

Topikal Proparakain'in Neden Olduğu Sekonder Toksik Keratopatiler

Toxic Keratopathy Secondary to Topical Proparacaine

Anıl Kubaloğlu, Esin Söğütü Sarı*, Pınar Sorgun Evcili, Sibel Akyol**, Arif Koytak, Yusuf Özertürk

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Göz Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Nusaybin Devlet Hastanesi Göz Kliniği, Mardin, Türkiye

**Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

Özet

Amaç: Topikal anestetik proparakain (Alcaine, Alcon) aşırı dozda kullanılması sonucu gelişen toksik keratopatilere ait klinik bulguları, medikal ve cerrahi tedavi sonuçlarını değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Mart 2005 ve Aralık 2009 tarihleri arasında, topikal anestetik aşırı dozda kullanılması sonrası toksik keratopati gelişen 22 hastanın 25 gözü incelendi. Tüm gözler başlangıçta medikal olarak tedavi edildi. Medikal tedavi ile düzelmeyen şiddetli ağrı ile birlikte inatçı epitel defekti (İED) ve stromal ülserlerin tedavisinde amniyon membran transplanasyonu (AMT) yapıldı. Bazı olgularda gerektiğinde optik amaçla penetran keratoplasti (PK) yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliği ölçüldü, klinik bulgular değerlendirildi. Hastaların tedavi sonrası 6.ncı ayda sağlam ve etkilenmiş gözlerinde endotel hücre sayısı ölçüldü ve istatistiksel analizleri yapıldı. Ortalamalar arasındaki farkların incelenmesinde Paired Samples T Test ve Wilcoxon Signed Rank Test kullanıldı.

Sonuçlar: Hastaların topikal anestetik kullanımına başlaması ile kliniğimize başvuru arasında geçen süre ortalama 2,26 aydı. İlk kontrolde tüm gözlerde epitel defekti, halka şeklinde stromal keratit ve korneal ödem teşhis edildi. Medikal tedavi sonucu 15 (%60) gözde epitel defekti iyileşti. On gözde, medikal tedavi başlangıcından ortalama 26,1 gün sonra AMT yapıldı. Tedavi öncesi tüm gözlerde görme keskinliği 0,1 ve daha azdı. Son kontrolde PK yapılan 3 gözle birlikte düzeltilmiş en iyi görme keskinliği 13 gözde (%52) 0,5 ve daha iyi, 7 gözde (%28) 0,2 ile 0,4 arasında ve 5 gözde (%20) 0,1 ve daha az olarak bulundu. Tedavi sonrası ölçüm yapılabilen 13 hastada, sağlam ve etkilenmiş gözler arasında endotel hücre sayısı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p < 0,05$).

Tartışma: Topikal anestetik suistimali ciddi toksik keratopatilere neden olabilmekte ve hastalığın yoğun tedavisine rağmen, stromal opasite sonucu belirgin görme kaybı ile sonuçlanabilmektedir. Her ne kadar medikal tedavi ve cerrahi girişimler ile başarılı sonuçlar elde edilse de, topikal anestetiklerin kornea ve oküler yüzey üzerindeki ciddi yan etkileri nedeniyle, hastaların bu ilaçlar konusunda yeterince bilgilendirilmeli ve ilaçların reçetesiz olarak satışı engellenmelidir. (*Türk J Ophthalmol* 2012; 42: 30-4)

Anahtar Kelimeler: Topikal anestetik aşırı kullanımı, toksik keratopati, amniyon membran transplanasyonu

Summary

Purpose: To evaluate the clinical findings of toxic keratopathies secondary to topical proparacaine (Alcaine, Alcon) abuse and the results of medical and/or surgical treatment options.

Material and Method: We retrospectively analyzed twenty-two eyes of 25 patients who developed toxic keratopathy secondary to topical anesthetic abuse between March 2005 and December 2009. Severe pain unresponsive to medical treatment with persistent epithelial defects (PED) and stromal ulcers were managed with amniotic membrane transplantation (AMT). Some cases have undergone optical penetrating keratoplasty (PK). Clinical findings and complications were assessed, and visual acuities were measured before and after treatment. At the sixth-month follow-up visit, endothelial cell densities (ECD) were determined with specular microscopy in both affected and unaffected eyes for statistical comparison.

