Dorzolamide effect on ocular blood flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1270-5.
19. Martínez A, Sánchez-Salorio M. A comparison of the long-term effects of dorzolamide 2% and brinzolamide 1%, each added to timolol 0.5%, on retrobulbar hemodynamics and intraocular pressure in open-angle glaucoma patients. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25:239-48.
20. Pillunat LE, Böhm AG, Köller AU, et al. Effect of topical dorzolamide on optic nerve head blood flow. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237:495-500.
21. Fuchsjäger-Mayrl G, Wally B, Georgopoulos M, et al. Ocular blood flow and systemic blood pressure in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:834-9.
22. Siesky B, Harris A, Brizendine E, et al. Literature review and meta-analysis of topical carbonic anhydrase inhibitors and ocular blood flow. *Surv Ophthalmol* 2009;54:33-46.
23. Harris A, Siesky B, Shoshani Y, et al. Predictors for visual field progression. *Acta Ophthalmol* 2010;88:504-5.
24. Kniep EM, Roehlecke C, Ozkucur N, et al. Inhibition of apoptosis and reduction of intracellular pH decrease in retinal neural cell cultures by a blocker of carbonic anhydrase. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1185-92.
25. Park HY, Lee NY, Kim JH, et al. Intraocular pressure lowering, change of antiapoptotic molecule expression, and neuroretinal changes by dorzolamide 2%/timolol 0.5% combination in a chronic ocular hypertension rat model. *J Ocul Pharmacol Ther* 2008;24:563-71.
26. Paterson G. Effect of intravenous acetazolamide on relative arcuate scotomas and visual field in glaucoma simplex. *Proc R Soc Med* 1970;63:865-9.
27. Arend O, Harris A, Wolter P, et al. Evaluation of retinal haemodynamics and retinal function after application of dorzolamide, timolol and latanoprost in newly diagnosed open-angle glaucoma patients. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:474-9.
28. Bernd AS, Pillunat LE, Böhm AG, et al. [Ocular hemodynamics and visual field in glaucoma treated with dorzolamide]. *Ophthalmologie* 2001;98:451-5.
29. Remky A, Weber A, Arend O, et al. Topical dorzolamide increases peripheral visual function in age-related maculopathy: pilot study findings with short-wavelength automated perimetry. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83:154-60.
30. Pajic B, Pajic-Eggspuehler B, Häfliger IO. Comparison of the effects of dorzolamide/timolol and latanoprost/timolol fixed combinations upon intraocular pressure and progression of visual field damage in primary open-angle glaucoma. *Curr Med Res Opin* 2010;26:2213-9.
31. Martínez A, Sanchez-Salorio M. Predictors for visual field progression and the effects of treatment with dorzolamide 2% or brinzolamide 1% each added to timolol 0.5% in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2010;88:541-52.
32. Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N, Cunha-Vaz J, Torri V, Adamsons I; European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group. Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 2005;112:366-75.

33. Vass C, Hirn C, Sycha T, et al. Medical interventions for primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;17:CD003167.
34. Miglior S, Torri V, Zeyen T, et al. EGPS Group. Intercurrent factors associated with the development of open-angle glaucoma in the European glaucoma prevention study. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:266-75.
35. Fraunfelder FT, Meyer SM, Bagby GC Jr, et al. Hematologic reactions to carbonic anhydrase inhibitors. *Am J Ophthalmol* 1985;100:79-81.
36. Konowal A, Morrison JC, Brown SV, et al. Irreversible corneal decompensation in patients treated with topical dorzolamide. *Am J Ophthalmol* 1999;127:403-6.
37. Martin XD, Danese M. Dorzolamide-induced immune thrombocytopenia: a case report and literature review. *J Glaucoma* 2001;10:133-5.
38. Sabri K, Levin AV. The additive effect of topical dorzolamide and systemic acetazolamide in pediatric glaucoma. *J AAPOS* 2006;10:464-8.
39. Konstas AG, Papapanos P, Tersis I, et al. Twenty-four-hour diurnal curve comparison of commercially available latanoprost 0.005% versus the timolol and dorzolamide fixed combination. *Ophthalmology* 2003;110:1357-60.
40. Fishman GA, Gilbert LD, Fiscella RG, et al. Acetazolamide for treatment of chronic macular edema in retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1445-52.
41. Grover S, Fishman GA, Fiscella RG, et al. Efficacy of dorzolamide hydrochloride in the management of chronic cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Retina* 1997;17:222-31.
42. Stamper RL, Lieberman MF, Drake MV. Hyperosmotic agents. In: Becker-Shaffer's *Diagnosis and Therapy of the Glaucomas* (Eighth ed.). Elsevier Inc. 2009;431-5.
43. Feitl ME, Krupin T. Hyperosmotic Agents. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T editors, *The Glaucomas, Glaucoma Therapy* (Second ed.). Mosby 1996;1483-8.
44. Cantonnet A. Essai de traitement du glaucome par les substances osmotiques. *Arch Ophtalmol (Paris)* 1904;24:1-25.
45. Hertel E. Experimentelle Untersuchungen über die Abhängigkeit des Augendrucks von der Blutbeschaffenheit. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1914; 88:197-229.
46. Javid M. Urea; new use of an old agent; reduction of intracranial and intraocular pressure. *Surg Clin North Am*. 1958;38:907-28.
47. Weiss DI, Shaffer RN, Wise BL. Mannitol infusion to reduce intraocular pressure. *Arch Ophthalmol* 1962;68:341-7.
48. Virno M, Bucci MG, Pecori-Giraldi J, et al. Intravenous glycerol-vitamin C (sodium salt) as osmotic agents to reduce intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 1966;62:824-33.
49. Becker B, Kolker AE, Krupin T. Isosorbide. An oral hyperosmotic agent. *Arch Ophthalmol* 1967;78:147-50.
50. Danias J, Serle JB, Gaglusio DJ. Hyperosmotic Agents. In: *Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology, Foundation 3*. Available from: URL: <http://80.36.73.149/almacen/medicina/oftalmologia/enciclopedias/duane/pages/v9/v9c028.html>
51. Luxenberg MN, Green K. Reduction of corneal edema with topical hypertonic agents. *Am J Ophthalmol* 1971;71:847-53.