



### Oftalmik Timolol Maleat Kullanımına Bağlı Semptomatik Bradikardi ve Senkop

Symptomatic Bradycardia and Syncope due to Ophthalmic Timolol Maleate

Müge Gülen<sup>1</sup>, Mehmet Oğuzhan Ay<sup>2</sup>, Davut Kaplan<sup>1</sup>, Selen Acehan<sup>3</sup>, Ferhat İçme<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Yunus Emre Devlet Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, ESKİŞEHİR

<sup>2</sup>Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, ADANA

<sup>3</sup>Mersin Devlet Hastanesi, Acil Tıp Servisi, MERSİN

<sup>4</sup>Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

*Cukurova Medical Journal 2014;39(4):884-888.*

#### ÖZET

Glokom tedavisinde kullanılan Timolol maleat bir non-selektif ( $\beta_1$  ve  $\beta_2$  reseptörlere etkili) topikal  $\beta$  bloker ilaçtır. Topikal etkisinin yanında istenmeyen sistemik yan etkiler de görülebilir. Bu yazıda topikal timolol maleat kullanımına bağlı semptomatik bradikardi ve presenkop gelişen nadir bir olgu sunuldu. Topikal  $\beta$  bloker ilaç başlanması düşünülen hastalar mutlaka kalp yetmezliği, nabız düşüklüğü, aritmiler, kalp blokları veya obstrüktif akciğer hastalığı varlığı açısından sorgulanmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Timolol maleat, bradikardi, senkop, yan etki.

#### ABSTRACT

Timolol maleate is a non-selective (effective to  $\beta_1$  and  $\beta_2$  receptors) is a topical beta blocker drug which is used in the treatment of glaucoma. Besides its topical impact, it may have some systemic side effects. In this paper, we presented a rare case with symptomatic bradycardia and syncope due to the usage of topical timolol maleate. The patients who were thought to be initiated topical beta blocker drugs should be questioned about the presence of heart failure, pulse impairment, arrhythmias, heart block and obstructive lung diseases.

**Key Words:** Timolol maleate, bradycardia, syncope, side effect.

#### GİRİŞ

Glokom tedavisinde 1978 yılından bu yana kullanılan Timolol maleat bilinen en eski non-selektif ( $\beta_1$  ve  $\beta_2$  reseptörlere etkili)  $\beta$  blokerlerdendir<sup>1</sup>. Topikal olarak uygulanan diğer oftalmik ilaçlar gibi timolol de sistemik olarak dolaşıma geçmektedir. Non selektif  $\beta$  bloker olması nedeniyle etki ettiği reseptörlerin bulunduğu bütün organ ve sistemlerde sistemik etkileri ve istenmeyen yan etkileri izlenebilmektedir<sup>2,3</sup>.

Bu yazıda oftalmik timolol maleat kullanımına bağlı semptomatik bradikardi ve senkop gelişen nadir bir olgu sunuldu.

#### OLGU SUNUMU

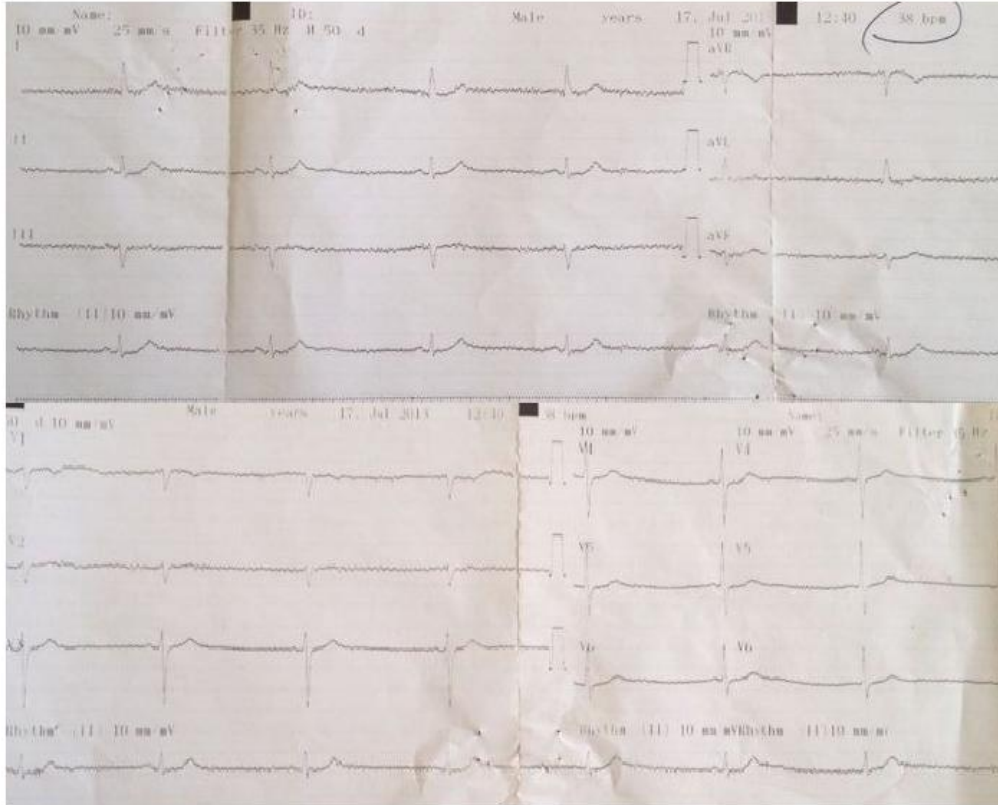
Yetmiş altı yaşında bayan hasta acil servisimize iki saat önce başlayan halsizlik, baş dönmesi ve sonrasında bayılma şikayetleriyle getirildi. Hastanın bilinen kronik bir hastalığı yoktu. Ancak iki gün önce gittiği göz doktoru tarafından kendisine glokom tanısı konulduğu ve

