

Maksimal Medikal Tedavili Glokom Olgularında %2'lik Dorzolamid Kullanımının Uzun Dönem Sonuçları

THE LONG TERM RESULTS OF DORZOLAMID 2% ON GLAUCOMA PATIENTS WITH MAXIMUM-TOLERATED MEDICAL THERAPY

Atilla BAYER*, Tuğrul AKIN**, Mehmet SÖYLER***, Fatih Mehmet MUTLU****, Ahmet Hamdi BİLGE*****

* Yrd.Doç.Dr., GATA Göz Hastalıkları AD,
** Op.Dr., GATA Göz Hastalıkları AD, ANKARA
*** Op.Dr., İzmir Hava Hastanesi, İZMİR
**** Doç.Dr., GATA Göz Hastalıkları AD,
***** Prof.Dr., GATA Göz Hastalıkları, AD, ANKARA

Özet

Amaç: Maksimal tolere edilebilir medikal tedaviye rağmen göziçi basıncının (GİB) kontrol altına alınmadığı glokom olgularında topikal %2.0'lik dorzolamid hidroklorid tedavisinin sonuçlarını ve yan etkilerini tespit etmek.

Gereç ve Yöntem: Yirmibir hastanın 30 gözü GİB, palpebral mesafe, iris rengi, görme keskinliği, görme alanı, pupil çapı ve yan etkiler yönünden 18 ay boyunca takip edildi.

Bulgular: Primer tedavi kesildiğinde ortalama GİB 27.93 ± 5.0 mmHg iken, 18. ayın sonunda 19.1 ± 1.0 mmHg idi. Yirmibeş (%84) olguda GİB düşürmek amacıyla ikinci bir ilaç kullanımı gerekti. Yeterli GİB azalması sağlanamayan 7 olguda (%23) operasyon uygulandı. Ameliyattan koruyuculuk oranı 18. ayın sonunda %77'dir. Pupilla çapı ölçümlerinde ve iris rengi değişiminde tedavi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırmasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.698$; $p=0.912$).

Sonuç: Topikal %2'lik dorzolamid hidroklorid kullanımı anti-glokomatöz medikal tedavi şansının devamında iyi bir seçenek olarak görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Glokom, Dorzolamid,
Maksimal medikal tedavi

T Klin Oftalmoloji 2000, 9:245-249

Summary

Purpose: The purpose of this study was to evaluate the results and side effects of the use of topical 2% dorzolamide hydrochloride in patients who have uncontrolled intraocular pressure in despite of maximal tolerated medical therapy of glaucoma.

Material and Method: Intraocular pressure, pupil diameter, interpalpebral distance, iris color, visual acuity and field, and side effects of this drug were evaluated in 30 eyes of 21 patients during 18 months.

Results: Mean intraocular pressure was 19.1 ± 1.0 mmHg at the end of 18 months while it was 27.93 ± 5.0 mmHg after cessation of primer therapy. A second additional drug was needed to lower the intraocular pressure in 25 (84%) patients. Surgical intervention was applied in 7 patients (23%) without effective intraocular pressure reduction. The protective ratio from surgery is 77%. There is no statistically significant difference in terms of pupil diameter and iris color before and after treatment ($p=0.698$; $p=0.912$).

Conclusion: As a result; the use of 2% topical dorsolamide hydrochloride seems to be a good choice for the chance of medical antiglaucomatous therapy.

Key Words: Glaucoma, dorsolamide,
Maximal medical therapy

T Klin J Ophthalmol 2000, 9:245-249

Oral karbonik anhidraz inhibitörleri (KAİ) siliyer epitelden arka kamaraya bikarbonat sekresyonunu engelleyerek göz içi basıncını azaltırlar (1-3).

Geliş Tarihi: 19.01.2000

Yazışma Adresi: Dr.Atilla BAYER
GATA Göz Hastalıkları AD, ANKARA

T Klin J Ophthalmol 2000, 9

Sistemik kullanım ile birlikte yan etki oranının fazlalığı (3,4) topikal olarak kullanılabilir karbonik anhidraz inhibitörlerinin üretimine hız verilmesine sebep olmuştur. Son 10 yıl içerisinde belirgin olarak thieno (2,3-6)-thiopyran-2-sulfonamid türevleri olan MK-927, MK-417 ve MK-507 üzerinde durulmuştur. MK-407, sezolamid hidroklorid, MK-927'nin rasemik karışımının bir s-enantiomeridir. Dorzolamid hidroklorid olan

MK-507, bunların en aktifi ve insanlarda bulunan karbonhidraz izoenzim II'ye en spesifik olanıdır (5-8).

