

# Celecoxib ile İlişkili Görme Bulanıklığı\*

## Blurred Vision Associated With Celecoxib

Emrah KAN<sup>1</sup>, Ülkü ÇELİKER<sup>2</sup>, Burak TURGUT<sup>3</sup>

### ÖZ

Celecoxib; artrit semptomlarını tedavi etmede kullanılan bir spesifik siklooksijenaz-2 ( COX-2) inhibitörüdür. Bu olgu sunumunda celecoxib kullanımından sonra başlayan, ilaç kesildikten sonra düzelen ve bulanık görme şikayeti olan 33 yaşında kadın hasta sunulmuş ve literatürde klasik nonsteroid antiinflamatuar ( NSAİ ) ilaç kullanımından sonra benzer görme problemleri olan hastalarla karşılaştırılarak tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Celecoxib, Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, Görme bozukluğu.

### ABSTRACT

Celecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase-2, is used to treat the symptoms of arthritis. A-33 years old woman developed blurred vision associated with this agent and resolved on discontinuation of celecoxib. Similar visual disturbances with the use of traditional nonsteroidal antiinflammatory drugs were discussed.

**Key Words:** Celecoxib, Nonsteroidal antiinflammatory drugs, Visual disturbance.

Ret-Vit 2006;14:229-231

### GİRİŞ

Romatolojik hastalıklarda ilk kez salisilik asit ve tuzlarının tanıtımından sonra başka bir çok nonsteroid antiinflamatuar ilaç kullanılmaya başlanmıştır. NSAİ ilaçlar tüm dünyada analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar etkilerinden dolayı tercih edilirler. Bu ilaçlar farmakolojik etkilerini COX inhibisyonu ile araziidonik asitin birer endoperoksit olan PGG<sub>2</sub> ve PGH<sub>2</sub>' ye dönüşümünü engelleyerek gösterirler.<sup>1</sup>

Prostaglandinler (PG) enflamasyon ile oluşan ağrı ve ateş semptomlarını oluşturan hücrel biyolojik lokal mediyatörlerdir.<sup>2</sup> COX enziminin COX-1 ve COX-2 isimli iki izoformu bulunmaktadır, bunlar regülasyon ve doku dağılımları ile birbirinden ayrılırlar.<sup>3</sup> COX-1 enzimi platelet

ve gastrointestinal sistem (GIS) gibi dokularda fizyolojik süreçlerin idamesinden sorumludur. COX-2 enziminin ekspresyonu ise enflamatuar olayları indüklemektedir. Bu veriler ile spesifik COX-2 inhibitörlerinin geleneksel NSAİ ilaçların antiinflamatuar etkinliğinde olduğu ancak onlar gibi platelet ve GIS yan etkilerinin olmadığı hipotezi öne sürülmüştür.<sup>4</sup>

Celecoxib terapötik plazma konsantrasyonlarında COX-1 aktivitesi bulunmayan, analjezik ve antiinflamatuar etkinliği için kullanılan selektif bir COX-2 inhibitörüdür.<sup>6</sup> Bu çalışmada celecoxib tablet kullanımından sonra geçici görme bulanıklığı oluşan bir hastanın klinik özellikleri literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

Geliş Tarihi : 24/03/2005

Kabul Tarihi : 25/07/2005

Received : March 24, 2005

Accepted: July 25, 2005

\* TOD 38. Ulusal Oftalmoloji kongresinde poster olarak sunulmuştur. ( 9-13 Ekim 2004)  
1- Firat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD., Elazığ, Araş. Gör. Dr.  
2- Firat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD., Elazığ, Prof. Dr.  
3- Elazığ Devlet Hastanesi Göz Hastalıkları, Elazığ, Uzm. Dr.