Results: The mean time interval between the initiation of topical anesthetic use and admission to our clinic was 2.26 months. Epithelial defects, circular stromal keratitis and corneal edema were present in all eyes. Epithelial defects were healed with medical treatment in 15 eyes (60%). AMT was performed in 10 eyes, following a mean of 26.1 days after initiation of medical treatment. Visual acuity before the treatment was 0.1 or below in all eyes. At the last control visit including 3 eyes having had PK, best-corrected visual acuities were 0.5 or better in 13 eyes (52%), between 0.2 and 0.4 in 7 eyes (28%) and 0.1 or worse in 5 eyes (20%). No statistically significant difference was found between ECD of affected and unaffected eyes of 13 patients in whom specular microscopy was possible.

Discussion: Topical anesthetic abuse may cause severe toxic keratopathy and lead to significant visual loss related to stromal opacities despite intensive treatment. AMT was found effective and successful in healing PED and stromal ulcers as well as in breaking the vicious circle of anesthetic abuse with the relief of pain. (*Türk J Ophthalmol* 2012; 42: 30-4)

Key Words: Topical anesthetic abuse, toxic keratopathy, amniotic membrane transplantation

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Esin Söğütü Sarı, Nusaybin Devlet Hastanesi Göz Kliniği, Mardin, Türkiye

Gsm: +90 216 441 39 00/1114 E-posta: dresinsogutlu@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 09.03.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 16.09.2011

Giriş

Topikal anesteziğin kornea ve oküler yüzeye etkileri iyi bilinmektedir.^{1,2} Topikal anesteziğin direkt toksik etkileriyle, korneal epitel hücre çoğalması ve migrasyonunu engelleyerek korneadaki yara iyileşmesini geciktirir.^{2,3} Topikal anesteziğin kornea epiteline olan bu direkt toksik etkilerinden bir kısmının tek bir topikal anesteziğin uygulaması sonrası dahi gelişebildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.² Korneal duyu kaybı, azalmış refleks gözyaşı sekresyonu ve azalmış göz kırpması sonucu gözyaşı film tabakasının stabilitesi bozulur. Buna bağlı olarak gözyaşı yetersizliği, artmış oküler yüzey duyarlılığı sonucu punktat epiteliyopati gibi topikal anesteziğin indirekt toksik etkileri ortaya çıkar.⁴ Topikal anesteziğin kronik toksik etkileri ile de antijen-antikor kompleksi oluşur ve bu da halka tarzında stromal keratite yol açar.^{5,6} Ayrıca topikal anesteziğin suistimalinin aşırı kullanımının neden olduğu toksik keratopatilerle ilgili birçok vaka rapor edilmiştir.^{3,5} Toksik keratopatiler punktat epitelyal keratopati, korneal epitel kaybı, epitel iyileşmesinde gecikme, halka şeklinde stromal infiltrasyon, korneal ödem, eşlik eden infeksiyöz keratit, stromal erime, korneal perforasyon, endotel hücre kaybı ile birlikte orantısız ağrı ve görme keskinliğinde azalma klinik özelliklerine sahiptir.^{1-3,5} En yaygın kullanılan topikal anesteziğin tetrakain, oksibuprokain ve proparakain içermektedir.^{1,6,7}

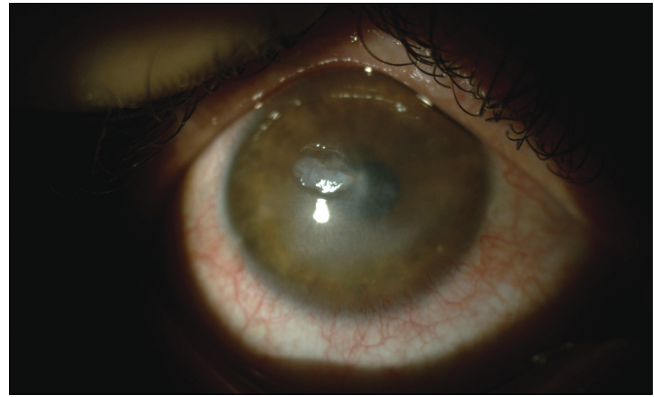
Bu çalışmada, korneal yabancı cisim yaralanması veya sanayide kaynak ile çalışma sonrası ağrının azaltılması için topikal olarak proparakain damlasını uzun süre kullanan hastalarda gelişen toksik keratopatilere ait klinik bulgular ve bu gözlerdeki medikal ve/veya cerrahi tedavi sonuçları değerlendirilmiştir. Bu çalışma literatürde bildirilen en geniş vaka serisidir.