Çalışmamızın amacı, maksimal tolere edilebilir medikal tedaviye rağmen GİB'nin kontrol altına alınmadığı olgularda %2'lik dorzolamid hidroklorid ile değişik ilaç tedavisi seçenekleri oluşturmak ve dorzolamid kullanımının sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, Ocak-1996 ile Temmuz-1997 tarihleri arasında GATA Göz Hastalıkları Kliniği Glokom Birimi bünyesinde toplam 21 hastanın 30 gözünde gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın başlangıcında tüm hastalara ilaçların olası yan etkileri anlatılarak onayları alınmıştır.

Çalışma kapsamına alma kriterleri:

1. GİB \geq 21 mmHg olması
2. Maksimal tolere edilebilir glokom tedavisi (en az iki ilaç) alıyor olması.
3. Yapılan sistemik araştırmalar ve dahiliye konsültasyonu neticesinde KAİ kullanımına karşı kontrendikasyon bulunmaması.
4. Eğer tek göz için çalışma kapsamına alınacaksa diğer gözüne başka bir ilaç kullanmaması.

Tüm olgulara detaylı bir oftalmolojik muayene yapıldı ve glokom dışında ikinci bir oküler veya sistemik patolojinin olmamasına dikkat edildi. Çalışmaya başlanırken tüm olguların görme keskinlikleri, iris renkleri, pupilla çapları, ön kamara açısı ve optik disk değerlendirilmeleri, bilgisayarlı görme alanı ölçümleri yapıldı.

Olgularımızın tümü; Glokom Birimince kontrol altında olan ve çalışmaya dahil edilmeden önce en az 3 yıl (3-7 yıl) süre ile lokal veya sistemik anti-glokomatöz ilaç kullanmış hastalardı. Beta-blokerler için 15 günlük ve pilokarpin için ise 3 günlük bir temizlenme süresi uygulandı. Bu süre içerisinde olguların günlük izlenimleri yapıldı ve GİB 25 mmHg'nın üzerine çıkanlarda oral asetazolamid kullanıldı. 15. günün sabahı asetazolamid kesilerek 16. günün sabahındaki GİB temel değer olarak alındı. Olguların tümünde %2'lik dorzolamid hidroklorid (Trusopt-MSD) damlası, 8 saat arayla günde 3 kez olarak şekilde birer damla olarak kullanıldı.

GİB ölçümleri; 1, 2, 24. saatler, 7 ve 15.gün ve daha sonra 3'er aylık aralıklarla toplam 18 ay boyunca aynı hekim tarafından applanasyon tonometresi ile ilk günden sonra sabah 8 ile 10 saatleri arasında yapıldı. 1.gün, 1.ay, 6.ay, 12.ay ve 18. aylarda GİB ölçümleri yanında diğer ölçümler de yapıldı. Her kontrol muayenesinde olgulardaki oküler ve sistemik yan etkiler kaydedildi.

18 aylık süre içerisinde; monoterapinin yeterli GİB düşüşü sağlamadığı olgularda ikinci, gerekirse üçüncü

oküler hipotansif ilaç kullanıldı. İkinci ilaç olarak pilokarpin hidroklorür (%2.0 Pilomin, Abdi İbrahim İlaç San.), üçüncü ilaç olarak betaksolol hidroklorür (Betoptic-Alcon) kullanıldı.

İstatistiksel karşılaştırmalarda Wilcoxon testi kullanıldı.

Bulgular

Hastaların 8'i erkek ve 13'ü kadın olup, 9'unun her iki gözüne ve 12'sinin tek gözüne (toplam 30 göz) uygulama yapıldı ve tüm olgularda ortalama izleme süresi 18 aydı. Hastaların özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Çalışmanın başlangıcında olgularda iki şekilde GİB ölçümü yapıldı. İlk olarak maksimal tedavi altındayken ve daha sonra bu tedavi kesilip elde edilen ve çalışma için bazal GİB değeri olarak alınan ölçümler yapıldı.