1- M.D. Firat University School of Medicine Department of Ophthalmology Elazığ / TURKEY  
KAN E., dremrahkan@yahoo.com  
2- M.D. Professor, Firat University School of Medicine Department of Ophthalmology Elazığ / TURKEY  
ÇELİKER Ü., uceliker@firat.edu.tr  
3- M.D. Firat University School of Medicine Department of Ophthalmology Elazığ / TURKEY  
TURGUT B., drburakturgut@yahoo.com

**Correspondence:** M.D. Emrah KAN  
Firat University School of Medicine Department of Ophthalmology Elazığ / TURKEY

## OLGU SUNUMU

Otuzüç yaşında kadın hasta iki günden beri ve ani başlangıçlı olan görme bulanıklığı şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Hikayesinden sağ bilekte karpal tünel sendromu ön tanısı ile, ağrı şikayetinin olması üzerine nöroloji polikliniğinde celecoxib tb 2x200 mg başlanıldığı, hastanın ilk dozu aynı günün gecesi 200 mg, ikinci dozu ise sonraki sabah tekrar 200 mg olacak şekilde aldığı ve bulanık görme şikayetinin ise son dozdan yaklaşık altı sekiz saat sonra başladığı öğrenildi. Şikayetinin düzelmemesi üzerine bir gün sonra gittiği bir oftalmolog tarafından muayene edildiği, ancak herhangi bir patoloji tesbit edilemediğinden dolayı ileri tetkik için kliniğimize gönderilmiş olduğu öğrenildi. Fiziki şartlarından dolayı bulanık görme şikayetinden iki gün sonra kliniğimize başvuran hastanın yapılan oftalmolojik muayenesinde her iki gözde en iyi görme keskinliği 0.8 idi. Bilateral ön segment ve fundus muayenesi doğaldı. Yapılan fundus flöressein anjiografisinde (FFA) ve görme alanı muayenesinde patoloji izlenmedi. Göz içi basınçları Goldmann aplanasyon tonometresi ile bilateral 14 mmHg olarak ölçüldü. Bilateral pupil refleksleri doğaldı ve Marcus Gunn pupillası saptanmadı. Soygeçmişinde özellik yoktu. Sistemik hastalık sorgusunda karpal tünel sendromu dışında başka hastalığı yoktu ve hastanın iki gün önce kullanmış olduğu celecoxib dışında son altı aydır kullandığı başka bir ilaç bulunmamaktaydı. Hastanın celecoxibi kesildi ve iki gün sonra kontrole çağırıldı.

Kontrolde en iyi görme keskinliği her iki gözde tam olarak ölçüldü. Diğer oküler muayeneleri doğaldı. Hasta bulanık görme şikayetinin ilaç kesildikten bir gün sonra düzeldiğini söyledi. Hasta tekrar kontrole çağırıldı fakat kontrol randevusuna gelmedi.

## TARTIŞMA

Celecoxib, sülfonamid grubu içeren COX-2 üzerinden PG sentezinin potent bir inhibitörüdür. Önerilen dozu 2x100 mg / gün ile 2x200 mg / gün arasındadır.<sup>6,7</sup> Celecoxib gibi spesifik COX-2 inhibitörleri GİS komplikasyon riskini en aza indirerek ağrı ve enflamasyonu azaltırlar. Yapılan çalışmalarda celecoxibin yan etki insidansının plasebo ile benzer olduğu saptanmıştır. Bu nedenle selektif COX-2 inhibitörleri klasik NSAİ ilaçlarda gözlenen yan etkileri yapmadan ağrı ve enflamasyonda etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği sunmaktadır.<sup>8</sup> In vivo 800 mg /gün dozlarında kullanımında dahi platelet agregasyonu üzerinde etkisi bulunmamaktadır. Bu nedenle kanama üzerine etkisi diğer NSAİ ilaçlara göre daha azdır.<sup>9</sup> Bununla birlikte sülfonamid içeriğine bağlı olarak alerjik reaksiyonlar, görme bulanıklığı, katarakt, konjonktivit ve göz ağrısı gibi oküler yan etkileri bildirilmektedir.<sup>10</sup>

Literatür tarandığında selektif ve nonselektif NSAİ ilaç kullanan hastalarda görme ile ilgili bozukluklar olduğunu görmekteyiz. Yayınlanmış 7 olgulu bir seride celecoxib veya rofecoxib kullanımı ile ilişkili görme bozuklukları araştırılmıştır. Bu vakalardan bir hastada 100 mg/gün celecoxib alınımından üç hafta sonra her dozdan birkaç saat sonra oluşan santral görme alanının-

da kayıp olduğu, celecoxib kesilmesinden sonra defektin kaybolduğu ve yedi ay içinde bir daha nüks etmediği bildirilmiştir. Başka bir olgu ise ilk dozda 25 mg bir sonraki dozda ise 50 mg celecoxib aldıktan bir gün sonra bulanık gördüğünü fark etmiş, ilacı kesen hastanın bir gün sonra yapılmış oftalmolojik muayenesinde görmesi tam olarak ölçülmüş ve herhangi bir oküler patoloji saptanmamıştır. Bu seride iki hasta görme alanı defekti tarif etmiş ancak görme alanlarında ve oküler muayenelerinde herhangi bir patoloji saptanmamıştır.<sup>11</sup>