Gereç ve Yöntem

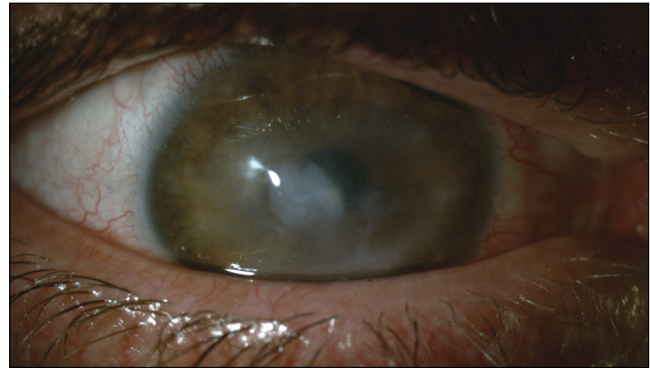
Bu çalışma geriye dönük, karşılaştırmaz, girişimsel vaka serisidir. Mart 2005 ve Aralık 2009 tarihleri arasında, topikal anesteziğin aşırı kullanılmasına bağlı toksik keratopati gelişen, ardışık, 22 hastanın 25 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastaların tümü kliniğimize gözde yabancı cisim hissi, oküler ağrı, fotofobi ve az görme şikayetleri ile başvurdu. Hastaların öyküsündeki ortak özellik, bu yakınmaların yabancı cisimle yaralanma veya sanayide kaynak ile çalışma sonrası başlamış oluşu ve şikayetlerin topikal anesteziğin ilaç kullanımı ile birlikte zamanla artması idi. Hastaların hiç birinin daha önceden bilinen bir göz hastalığı yoktu. Yirmi iki hasta, reçetesiz olarak eczaneden aldıkları ve 3 hasta ise yabancı cisim çıkarılması sonrası doktor tarafından reçete edilen proparakain HCl %0,5 (Alcain, Alcon) damlasını, günde birkaç kez ile dakikada bir damlaya varan değişik sıklıkta kullanmaktaydı. Hastalardan bazılarının tedavi amacı ile daha önce başvurdukları farklı kliniklerde, topikal anesteziğin kullanımı hakkında doktorları bilgilendirmedikleri, ayrıca 6 hastanın da hastanede yattıkları süre içerisinde bu ilacı kontrolsüz olarak gizlice kullanmaya devam ettikleri öğrenildi.

Tüm hastalar Helsinki Bildirgesi uyarınca uygulanacak tedavinin avantajları ve dezavantajları açısından bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı. Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası kontrollerde görme keskinliği Snellen eşelinde ölçüldü. Tedavi öncesi ve kontrollerde detaylı göz muayenesi yapıldı. Biyomikroskopide floresein boyası ile boyanma sonrası gözyaşı tabakası, epitel defekti ve stromal infiltrasyon değerlendirildi. Epitel defektinin büyüklüğü ve şekli kaydedildi. Gözyaşı miktarı Schirmer testi (Schirmer-Plus, Gecis) ile ölçüldü. Takiben, medikal tedavi öncesi korneadan sürüntü örneği alındı ve kültüre gönderildi. Tedaviye direnç gösteren ve stromal erime gelişen 1 gözde kornea biyopsisi yapıldı.