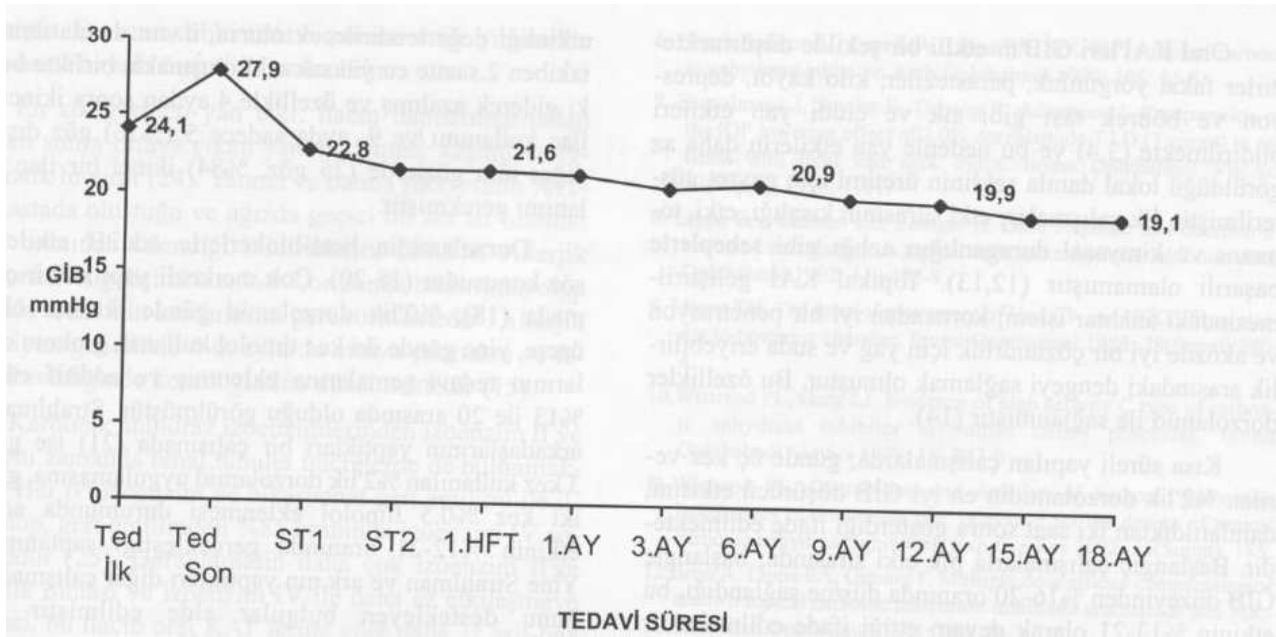
Dorzolamid kullanan olgulardaki GİB değişiklikleri Şekil 1'de görülmektedir. Sadece 5 olguda (%16) tek başına dorzolamid ile 18 ay sonunda yeterli bir GİB seviyesi sağlanabildi. Tablo 2'de monoterapi ile başarılı olunan ve olunamayan olguların tanılarına göre dağılımı izlenilmektedir. Olguların 25'inde (%80) monoterapi ile başarılı olunamadı. Politerapide; 1. seçenek pilokarpin ve 2.seçenek betaksolol oldu.

Tedavi kesildiğinde GİB (bazal) 27.93 ± 5.0 mmHg iken, 18. ayın sonunda 19.1 ± 1.0 mmHg oldu. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.020$). Sadece dorzolamid kullanımı ile 2. saatteki GİB azalması, bazal

Tablo 1. Antiglokomatöz ilaç kullanan hastaların özellikleri

Parametre	Hastalar
Sayı	21 hasta (30 göz)
Cinsiyet	
Erkek	8
Kadın	13
Yaş*	47.08 \pm 6.3
İris rengi (göz sayısı)	
Kahverengi	20
Yeşil/ela	6
Mavi/gri	4
Görme Keskinliği	0.90 (Snellen)
Tanı (göz sayısı)	
PAAG	22
EKSG	6
KAKG	2
Tedavi öncesi GİB* (mmHg)	24,066 \pm 5,4
Bazal GİB* (mmHg)	27,933 \pm 5,0

(PAAG, Primer Açık Açılı Glokom; EKSG, Eksfoliyatif Glokom; KAKG, Kronik Açık Kapanması Glokomu; * ortalama \pm standart hata)



Şekil 1. Dorzolamid kullanan hastaların ortalama GİB değerleri.

GİB değerine göre %15-33 arasında gerçekleşti. 24. saatte bu değer %12-32 idi. Dördüncü ayda bu oran %10-26 ve 9.ayda ise %9-18 olarak gerçekleşti.

