



Amiodarona Bağlı Kornea Vertisillatalı Gözlerde Biyomikroskopik Bulguların Konfokal Mikroskop ile Korelasyonu

Correlation of Biomicroscopic Findings with Confocal Microscopy in Eyes with Amiodarone-Induced Cornea Verticillata

Emine Kaya, Suzan Güven Yılmaz, Melis Palamar Onay, Sait Eğrilmez, Ayşe Yağcı
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Amaç: Amiodarona bağlı kornea vertisillata gelişen gözlerde biyomikroskopi ve konfokal mikroskopi bulgularının korelasyonunu araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Amiodaron kullanımına bağlı kornea vertisillata saptanan sekiz hastanın 16 gözü değerlendirildi. Keratopati izlenen gözler Orlando'nun yarıklı lamba biyomikroskopi sınıflaması ile evrelendirildi. Konfokal laser-tarayıcı mikroskopi HRT II [Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany] cihazına eklenmiş Rostock kornea modülü kullanılarak uygulandı ve evrelendirme Falke'nin epitelyal hücrelerdeki birikim miktarına dayalı sınıflamasına göre yapıldı. Biyomikroskopik evrelendirme ve konfokal mikroskopide saptanan korneal tutulum özellikleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 8 (5 erkek, 3 kadın) hastanın yaş ortalaması $63,1 \pm 7,2$ (50-69) yıl idi. Hastaların ortalama ilaç kullanım süreleri $12,1 \pm 11,8$ (3-36) ay ve ilaç kullanım dozları $312,5 \pm 223,2$ (100-800) mg/gün olarak saptandı. Muayene esnasında hastaların %50'si ortalama $29,5 \pm 15,8$ (6-40) ay önce ilaç kullanımını kesmiş iken, diğer %50'si halen ilaç kullanmaktaydı. Konfokal mikroskopide bazal epitel, ön, orta ve derin stroma ve endotelde yüksek yansıtıcılıklı depozitler görüldü. Biyomikroskopik evre ile konfokal mikroskopik evre birbiri ile korele bulundu ($r=0,770$, $p<0,001$). Stroma ve endotelde depozit görülme sıklığının biyomikroskopik evre arttıkça artmakta olduğu saptandı (sırasıyla $r=0,844$; $p<0,001$ ve $r=0,551$; $p<0,01$).

Sonuç: Amiodarona bağlı gelişen kornea vertisillata olgularında, biyomikroskopik ile konfokal mikroskopik evrelendirme birbiri ile korele sonuçlar vermektedir. Bu nedenle, amiodarona bağlı gelişen kornea vertisillatalı gözlerde biyomikroskopik evrelendirme, konfokal mikroskopik değerlendirme olanağı bulunmayan kliniklerde yol gösterici bir parametre olarak kullanılabilir. (*Turk J Ophthalmol 2014; 44: 63-67*)

Anahtar Kelimeler: Amiodaron keratopatisi, konfokal mikroskopi, kornea vertisillata

Summary

Objectives: To investigate the correlation between biomicroscopic and confocal microscopic findings in eyes with amiodarone-induced cornea verticillata.

Materials and Methods: Sixteen eyes of 8 patients with amiodarone-induced cornea verticillata were evaluated. Eyes with keratopathy were staged according to Orlando slit-lamp microscopy classification. Confocal laser-scanning microscopy was performed by Rostock cornea modulated to HRT II (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany), and staging was done according to Falke's classification that is based on the degree of epithelial basal cell deposit accumulation. The relation between biomicroscopic staging and corneal involvement detected on confocal microscopy was assessed by Spearman correlation analysis.

Results: The mean age of the 8 patients (5 male, 3 female) was 63.1 ± 7.2 (50 to 69) years. The mean duration of drug treatment was 12.1 ± 11.8 (3 to 36) months, and the mean drug treatment dose was 312.5 ± 223.2 (100 to 800) mg/day. At the time of examination, 50% of the patients had already given up the treatment at a mean of 29.5 ± 15.8 (6 to 40) months ago, whereas the other 50% were still on amiodarone therapy. Hyper-reflecting deposits were observed in the basal epithelium, anterior-, mid-and deep-stroma, and in the endothelium on confocal microscopic examination. Correlation was detected between biomicroscopic and confocal microscopic stages ($r=0.770$, $p<0.001$). Frequency of detecting deposits in the stroma and endothelium was found to be increasing as the biomicroscopic stage increased ($r=0.844$; $p<0.001$ and $r=0.551$; $p<0.01$, respectively).