İlk başvuru sonrası, hastaların 11'si servise yatırılarak ve 11'i ise ayaktan takip edildi. Tüm hastalarda, başta topikal anesteziğin olmak üzere hastaların halen kullanmakta olduğu tüm prezervan içeren damlalar kesildi. Takiben tüm gözler, prezervansız suni gözyaşı (Tears Naturelle Free, Alcon veya Artelac, Bauch&Lomb) her saatte bir kez ve prezervansız prednisolon sodyum fosfat (Dexasine-SE, Liba) günde 6 kez ile tedavi edildi. Oküler ağrı için sistemik, oral veya paranasal nonsteroidal anti-inflamatuar diklofenak sodyum (Voltaren, Novartis, günde 2 kez) ve/veya narkotik analjezik (Tramadol, Sandoz, ihtiyaç halinde) başlandı. Epitel defekti iyileşmesini hızlandırmak için gerektiğinde bazı gözlerde terapötik kontakt lens yerleştirildi ve otolog serum göz damlası hazırlandı. Bazal gözyaşı eksikliği olan gözlerle geçici punktum tıkacı (XSorb,



Resim 1. Topikal proparakainin neden olduğu iyileşmeyen epitel defekti ve stromal ülser



Resim 2. İyileşmeyen epitel defekti ve stromal ülser nedeniyle uygulanan amnion membran transplantasyonu sonrası 1. Ay

Medennium) yerleştirildi. Enfeksiyon şüphesi var ise lomefloksasin %0,3 (Okacin, Novartis) günde 4 kez olarak tedaviye ilave edildi. İki haftadan daha uzun süren İED ve stromal ülser ile birlikte aşırı ağrısı olan ve gizlice topikal anestezi kullanmaya devam eden 10 hastada, epitelyal iyileşmeyi hızlandırmak ve/veya ağrıyı azaltmak için serolojik sonuçları negatif olan gebelerden, sezeryanı takiben steril şartlarda ve taze olarak elde edilen amniyon membranı ile AMT yapıldı. Limbal kök hücre yetmezliğine bağlı olarak İED ve

Tablo 1. İlk müracaatta hastalara ait veriler

Olgu sayısı (hasta/göz)	22/25
Yaş (yıl)	34,2
Anestezi kullanım süresi (ay)	2,26

Tablo 2. Medikal veya cerrahi tedavi sonrası hastalara ait veriler

Medikal tedavi ile epitel iyileşmesi (n/%)	15/60
AMT (n/%)	10/40
Penetran keratoplasti (n/%)	2/8
Penetran keratoplasti+limbal kök hücre transplantasyonu (n/%)	1/4
Epitel iyileşme zamanı	
aralık (gün)	7-45
ortalama (gün)	21,1±13,1
Müracaat-AMT intervali	
aralık (gün)	14-45
ortalama (gün)	26,1±9,5
AMT sonrası epitelyal iyileşme	
aralık (gün)	15-90
ortalama (gün)	64,1±31,1
Takip	
ortalama (ay)	15,6±9,1
Görme keskinliği (son kontrol)	
0,5 ve daha iyi (n)	13
0,2-0,4 arası (n)	7
0,1 ve daha az (n)	5
Endotel hücre sayısı (hücre/mm)	
Etkilenmiş göz	2694±233
Sağlam göz	2865±270

Tablo 3. Komplikasyonlar

	olgu sayısı	%
Katarakt	1	4
Göz içi basınç artışı	2	8
Stromal erime	2	8
Amniyon ayrılması	1	4
Konjonktivalizasyon	1	4
Greft reddi	1	4
Greft yetmezliği	2	8

stromal erimesi olan 1 gözde limbal otogreft transplantasyonu ile kombine PK yapıldı. Stromal opasite ile birlikte azalmış görme keskinliği olan 5 gözden, epitel defektinin düzelmesinden en az 6 ay sonra 2 gözde PK yapıldı ve 3 göz ise PK bekleme listesine alındı. Tedavi sürecinde tüm hastalardan psikiyatri konsültasyonu istendi. Resim 1 ve Resim 2'de sırasıyla AMT uygulanan bir gözün cerrahi öncesi ve sonrası biyomikroskopik fotoğrafı gösterilmiştir.

Tedavinin başlangıcından itibaren kontroller bireysel temelde yapıldı. Kontrollerde görme keskinliği ölçüldü, biyomikroskopik kontroller yapıldı ve komplikasyonlar kaydedildi. Hastaların 6. aydaki kontrollerinde, her iki gözde de speküler mikroskopik (SP2000P, Topcon) ölçüm yapıldı. Hastaların sağlıklı ve etkilenmiş gözlerinden elde edilen sonuçlar karşılaştırıldı.