Yedi olguda (%23) yeterli GİB azalması sağlanmadığı için cerrahi girişim uygulandı. Dorzolamid kullanımı ile cerrahi girişimden koruyuculuk oranı 18. ayın sonunda %77 olarak gerçekleşti. Tablo 3'de dorzolamid kullanımı ile elde edilen sonuçlar irdelenmektedir.

Olgularda pupilla çapı ölçümleri açısından tedavi öncesi ve 18. ay değerlerinin karşılaştırmasında anlamlı bir fark tespit edilemedi ($p=0.698$). Ayrıca, kapak aralığı mesafesi ölçümleri arasında da anlamlı bir fark yoktu ($p=0.912$). Bir olguda görme keskinliği azaldı ve bu azalma katarakt gelişimine bağlıydı. Sadece 1 (%3) gözde allerjik konjonktivit nedeniyle tedavi bırakılmak zorunda kalındı. Olgulardan 7'sinde ağızda acı bir tat hissi oluştu (%33) ancak 1. aydan sonra olgular bu hisse alıştıklarını ifade ettiler.

Tartışma

Başlangıçta diüretik olarak kullanılan oral KAI'nin GİB'nı da azalttığı ilk kez 1954 yılında Becker tarafından bildirilmiştir (1). Göz dokularında üç tip karbonik anhidraz izoenziminin varlığı tespit edilmiştir. İzoenzim-I, kornea endoteli ve lenste; izoenzim-II, kornea endoteli, lens, müller hücresi, retina pigment epiteli, siliyer cisim ve bazı parafoveal konlarda bulunmaktadır. İzoenzim-IV ise siliyer cisim epitelinde, korioepitel-

Tablo 2. Dorzolamid kullanılan gözlerin ikincil ilaç kullanımına göre dağılımı

	PAAG*	EKSG*	KAKG*
Dorzolamid	5	-	-
Dorzolamid+Pilocarsol + Betaxalol	17	6	2

*(PAAG: Primer Açık Açılı Glokom, EKSG:Ekstfoliyatif Glokom, KAKG:Kronik Açık kapanması Glokomu)

Tablo 3. Dorzolamid kullanımı ile elde edilen değerler

Değerlendirme	
Monoterapi Başarı (%)	16
İkincil İlaç Kullanım (%)	84
Operasyondan Koruyuculuk (%)	77
Görme Keskinliğinde Azalma	1 olgu
İlaç İntoleransı (Allerjik Konjonktivit)	1 olgu

leris ve retina pigment epitelinde bulunmaktadır (5). Sitoplazmik izoenzim-II, siliyer epiteldeki başlıca izoenzimdir (9,10). Son çalışmalarda; siliyer cisimde membran bağımlı izoenzim IV'ün varlığı gösterilmiş olup bu enzimin ön kamara sıvısı sekresyonundan sorumlu olduğu bildirilmektedir (10,11).

Oral KAİ'leri GİB'nı etkili bir şekilde düşürmektedirler fakat yorgunluk, parasteziler, kilo kaybı, depresyon ve böbrek taşı gibi sık ve ciddi yan etkileri bildirilmekte (3,4) ve bu nedenle yan etkilerin daha az görüldüğü lokal damla şeklinin üretimi için gayret gösterilmiştir. İlk çalışmalar; etki süresinin kısalığı, etki, tolerans ve kimyasal duraganlığın azlığı gibi sebeplerle başarılı olamamıştır (12,13). Topikal KAİ geliştirilmesindeki anahtar işlem; korneadan iyi bir penetrasyon ve aközde iyi bir çözünürlük için yağ ve suda eriyebilirlik arasındaki dengeyi sağlamak olmuştur. Bu özellikler dorzolamid ile sağlanmıştır (14).

Kısa süreli yapılan çalışmalarda; günde üç kez verilen %2'lik dorzolamidin en iyi GİB düşürücü etkisini, damlatıldıktan iki saat sonra gösterdiği ifade edilmektedir. Başlangıç çalışmalarla pik etki sırasında; başlangıç GİB düzeyinden %16-20 oranında düşme sağlandığı, bu etkinin %13-21 olarak devam ettiği ifade edilmektedir (3,8,14,15).