Yayınlanmış başka bir olguda 79 yaşında kadın hastanın celecoxib aldıktan sonra her iki görme alanında "kavuniçi rengi spot" tarzında defekti olduğu, ilaç alımını sonlandırdığında spotların kaybolduğu tesbit edilmiştir.<sup>12</sup> Bir başka çalışmada celecoxib veya rofecoxib kullanımı ile ilişkili akut, geri dönüşümlü görme problemleri olan 35 olgulu bir seri sunulmuştur. Bu problemler geçici körlük, görme alanı defektleri, bulanık görme ve anormal görme kalitesini içermekte bu problemlerin oluşma süreleri ilaç başladıktan sonra ortalama 9.5 gün ve ilaç kesilmesini takiben geriye dönmesi ortalama üç gün olarak bildirilmiştir. Bu patolojilerin oluşması ile yaş, cinsiyet, doz ve ilaç başlama endikasyonu arasında korelasyon bulunmamıştır. Bu tip semptomlarda muhtemel mekanizma olarak bu ilaçların prostanooidlerde azalmaya ve retinal kan akım dengesinde değişikliğe neden olduğu speküle edilmiştir. İlaç metabolizmasındaki ve tekrar geri alınımındaki genetik polimorfizmin risk faktörü olabileceği düşünülmüştür.<sup>13</sup>

Geleneksel NSAİ ilaçlarla ilgili de nadiren geçici görme bozuklukları rapor edilmiştir.<sup>14,15</sup> Literatürde klasik NSAİ bir ilaç olan ibuprofen kullanımından sonra görme bozuklukları olan olgular bulunmaktadır. İbuprofen kullanımı olan iki olguda görme alanında "fırlayan çizgiler" ve "mozaik renkli ışıklar şeklinde" semptomlar olduğu saptanmıştır.<sup>16</sup>

Bizim vakamızda ise son dozdan altı sekiz saat sonra ortaya çıkıp, hastanın görmesini iki sıra düşüren, ilaç kesildikten iki gün sonra düzelen görme bozukluğu oluşmuştur. Hastanın tariflediği herhangi bir görme alanı defekti yoktu ve görme alanı dahil tüm oftalmolojik muayeneleri normaldi. Hastaya olası mekanizmayı açıklamada faydası olabileceğini düşündüğümüz renkli Doppler ultrasonografiyi fiziki şartlardan dolayı yaptıramadık

Damar endoteli; nitrik oksit, prostasiklin gibi endotelyuma bağımlı gevşetici faktörlerle, peptid endoteli-1 ve siklooksijenaz ürünleri olan tromboksan A2 (TxA2) ve PGH2 gibi damarı kontrakte eden faktörler içerir. Retinal damar endotelinden sentezlenen prostasiklin kan akımını artırırken, TXA2 ve PGH2 kan akımını azaltırlar. Retinal arterde fonksiyonları birbirine zıt olan bu endotelial faktörler arasındaki denge ile vasküler regülasyonun devamı sağlanmaktadır. Bu dengenin bozulması hipertansiyon, arterioloskleroz ve diyabet gibi vasküler patolojilerin temelinde yatan mekanizmadır. Bu dengeyi bozabilecek hastalık, ilaç, mekanik travma gibi durumlar vasküler tonusun regülasyonunu da bozarak retinal iskemiye nihayetinde ise görme bulanıklıklarına neden