iki gündür timolol maleat içeren TIMOPTIC-XE® %0.50 2.5 ML Solüsyon'dan (MERCK SHARP & DOHME) günde tek doz 1 damla kullandığı öğrenildi.

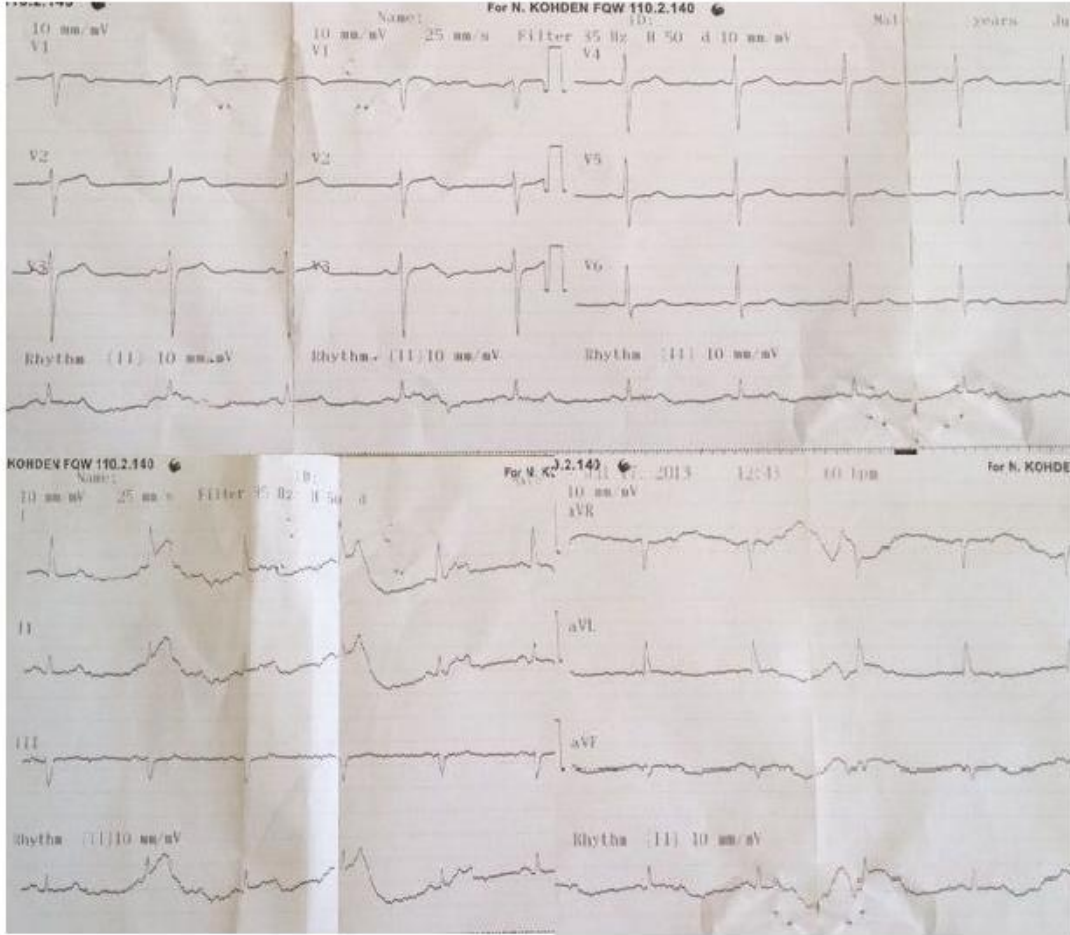
Hasta acil servise başvurduğunda tansiyon arteriyeli 100/60 mmHg, nabız sayısı 38 / dakika, ateşi 36.7 oC, solunum sayısı 16 / dakika idi.Şuuru açık, Glaskow koma skalası skoru 15 (E4, M6, V5) idi.Nörolojik muayenesi doğal, lateralizan bulgusu yok ve serebellar testleri doğaldı.Kalbi ritmik, bradikardikti.Diğer sistem muayeneleri normal idi.Çekilen elektrokardiyografisinde sinüs bradikardisi saptandı (Resim 1). Hastanın tam kan sayımı, biyokimyasal tetkikleri ve kan gazı normal sınırlardaydı.