Dorzolamidin uzun süreli kullanımı ile ilgili MK-507 çalışma grubunun yaptığı bir çalışmada, 81 olguda 1 yıl boyunca %1'lik damladan günde 3 kez olarak kullanılmıştır (16). Dorzolamidin damlatılmasından sonraki 2. saate en yüksek etki oluşmuş ve GİB'nda %16.7-24.1 oranında azalma görülmüştür. 8.saatda ise bu oran %12.9-17.5 olarak gerçekleşmiştir. Çalışma boyunca bu GİB düşürücü etkinin stabil olduğu izlenmiştir.

Strahlman ve arkadaşları %0.7 ve %2.0'lik dorzolamid etkinliğini 6 haftalık bir süre içerisinde karşılaştırmış ve bu çalışmayı 1 yıl süreyle devam ettirmişlerdir (17). Bu çalışmada en yüksek etkide GİB'ndaki düşme oranı %16-18 olarak bulunmuş, sonuç olarak GİB değerinin 6 hafta boyunca stabil kaldığı görülmüştür. Birinci yıl sonunda 21 mmHg'nın altında veya başlangıç değerden %15 azalmanın olduğu durumlar başarı olarak değerlendirilmiştir. Birinci yıl sonunda, %0.7'lik solüsyon kullanılan grupta %37 ve %2'lik solüsyon kullanılan grupta ise %43 oranında bir başarı elde edilmiştir. Yetersizlik için ortalama sürenin ise; %0.7 grubu için 2-4. aylar ve %2.0 grubu için ise 4-6. aylar olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar ışığında; %2.0'lik dorzolamid ile GİB kontrolünde daha başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiş, fakat 1 yıl sonundaki ortalama GİB düşüşü araştırmacılarca belirtilmemiştir.

Çalışmamızda, olguların ilk tedavilerinde GİB düşüş oranı %8-25'dir. Dorzolamid kullanımı ile 2. saatteki GİB azalması, başlangıç GİB değerine göre %15-33 oranında gerçekleşmiştir. Yirmidördüncü saate bu değer %12-32 olarak bulunmuştur. Dördüncü ayda bu oran %10-26 ve 9. ayda ise %9-18 olarak gerçekleşmiştir. Onsekizinci aydaki sonuç GİB değerlerine bakıldığında ise (ikincil ilaç kullanımı ile birlikte) %20-42 arasında GİB azalması saptanmıştır. Aylara göre dorzolamidin

etkinliği değerlendirilecek olursa, ilacın damlatılmasını takiben 2.saatte en yüksek etki oluşmakla birlikte bu etki giderek azalmış ve özellikle 4.aydan sonra ikinci bir ilaç kullanımı ve 9. ayda sadece 5 (%16) göz dışında diğer tüm gözlerde (25 göz, %84) ikinci bir ilaç kullanımı gerekmiştir.

Dorzolamidin beta-blokerlerle additif etkileşimi söz konusudur (18-20). Çok merkezli yapılan bir çalışmada (18), %2'lik dorzolamid günde iki kez olmak üzere, yine günde iki kez timolol kullanan glokom olgularının tedavi şemalarına eklenmiş ve additif etkinin %13 ile 20 arasında olduğu görülmüştür. Strahlman ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada (21) ise günde 3 kez kullanılan %2'lik dorzolamid uygulamasına, günde iki kez %0.5 timolol eklenmesi durumunda additif etkinin %12-21 oranında gerçekleştiği saptanmıştır. Yine Strahlman ve ark.nın yaptıkları diğer çalışmada da bunu destekleyen bulgular elde edilmiştir (20). Dorzolamid ve beta-bloker kombinasyonu sonucunda bazal GİB değerine göre %33'lük bir azalma tespit edilmiş ve bu azalma %27 oranında stabil olarak devam etmiştir. Bunun için %2 dorzolamid ve %0.5 timololün birlikte bulunduğu ilaç formülasyonları yapılmaktadır. %0.5 timolol tedavisine eklendiğinde günde 4 kez kullanılan %2 pilokarpin ile günde 3 kez kullanılan %2'lik dorzolamidin aynı derecede GİB düşüşü sağladığı bildirilmiştir (21). Her iki ilaçta mevcut tedaviye ek olarak %20'lik bir GİB azalması sağlamıştır.