Conclusion: In amiodarone-induced cornea verticillata, correlated results were detected between biomicroscopic and confocal microscopic staging. Therefore, in clinics where confocal microscopy is not available, biomicroscopic staging can be used as a guiding parameter in eyes with amiodarone-induced cornea verticillata. (*Turk J Ophthalmol 2014; 44: 63-67*)

Key Words: Amiodarone-induced, keratopathy, confocal, microscopy, cornea verticillata

Giriş

Amiodaron angina pectoris, ventriküler taşikardi gibi birçok kardiyak hastalığın tedavisinde kullanılan etkili bir üçüncü sınıf antiaritmik ajandır. İlacın kullanımı yaygınlaştıkça birçok sistemi ilgilendiren çeşitli yan etkileri ortaya çıkmaktadır. Akciğer, tiroid, karaciğer, gözler, cilt ve sinirler en fazla etkilenen organlardır. İlaça bağlı görülen yan etki sıklık ve şiddetinin, kullanım dozu ve süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{1,2}

Amiodaron kullanımı ile ilişkili oküler yan etkiler arasında göz kapağı, kornea, lens ve optik sinir değişiklikleri bulunmaktadır. Bu değişiklikler içinde en sık izlenen bulgular korneada meydana gelmektedir.³⁻⁵ Amfifilik bir ilaç olan amiodaron korneaya; gözyaşı film tabakası, hümeör aköz ve limbal damarlar aracılığıyla ulaşır. İlaç ve metabolitleri lizozomları penetre eder ve hücresel lipitlere bağlanarak lipidoza neden olur.⁶ Amiodaron keratopatisi; her iki gözde, korneal yüzeyde simetrik sarı-kahverengi, sarmal şeklinde birikimlerle karakterizedir ve kornea vertisillata olarak adlandırılmaktadır. Korneal opasiteler, yarıklı lamba biyomikroskopi muayenesi sırasında saptanabilmektedir.³

Konfokal mikroskopi kornea hastalıklarının tanı ve takibinde kullanılan modern bir muayene yöntemidir. Korneal katların gerçek zamanlı görüntülerini yüksek çözünürlüklü olarak hücresel seviyede gösterebilen tek yöntemdir. Korneanın 50 µm kalınlığındaki epitel tabakası, subepitelyal sinir pleksusu, 400 µm kalınlığındaki stroma ve 30 µm kalınlığındaki endotel tabakası konfokal mikroskopi ile gösterilebilir.⁷

Bu çalışmada amiodarona bağlı kornea vertisillata gelişen gözlerde, biyomikroskopi ve konfokal mikroskopi bulgularının korelasyonunu araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hipertansif retinopati açısından kardiyojloji kliniğinden oftalmoloji konsültasyonu istenilen ve insidental olarak amiodarona bağlı kornea vertisillata saptanan ardışık sekiz hastanın 16 gözü, biyomikroskop ve konfokal mikroskop ile değerlendirildi.

Korneada birikime neden olabilecek başka bir hastalık ve/veya ilaç kullanımı öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm olgulara en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), göz içi basıncı (GİB) ölçümü, biyomikroskopi ve fundus muayenesi ile tam bir oftalmolojik muayene yapıldı. Hastaların amiodaron kullanım süreleri, kümülatif dozları ve ilaç kullanımına devam edip etmedikleri kaydedildi.

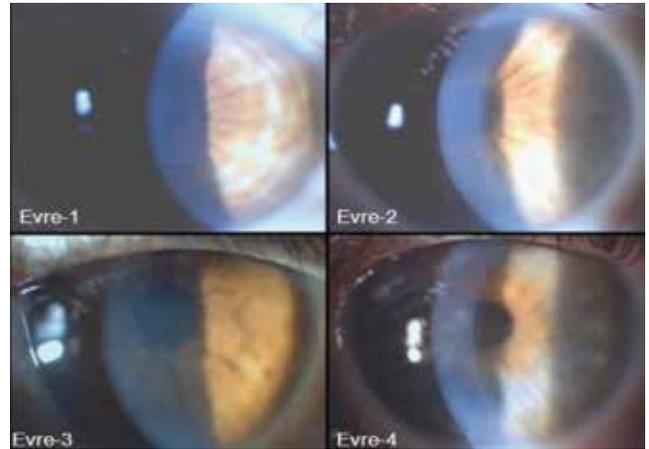
Hastalarda saptanan kornea vertisillata yarıklı lamba biyomikroskopisi ile Orlando ve ark.'nın⁸ tanımladığı sınıflama kullanılarak evrelendirildi. Bu evrelemeye göre; korneanın alt 1/3'ünde horizontal hat oluşturacak şekilde birikim gösteren grimsi veya sarı-kahverengi punktat opasiteler Evre 1, çizgisel birikimlere ilave olarak kedi bıyıkları şeklinde dallanmalar Evre 2, sarmal şeklinde görsel aksa doğru uzanım gösteren halkasal birikimler Evre 3, Evre 3'teki bulgulara ilave olarak korneanın tüm katmanlarında dağınık olarak pigment kümelenmeleri Evre 4 olarak evrelendirildi (Resim 1).⁸