Hastaya damar yolu açıldı.Dakikada 4 litre gidecek şekilde nazal kanül ile oksijen verildi. Hasta monitorize edildi. Semptomatik sinüs bradikardisi olarak değerlendirilen hastaya 1 mg

Atropin intravenöz olarak uygulandı.Çekilen kontrol elektrokardiyografisi normal olarak değerlendirildi (Resim 2).Hasta kardiyoloji ve göz hastalıklarına konsulte edildi.Yapılan ekokardiyografi'de anormal bulgu tespit edilmedi.Hastada oftalmik damla kullanımına bağlı semptomatik bradikardi gelişimi düşünüldü.Göz hastalıkları tarafından hastaya damla kullanımını keserek yeni antiglokoma ilaç tedavine başlaması önerildi.Hasta acil gözlem ünitesine alındı.Gözlem ünitesinde 8 saat süreyle takip edilen hastada ek bir problem gelişmemesi, vital bulguların stabil seyretmesi ve elektrokardiyogramının normal sinüs ritminde olması üzerine hastanın iki gün sonra kontrol muayeneye gelmesi önerilerek taburcu edildi.Hastanın 48 saat sonraki kontrolünde vital bulguları, fizik muayenesi ve elektrokardiyogramı normal sınırlardaydı.



**Resim 1.**Hastanın ilk başvuru anında çekilen Elektrokardiyografi'sinde sinüs bradikardisi izlenmekte.



**Resim 2.**Hastaya intravenöz 1 mg Atropin uygulaması sonrası çekilen Elektrokardiyografi'sinde normal sinüs ritmi izlenmekte.

## TARTIŞMA

Timolol maleat sempatomimetik, miyokardiyal depresan etkili, membran stabilize edici aktivitesi olmayan non-selektif ( $\beta_1$  ve  $\beta_2$  etkili) bir  $\beta$  adrenerejik blokör ilaçtır<sup>4</sup>.  $\beta_1$  reseptörler miyokartta, böbrekte ve siliyer cisimde bulunurken,  $\beta_2$  reseptörler kan damarları, bronşlar, sindirim sistemi, uterus, pankreas, lenfositler, siliyer cisim ve trabeküler ağ hücrelerinde bulunur<sup>5</sup>. Timolol maleat lokal olarak ön kamaradaki sıvı yapımını % 40 azaltıp, oküler kan akımında azalmaya neden olarak göz içi basıncı düşürken<sup>5</sup>, sistemik olarak bradikardiye, kalp bloklarına, hipotansiyona, kalp

yetmezliğine, hipoglisemiye ve bronkospazma neden olabilir<sup>6,7</sup>.

Oftalmik ilaçlar düşük oküler biyoyararlanımları nedeniyle yüksek konsantrasyonda kullanılırlar<sup>4</sup>. Oftalmik olarak kullanılan timololün etkisi dakikalar içinde başlarken, maksimum etkiye 2 saatte varır, etki süresi 12-24 saattir<sup>5</sup>. Karaciğerde metabolize olup, primer olarak böbrekler yoluyla atılır<sup>6</sup>. Uygulanan ilacın % 20' si kornea tarafından emilerek lokal olarak etki gösterirken, % 80' i konjunktiva ve nazolakrimal kese mukozasından hızla sistemik dolaşıma geçtiğinden sistemik etki gösterebilirler<sup>3,8,9</sup>. Göz damlası damlatıldıktan

sonra göz kapağının hafifçe kapatılması veya nazolakrimal kanalın tıkanması oküler yolla uygulanan tıbbi ürünlerin sistemik emilimini azaltarak sistemik yan etkilerde azalma sağlayabilir<sup>6,8</sup>. Hastamızda semptomların ilaca başladıktan 48 saat sonra gelişmesinin nedeni semptomların gelişmesi için gerekli kan ilaç düzeyine kümülatif etki ile tekrarlanan dozlarla maruziyet sonrası ulaşılabilmesinden kaynaklı olabilir.