Çalışmamızda dışa akım kolaylığı sağlamak için ikincil ilaç olarak pilokarpin ve yeterli GİB düşüşünün sağlanamadığı durumlarda 3. ilaç olarak aköz sekresyonu azaltan bir ilaç olan betaksololü tercih ettik. %2'lik Pilokarpin (4x1) eklenmesi ile olguların GİB değerlerinde ek olarak %7-18 oranında bir azalma elde ettik. Betaksolol (2x1) eklenmesi ile bu oran %7-14 olarak gerçekleşti.

Dorzolamidin etkinliği değişik hasta gruplarında incelenmiş ve en etkili olduğu hasta grubunun olarak çocuk hastalar olduğu belirtilmiştir (22). Olgularımızın gerek maksimal medikal tedaviye dirençli olmaları ve gerekse de 6 olguda psödoekfoliasyon, 2 olguda kronik açı kapanması glokomu bulunması, tedaviye daha dirençli hasta grubunda olduklarını düşündürmektedir.

Her ne kadar başlangıç bazı çalışmalarda iris rengi ile dorzolamidin etkinliği arasında bir paralellik olduğu ifade edilmişse de (23), son çalışmalarda böyle bir ilişki bulunamamıştır (3,7). Bizim çalışmamızda da iris rengi ile dorzolamid etkinliği arasında bir ilişki tespit edilmiştir.

Gözlerin 7'sinde ise yeterli bir GİB azalması sağlanamadığı için cerrahi girişimde bulunmak zorunda kalınmıştır. Dorzolamid kullanımı ile cerrahi girişimden koruyuculuk oranı 18. ayın sonunda %77 olarak gerçek-

leşmiştir. Bu oran, tıbbi tedavi şansını artık yitirmekte olan hastalar için önemli bir rakamdır.

En sık görülen yan etki, ilacın damlatılmasından hemen sonra ortaya çıkan yanma, batma, kaşıntı ve rahatsızlık hissidir (24). Yanma ve batma şikayetinin %11-14 hastada olduğu ve ağızda geçici bir acı tat hissinin %27 oranında izlendiği bildirilmiştir (20,21). Allerjik konjonktivit gelişimi ise, %6-7 oranında bildirilmiş olup sıklıkla tedavinin kesilmesini gerektirmektedir. Allerjik reaksiyon genellikle 4-6. aylarda ortaya çıkmakta ve tedavi kesildiğinde kendiliğinden düzelmektedir (15).

Karbonik anhidraz izoenzimlerinden izoenzim II ve IV aynı zamanda renal tubuler hücrelerde de bulunmaktadır. Her iki izoenzim de bikarbonat geri emilimi ile ilgili olup, geri emilimden %85 oranında izoenzim IV sorumludur (25). Dorzolamidin daha çok izoenzim II'ye spesifik olması ve izoenzim IV ile daha az etkileşmeye girmesi, bu ilacın oral KAI'lerine göre daha az asit-baz dengesi bozukluklarına ve sistemik yan etkilere yol açmasını açıklayabilir. Dorzolamidin bildirilmiş olan sistemik yan etkileri oldukça azdır (16). Bir yıl süreli ve 250 olgu üzerinde yapılan bir çalışmada (15); yorgunluk, baş dönmesi ve parastezi oranı %1 olarak verilmiş ve bir hastada böbrek taşı tespit edildiği ifade edilmiştir. Kalp atım hızı ve sistemik kan basıncında bir değişiklik saptanmamıştır. Diğer bir çalışmada ise %7 oranında gastrointestinal sistem yakınmaları bildirilmiştir (20).

Çalışmamızda sadece 1 (%3) olguda allerjik konjonktivit nedeniyle tedavi kesilmek zorunda kalınmıştır. Olgulardan 7'sinde (%33) ağızda acı bir tat hissi oluşmuş ve 1. aydan sonra olgular buna alıştıklarını ifade etmişlerdir. Ciddi derecede sistemik yan etki görülmemiştir.