Verilerin tanımlayıcı ve istatistiksel analizleri SPSS for Windows (version 11.5, SPSS Inc, Chicago, IL) programında yapıldı. Ortalamalar arasındaki farkların incelenmesinde Paired Samples T Test ve Wilcoxon Signed Rank Test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için P değerinin 0,05'ten düşük olması şartı arandı.

Bulgular

Hastaların tümü erkekti ve bir olgu dışındaki tüm olgular sanayide çalışmaktaydı (Tablo 1). Hastaların ortalama yaşı 34,2±6,5 yıl (aralık: 24-47 yıl) idi. Hastaların topikal anestezi kullanımına başlaması ile kliniğimize başvuru arasında geçen süre 2 hafta ile 13 ay arasında

değişmekte olup, ortalama süre 2,26±3,29 aydı. İlk kontrolde tüm gözlerde kısmi veya total epitel defekti, halka şeklinde stromal keratit ve korneal ödem teşhis edildi. Hastalar ilk müracaat ettikleri tarihten itibaren en az 3 ay olmak üzere ortalama 15,6 ±9,1 ay süre ile takip edildi.

Medikal tedavi sonucu 15 (%60) gözde epitel defekti iyileşti (Tablo 2). Ortalama epitel iyileşme zamanı 21,1±13,1 gündü (aralık: 7-45 gün). Korneal ödem, tedavi sonrası 1 ile 3 ay arasında iyileşti. Hiçbir olguda korneal sürüntü ve biyopsi üreme olmadı. Medikal tedavi başlangıcından AMT'ye kadara geçen ortalama süre 26,1±9,5 gündü. AMT sonrası 8 gözde (%80) epitel iyileşti. AMT sonrası ortalama epitel iyileşme zamanı 64,1±31,1 gündü (aralık: 15-90 gün). Bir gözde amniyon membranı ikinci haftada yerinden ayrıldı. Tekrar AMT sonrası epitel defekti düzeldi. AMT sonrası 3. haftada stromal erimesi devam eden 1 gözde, limbal otogreft transplantasyonu ile kombine PK yapıldı.

AMT sonrası ikinci günden itibaren ilacı bilinçsiz olarak kullanmaya devam eden 1 hasta dışında tüm hastalarda, ağrı şikayetinde belirgin bir azalma gözlemlendi. Takiben parenteral narkotik analjezikler sonlandırıldı ve nonsteroid antiinflamatuar ilaç kullanımı azaltıldı. Hastaların biri hariç tümünde topikal anestezi alma ihtiyacı ortadan kalktı.

Tedavi öncesi tüm gözlerde görme el hareketi ile 0,1 arasındaydı. Epitelyal iyileşme sonrası 23 gözde (%92) görme

keskinliği arttı ve 2 gözde (%8) değişmedi. Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği 13 gözde (%52) 0,5 ve daha iyiydi. Stromal opasite nedeniyle 7 gözde (%28) görme keskinliği 0,1 ve daha düşüktü. PK yapılan 3 gözle birlikte son kontrolde, düzeltilmiş görme keskinliği 13 gözde (%52) 0,5 ve daha iyi, 7 gözde (%28) 0,2 ile 0,4 arasında ve 5 gözde (%20) 0,1 ve daha az olarak ölçüldü. Az görme nedeni 2 gözde greft yetmezliği ve diğer gözlerde santral veya parasantral stromal opasite idi. Tedavi sonrası son kontroldeki ortalama görme keskinliği tedavi öncesi seviyesinden anlamlı olarak daha iyiydi ($p<0,05$).

Speküler mikroskopik ölçüm alınabilen 13 gözde ortalama endotel sayısı 2694 ± 233 hücre/mm² idi. Bu hastaların sağlam gözlerindeki ortalama endotel sayısı ise 2865 ± 270 hücre/mm² idi. Sağlam ve etkilenmiş gözler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Diğer hastalarda yoğun opasiteden veya bilateral etkilenimden dolayı ölçüm yapılamadı.