olabilmektedir.<sup>17</sup> NSAİ ilaç kullanımı da bu faktörler arasında gösterilmiştir. Görme bozukluğu ile ilgili muhtemel mekanizma bu ilaçların COX-1 ve COX-2 inhibisyonu ile retinal kan akımında yapabileceği değişikliklere bağlı olabilir.<sup>11</sup> Bu etki bir başka selektif COX-2 inhibitörü ilaç olan rofecoxib kullanımından sonra oluşan artmış myokard infarktüs insidansından da sorumlu tutulmuştur.<sup>18</sup> Literatürde rofecoxib kullanımından sonra santral retinal ven ve retinal ven dal oklüzyonu oluşan vakalar bildirilmiştir. Her iki olgu sunusunda da oküler veya sistemik tromboza neden olabilecek risk faktörleri saptanmamıştır. İki olgu COX-2 inhibitörü ilaç kullanımı sonrası vasküler regülasyondaki dengenin bozulması ile oluşan retinal iskemi teorisi ile açıklanmıştır.<sup>19</sup> Bizim olgumuzda aynı mekanizma ile celecoxib kullanımı sonrası ani ve geçici görme azalması arasında ilişki olabilir. Ancak böyle bir olguyla karşılaşıldığında tanı için renkli Doppler USG mutlaka yapılmalıdır.

Literatür bilgilerinden yola çıkarak selektif-non selektif NSAİ ilaç kullanımından sonra görme ile ilgili problemlerin oluşabileceği hatırlanmalı, böyle bir olgu ile karşılaşıncı ilacın kesilip hastanın takibi yapılmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. brune K, Beck WS.: Towards safer nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Agents Actions*. 1991;32:13-25.
2. Davies P, Bailey PJ.; Goldenberg MM and Ford-Hutchinson AW .The role of arachidonic acid oxygenation products in pain and inflammation. *Annu Rev Immunol*. 1984;2:335-357.
3. Merlie JP, Fagan D, Mudd J et al.: Isolation and characterization of sheep seminal vesicle prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase). *J Biol Chem*. 1988;263:3550-3553.
4. Masferrer JL, Zweifel BS, et al.: Selective inhibition of inducible cyclooxygenase 2 in vivo is anti-inflammatory and nonulcerogenic. *Proc Natl Acad Sci*. 1994;91:3228-3232.
5. Penning TD, Talley JJ, Bertenshaw SR, et al.: Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: Identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl] benzenesulfonamide (SC-58635, celecoxib). *J Med Chem*. 1997;40:1347-1365.
6. Lipsky PE, Isakson PC.: Outcome of specific COX-2 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1997;24:9-14.
7. Needleman P.: In search of better NSAIDs. 9th International conference on prostaglandins and related compounds, Florence, Italy. 1994:6-10.
8. Lefkowitz JB.: Cyclooxygenase-2 specificity and its clinical implications. *Am J Med*. 1999;106:43-50.
9. Seibert K, Zheing Y, Leahy K, et al.: Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase -2 in inflammation and pain. *Proc Natl Acad Sci*. 1994;91:12013-12017.
10. G D Searle & Co.: Celebrex (Celecoxib) package insert. Chicago IL. 1999.
11. Coulter DM, John Clark DW, et al.: Celecoxib, Rofecoxib and acute temporary visual impairment. *BMJ*. 2003;327:1214-1215.
12. Lund BC, Neiman RF.: Visual disturbance associated with celecoxib. *Pharmacotherapy*. 2001;21:114-115.
13. Coulter DM, John Clark DW, et al.: Disturbance of vision by COX-2 inhibitors. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2004;3:607-614.
14. Nicastro NJ.: Visual disturbance associated with over-the-counter ibuprofen in three patients. *Ann Ophthalmol*. 1989;21:447-450.
15. Fraunfelder FT.: Interim report: National registry of possible drug-induced ocular side effects. *Ophthalmology*. 1980;87:87-90.
16. Collum LMT, Bowen DI.: Ocular side effects of ibuprofen. *Br J Ophthalmol*. 1971;55:472-477.
17. Haefliger IO, Meyer P, Flammer J.: The vascular endothelium as a regulator of the ocular circulation: a new concept in ophthalmology? *Surv Ophthalmol*. 1994;39:123-132.
18. Bombardier C, Laine L, Reicin A. et al.: Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343:1520-1528.
19. Meyer CH, Gähler R.: Central retinal vein occlusion (CRVO) in a patient with rheumatoid arthritis treated with rofecoxib. *Lancet*. 2002;360:110.