Astımlı hastalarda bronkospazma bağlı ve nadiren kalp yetmezliği ile ilişkili ölümlerin de dahil olduğu solunum reaksiyonları ve kalp reaksiyonları timolol maleat uygulamasını takiben bildirilmiştir<sup>2,3,7</sup>. Ancak özellikle yaşlı ve zayıf hastalarda yapısal kalp hastalığı olmadan da timolol maleat kullanımına bağlı nedeni açıklanamayan bradikardi, A-V tam blok, senkop ve solunum sıkıntısı bildirilmiştir. Bu ilaçlar başlanırken olası kardiyak ve solunumsal yan etkiler açısından hasta mutlaka uyarılmalı ve bu yan etkilerden herhangi biri gelişirse derhal bırakılmalıdır<sup>4</sup>. Bizim vakamızda da bilinen kalp hastalığı öyküsü yoktu ve Ekokardiyografisi'nde anormal bulgu tespit edilmedi. Timolol'un parasempatolitik etkisine bağlı geliştiği düşünülen bradikardi parasempatolitik bir ajan olan tek doz iv 1 mg atropine yanıt verdi. Hastanın kalp hızı yükseldi ve semptomları düzeldi. Ancak gelişen bradikardiler bazen medikal tedaviye dirençli olup hemodinamiyi bozabilmektedir. A-V tam bloklu 243 hasta ile yapılan bir çalışmada etyolojiye bakıldığında bunlardan 12'sinin oftalmik timolol kullanımına bağlı geliştiği görülmüştür. Vakaların 7'si medikal tedaviye yanıt verirken, 5'inin ise kalıcı kalp pili ihtiyacı olmuştur<sup>4</sup>.

Sonuç olarak; topikal oftalmik ilaçların sistemik yan etkileri konjonktival ve nazolakrimal mukozal emilim nedeniyle etki ettikleri reseptörlerin bulunduğu bütün organ ve sistemlerde izlenebilir. Hastalara herhangi bir oftalmik topikal

ilaç tedavisi başlanmadan önce ilaç seçiminde olası sistemik yan etkiler göz önüne alınmalıdır. Eğer kullanılması düşünülen ilaç vakamızda olduğu gibi bir  $\beta$  bloker ise hastalar kalp yetmezliği, nabız düşüklüğü, aritmiler, kalp blokları veya obstrüktif akciğer hastalığı varlığı açısından mutlaka sorgulanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Atkins JM, Pugh BR Jr, Timewell RM. Cardiovascular effects of topical beta-blockers during exercise. *Am J Ophthalmol*. 1985;99:173-5.
2. Aslanides IM. Bilateral optic disc oedema associated with latanoprost. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:673.
3. Goldberg I, Moloney G, McCluskey P. Topical ophthalmic medications: what potential for systemic side effects and interactions with other medications? *Med J Aust*. 2008;189:356-7.
4. Mohsen S, Koch JM, Steele RJ, Adler D, Pompili VJ, Sopko J. Third degree AV block due to ophthalmic timolol solution. *International Journal of Cardiology*. 2001;80:257-9.
5. Adam YS, Türker G. Primer açık açılı glokom ve tedavisi. [http://www.istanbul.edu.tr/itf/goz/Primer\\_Acik\\_Acili\\_Glokom.pdf](http://www.istanbul.edu.tr/itf/goz/Primer_Acik_Acili_Glokom.pdf) (accessed Feb 2014)
6. Minish T, Herd A. Symptomatic bradycardia secondary to interaction between topical timolol maleate, verapamil, and flecainide: a case report. *J Emerg Med*. 2002;22:247-9.
7. Gunaydin B, Cok OY. Hazards of topical ophthalmic drug administration. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*. 2011;1:31-4.
8. Pringle SD, MacEwen CJ. Severe bradycardia due to interaction of timolol eye drops and verapamil. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;294:155-6.
9. Morgan G, Mikhail M, Murray M, Larson CP. *Clinical Anesthesiology*, 3rd Ed. New York, Appleton & Lange, 2002.

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:**

Dr.Müge Gülen  
Yunus Emre Devlet Hastanesi,  
Acil Tıp Kliniği,  
ESKİŞEHİR  
E-mail: muge-gulen@hotmail.com

Geliş tarihi/Received on: 20.02.2014

Kabul tarihi/Accepted on:02.04.2014