Psikiyatrik konsültasyonda 8 hastada (%36,3) kişilik bozukluğu ve ilaç kullanımına yatkınlık tespit edildi. Bu hastalardan 2'sinde epitelyal iyileşme sonrası takipler sırasında topikal anestezi kullanımıyla ilgili tekrar toksik keratopati gelişti. Bunlardan 1 gözde medikal tedavi sonrası epitel iyileşti. Diğer gözde ise İED nedeniyle 1. ayda AMT yapıldı.

Takiplerde 1 gözde (%4) katarakt ve 2 gözde (%8) topikal antiglokamatöz damlalar ile kontrol altına alınan göz içi basınç artışı tespit edildi. AMT sonrası 1 gözde amniyon zarı yerinden ayrıldı ve 1 gözde de stromal erime devam etti. PK sonrası 1 gözde tekrarlayan epitel defekti sonrası greft yetmezliği ve kısmi konjonktivalizasyon gelişti. Diğer PK'lı 1 gözde 8.nci ayda gelişen immunolojik greft reddi sonucu greft saydamlığını kaybetti.

Tartışma

Topikal anestezi ajanının dozuna, kullanım sıklığına ve süresine bağlı olarak, değişen derecelerde toksik keratopatiye neden olur.^{6,8} Toksik keratopatiler özellikle korneal epitel kaybı ve halka şeklindeki stromal infiltrasyonlarla birlikte orantısız ağrı ile karakterizedir.^{1-3,5} Ancak halka şeklinde stromal infiltrasyonlar, topikal oküler anestezi kullanımı dışında, akantomoeba ve viral etkenli keratitler gibi kronik keratitlerde de ortaya çıkabilir. Dolayısı ile halka şeklindeki stromal infiltrasyonla birlikteki keratitlerin ayırıcı tanısında toksik keratopatilerin akıldaki tutulması, önlenabilir bir hastalığı tanımakla beraber tedavi sonuçlarını önemli ölçüde etkilemektedir.^{5,9,10}

Hastalar tarafından topikal anestezi ajanının ağrıyı azaltmak amacı ile daha fazla kullanımı, korneadaki yapısal değişikliklere bağlı olarak şiddetli ağrıya neden olmakta, bu da topikal anestetik kullanım sıklığını arttırmaktadır.^{8,9} Ayrıca kronik oküler topikal anestezi kullanımı anestezi ajanının etkilerinde azalmaya yol açmakta, ağrıdaki artma ile birlikte daha sık damla kullanma ihtiyacı ile gelişen kısır bir döngü oluşmakta ve sonuçta korneal hasarı daha da artmaktadır.

Topikal anestezi aşırı kullanımına bağlı olarak toksik keratopati gelişen hastalarımızın tümü metal kaynak işkolunda

çalışmaktaydı ve eczaneden reçetesiz olarak temin etmiş oldukları proparakain göz damlasını yabancı cisim yaralanması sonrası rutin olarak kullanmaktaydı. Bu hastaların yaklaşık hepsi bu süreç boyunca anestezi ajanı kullanımı konusunda, gerek görmedikleri için doktorlara bilgi vermeye gerek duymamışlardır. Bunlardan %22,7'si göz şikayetleri nedeni ile farklı zamanlarda, farklı kliniklerde yatarak tedavi gördüğü sırada dahi topikal anestezi kullanımına devam ettiği, hatta bir hastada bu sürenin bir yıldan fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu süreçte psikiyatri konsültasyonunda hastaların %36,3'ünde kişilik bozukluğu, ilaç ve madde bağımlılığına yatkınlık tespit edilmiştir. Benzer şekilde ilaçlara reçetesiz erişim, psikiyatrik hastalıklar ve/veya daha önce var olan fazla ağrı hassasiyetinin hastaların topikal anestetik suistimalini artırdığı bildirilmiştir.¹⁰