Dorzolamidin miyozis yapmaması, görme keskinliği üzerinde olumsuz etkilerinin olmaması ve özellikle de gece araba kullanma açısından pilokarpine nazaran daha tolere edilebilir olması, bu ilacın üstünlükleri olarak göze değerlendirilmektedir. Özellikle medikal tedavi şansını yitirmekte olan olgular için cerrahiye gidişi uzatmakta etkili ve güvenli bir seçenek olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Becker B. Decrease in intraocular pressure in man by carbonic anhydrase inhibitor, Diamox. *Am J Ophthalmol* 1954; 37:13.
2. Friedenwald JS. Carbonic anhydrase inhibition and aqueous flow. *Am J Ophthalmol* 1955; 39:59.
3. Lippa EA. Carbonic anhydrase inhibitors. *The Glaucomas*. Editör: Ritch R, Shields MB, Krupin T. St. Louis: Mosby, 1996: 1463-81.
4. Epstein DL, Grant WM. Carbonic anhydrase inhibitors side effects. Serum Chemical analysis. *Arch Ophthalmol* 1977; 95:1378-82.
5. Dobbs PC, Epstein DL, Anderson JP. Identification of isoenzyme C as the principal carbonic anhydrase in human ciliary processes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979; 18: 867-70.
6. Higginbotham EJ, Kass MA, Lippa EA. MK-927: a topical carbonic anhydrase inhibitor. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 65-8.
7. Hutzelmann J, Snyder E, Tipping R, Adamsons I. Comparison of the IOP lowering effect of 2.0% dorzolamide T.I.D. (Trusopt) in patients with light and dark irides. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37(Suppl): 1996; 1101.
8. Lippa EA, Carlson LE, Ehinger B. Dose response and duration of action of dorzolamide, a topical carbonic anhydrase inhibitor. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:495-9.
9. Maren TH. The rates of movement of Na⁻, Cl⁻ and HCO₃ from plasma to posterior chamber. *Invest Ophthalmol* 1983; 28(Suppl):280-4.
10. Wistrand PL, Garg LJ. Evidence of high activity C type of carbonic anhydrase inhibitor in human ciliary processes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979; 18: 802-6.
11. Wistrand PL. Distribution and function of carbonic anhydrase isoenzymes in the human eye: relevance for the design of topical carbonic anhydrase inhibitors. *Exp Eye Res* 1992; 55(Suppl): 185.
12. Bron A, Lippa EA, Gunnig F. Multiple dose efficacy comparison of the two topical carbonic anhydrase inhibitors sezolamide and MK-927. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 50-3.
13. Mallorga P, Reiss ER, Ponticello GS, Baldwin JJ, Surgue MF. Binding of the carbonic anhydrase inhibitor MK-927 to ocular pigment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30(Suppl): 445.
14. Wilkerson M, Cyrlin M, Lippa EA. Four week safety and efficacy study of dorzolamide, a novel, active topical carbonic anhydrase inhibitors. *Arch Ophthalmol* 1993; 111:1343-50.
15. Tipping R, Vogel R. The dorzolamide Dose Response Study Group: A Six-week dose-response study of the ocular hypotensive effect of dorzolamide with one year extension. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 183-94.
16. The Clinical Study Group: Long-term glaucoma treatment with MK-507, dorzolamide, a topical carbonic anhydrase inhibitor. *J Glaucoma* 1995; 4:6-10.
17. Strahlman E, Tipping R. The dorzolamide Dose Response Study Group: A six-week dose-response study of the ocular hypotensive effect of dorzolamide with one year extension. *Am J Ophthalmol* 1996; 122:183-94.
18. Nardin G, Lewis R, Lippa EA. Activity of the topical CAI MK-507 BID when added to timolol BID. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32(Suppl): 1579.
19. Sonty SP, Sonty S, Viana M. The additive ocular hypotensive effect of topical 2% dorzolamide on glaucomatous eyes on topical beta blocker therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37(Suppl): 1100.
20. Strahlman E, Tipping R, Vogel R. Group IDS: A double-masked, randomized 1-year study comparing dorzolamide, timolol and betaxalol. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:1009-16.
21. Strahlman E, Tipping R, Clineschmidt CM. A controlled clinical trial comparing dorzolamide(MK-507) and pilocarpine as adjunctive therapy to timolol. *Ophthalmol* 1994; 101(Suppl): 129.
22. Meyer JL, Samples JR. Efficacy of dorzolamide in glaucoma subpopulations including pediatric and secondary glaucomas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37(Suppl): 1099.
23. Donohue EK, Wilensky JT, Nail C, Hillman DS, Rhode JP. Relative efficacy of dorzolamide by iris color. *Ophthalmology* 1995; 102 (suppl): 160.
24. Donohue EK, Wilensky JT. Trusopt, a topical carbonic anhydrase inhibitor. *J Glaucoma* 1996; 5: 68-74.
25. Lucci MS, Tinker JP, Weiner IM, DuBose TD. Function of proximal tubule carbonic anhydrase defined by selective inhibition. *Am J Physiol* 1983; 245: 443-9.