Anestezi kullanımıyla ilgili toksik keratopatilerin tedavisinde ilk adım topikal anestezi ajanının kesilmesidir.^{10,11} Biz de anestezi ajanla birlikte hastaların halen kullandıkları tüm prezervan içeren medikasyonları kestik ve prezervan içermeyen suni gözyaşları ve prezervan içermeyen steroid ile yoğun medikal tedaviye başladık. Bazı çalışmalarda akantomoeba keratit veya infeksiyöz keratit nedeniyle açık teşhise kadar başlangıçta topikal steroid kullanılmamış veya sistemik steroid kullanılmıştır.^{10,12} Çalışmamızda medikal tedavi sonrası gözlerin %60'ında epitel defekti düzelmiştir ve ortalama epitel iyileşme zamanı 21,7 gün olarak bulunmuştur. Beraberinde stromal infiltrasyon kaybolmuş ve korneal ödem çözülmüştür. Birçok çalışmada da benzer şekilde epitel iyileşme süresi için 3 gün ile 6 hafta arasında süreler bildirilmiştir.^{10,12} Ayrıca, diğer tüm çalışmalarda da bildirildiği gibi, klinik bulgularla orantısız ağrı hastaların tümünde vardı ve tekrar kullanımına neden olan bu ağrı nedeniyle özellikle yatan hastalara sistemik analjezik ve/veya antienflamatuar verildi.¹²

Korneadaki İED'nin ve stromal ülserlerin tedavisinde AMT'nin yararlı bir tedavi olduğu bildirilmiştir.^{13,14} AMT ayrıca kimyasal yanık sonrasında ve ileri evre sikatriyel oküler yüzey hastalığı olan hastalarda oküler yüzeyin yeniden oluşturulmasında, pterijum ekzisyonunda ve semptomatik büllöz keratopatide yapılmıştır.^{14,15} Çalışmamızda, yoğun medikal tedaviye rağmen İED'nin ve stromal ülserlerin iki haftadan daha uzun sürdüğü ve özellikle de aşırı ağrı nedeniyle hastaların anestezi kullanma isteklerinin devam ettiği durumlarda AMT yapılmıştır. Hastaların tümünde topikal anestezi ve paraneural analjezik ve antienflamatuar kullanma isteklerinde azalma gözlenmiştir. AMT sonrası gözlerin %80'ninde epitelizasyon sağlanmıştır.

Toksik keratopilerde epitelyal iyileşme sonrası santral korneanın tutulumuna ve skarın yoğunluğuna bağlı olarak görme ışık hissinden, tam görmeye kadar çok farklı bir şekilde etkilenebilmektedir.^{5,11} Çalışmamızda medikal tedavi ve AMT sonrası iki göz dışında tüm gözlerde görme keskinliği artmıştır. Ancak santral kalıcı korneal kesafet nedeniyle görme 7 gözde düşük kalmıştır. Görmeyi etkileyen santral korneal kesafet nedeniyle PK planlanan 5 gözden 2'sinde PK yapılmıştır. Son kontrolde gözlerin %52'sinde düzeltilmiş görme keskinliği 0,5 ve daha iyi bulunmuştur.

Topikal anesteziğin kullanımına bağlı keratopatilerde keratoplasti örneklerinde endotelin dejeneratif ve hiposellüler olduğu yapısal çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁶⁻¹⁹ Bu çalışmada spekül mikroskopik ölçüm yapılabilen etkilenmiş gözlerde ortalama endotel hücre sayısı, normal gözlere kıyasla daha düşük bulunmuştur ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Hastaların etkilenmiş gözlerindeki endotel hücre sayısındaki bu azalmanın anesteziğin toksisitesi ve uzun süre devam eden inflamasyon sonucu olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak, topikal anesteziğin aşırı dozda kullanılması, ciddi toksik keratopatlere neden olabilmekte ve hastalığın yoğun tedavisine rağmen, santral veya parasantal stromal opasite sonucu, belirgin görme kaybı ile sonuçlanabilmektedir. Topikal anesteziğin ajanın kesilmesi, prezervan içermeyen suni gözyaşı ve steroidlerin yoğun kullanımı toksik keratopatilerdeki epitel defektlerinin ve stromal ülserlerin tedavisinde oldukça etkili ve başarılıdır. Ayrıca toksik keratopatilerdeki İED ve stromal ülserlerin tedavisinde, özellikle ağrının azaltılması ile birlikte, ağrıya bağlı anesteziğin aşırı kullanımındaki kısır döngüyü ortadan kaldırmada AMT etkili ve başarılı bulunmuştur. Her ne kadar topikal anesteziğin aşırı kullanımı sonucu gelişen toksik keratopatilerde medikal tedavi ve cerrahi girişimler ile başarılı sonuçlar elde edilse de, topikal anesteziğin kornea ve oküler yüzey üzerindeki ciddi yan etkileri nedeniyle, hastaların bu ilaçlar konusunda yeterince bilgilendirilmesi ile birlikte topikal anesteziğin reçetesiz olarak hastalara satışına da kesinlikle izin verilmemelidir. Ayrıca 22 olgudan 3'ünün doktor reçetesi ile ilaca ulaştığı düşünülürse hekimlerin topikal anesteziğin ilaçları reçete ederken toksik olabileceğini göz önüne almaları ve bu konuda daha dikkatli olmaları gerektiği görülmektedir.

Kaynaklar

1. Penna EP, Tabbara KF. Oxybuprocaine keratopathy: a preventable disease. *British J Ophthalmol*. 1986;70:202-4.
2. Dass BA, Soong HK, Lee B. Effects of proparacaine on actin cytoskeleton of corneal epithelium. *J Ocul Pharmacol*. 1988;4:187-94.
3. Boljka M, Kolar G, Vidensek J. Toxic side effects of local anaesthetics on the human cornea. *Br J Ophthalmol*. 1994;78:386-9.
4. Collins M, Seeto R, Campbell L, Ross M. Blinking and corneal sensitivity. *Acta Ophthalmol*. 1989;67:525-31.
5. Rocha G, Brunette I, Le François M. Severe toxic keratopathy secondary to topical anesthetic abuse. *Can J Ophthalmol*. 1995;30:198-202.
6. Harnisch JP, Hoffmann F, Dumitrescu L. Side-effects of local anesthetics on the corneal epithelium of the rabbit eye. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1975;17:197-71-81.
7. Moreira LB, Kasetsuwan N, Sanchez D, Shah SS, LaBree L, McDonnell PJ. Toxicity of topical anesthetic agents to human keratocytes in vivo. *J Cataract Refract Surg*. 1999;25:975-80.
8. Tonjum AM. Effects of benzalkonium chloride upon the corneal epithelium studied with scanning electron microscopy. *Acta Ophthalmol*. 1975;53:358-66.
9. Norrn MS, Opauszki A. Effects of ophthalmic vehicles on the stability of the precorneal film. *Acta Ophthalmol*. 1977;55:23-34.
10. Rosenwasser GO, Holland S, Pflugfelder SC, et al. Topical anesthetic abuse. *Ophthalmology*. 1990;97:967-72.
11. Varga JH, Rubinfeld RS, Wolf TC, et al. Topical anesthetic abuse ring keratitis: report of four cases. *Cornea*. 1997;16:424-9.
12. Webber SK, Sutton GL, Lawless MA, Rogers CM. Ring keratitis from topical anaesthetic misuse. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1999;27:440-2.
13. Letko E, Stephen U, Kenyon KR, et al. Amniotic membrane inlay and overlay grafting for corneal epithelial defects and stromal ulcers. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:659-63.
14. Arora R, Mehta D, Jain V. Amniotic membrane transplantation in acute chemical burns. *Eye*. 2005;19:273-8.
15. Chawla B, Tandon R. Sutureless amniotic membrane fixation with fibrin glue in symptomatic bullous keratopathy with poor visual potential. *Eur J Ophthalmol*. 2008; 18:998-1001.
16. Leuenberger PM. Ultrastructure of corneal epithelium after topical anaesthesia. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1973;186:73-90.
17. Brewitt H, Bonatz E, Honegger H. Morphological changes of the corneal epithelium after application of topical anaesthetic ointments. *Ophthalmologica* 1980;180:198-206.
18. Pfister RR, Burstein N. The effects of ophthalmic drugs, vehicles, and preservatives on corneal epithelium: scanning electron microscope study. *Invest Ophthalmol*. 1976;15:246-59.
19. Judge AJ, Najafi K, Lee DA, Miller KM. Corneal endothelial toxicity of topical anesthesia. *Ophthalmology*. 1997;104:1373-9.