Biyomikroskopik bakının ardından %0,5 proparakain hidroklorür (Alcaine®, Alcon, Fort Worth, Texas, ABD) damlatılarak topikal anestezi uygulandıktan sonra tüm gözlere HRT II [Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany] cihazına eklenmiş Rostock kornea modülü (RCM) kullanılarak konfokal laser tarayıcı mikroskopi uygulandı.⁹ Hastalar biyomikroskop muayenesinde olduğu gibi oturur pozisyonda başını çenelik ve alınlığa dayadıktan sonra düz karşıya bakarken, üzerine bir damla vizkozitesi yüksek suni gözyaşı (poliakrilik asit %0,2) damlatılmış olan objektif korneanın merkezine yaklaştırıldı. Konfokal görüntü düzlemi korneanın içerisinde, mikroskobun lensi aracılığı ile manuel olarak hareket ettirildi. HRT II/RCM ile, 400x400 µm görüntüler elde edildi. Tüm görüntüler dijital ortamda bilgisayarın hafızasına kaydedildi. Epitel düzeyindeki birikimler Falke ve ark.'nın¹⁰ kornea epitel hücrelerindeki bikrim miktarını dikkate alarak tanımladığı sınıflamaya göre evrelendirilirken aynı zamanda ön, orta, derin stroma ve endotel düzeyindeki birikimler de değerlendirildi. Falke ve ark.'nın sınıflamasına göre; 248x281 µm'lik alanda yapılan bazal epitel hücre sayımında, yüksek yansıtıcılıklı hücre içi depozitlerinin görülme oranı <%25 Evre 1, %25-%50 arasında Evre 2, %50-%75 arasında Evre 3, >%75 Evre 4 olarak kabul edildi (Resim 2).¹⁰ Bütün evrelendirmeler aynı araştırmacı (EK) tarafından yapıldı.

Biyomikroskopik sınıflama ve konfokal mikroskopide saptanan korneal tutulum özellikleri arasındaki ilişki, SPSS 16 programı kullanılarak Spearman korelasyon analizi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. p<0,05 değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların beşi (%62,5) erkek, üçü (%37,5) kadın idi. Yaş ortalamaları 63,1±7,2 (50-69) yıl olarak



Resim 1. Kornea vertisillatanın biyomikroskopik evrelendirilmesi

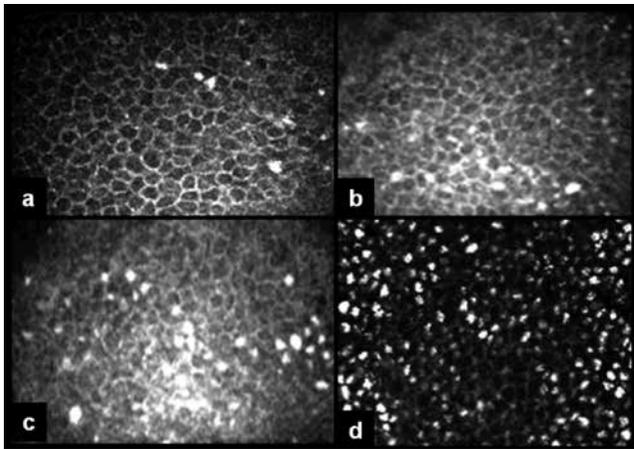
- a Evre 1. Korneanın 1/3 alt yarısında horizontal hat oluşturacak şekilde birikim gösteren grimsi veya sarı-kahverengi punktat opasiteler;
b Evre 2: Korneada horizontal hatta ilave olarak kedi bıyıkları şeklinde dallanmalar;
c Evre 3: Sarmal şeklinde görsel aksa doğru uzanım gösteren halkasal birikimler;
d Evre 4: Sarmal şeklinde halkasal birikimlere ilave olarak korneanın tüm katmanlarında dağınık olarak pigment kümelenmeleri

bulundu. Gözlerde EİDGK'i ortalaması Snellen eşeli ile $0,8 \pm 0,2$ ($0,3-1,0$) iken hastalarımızın hiç birinde görme ile ilişkili şikayet saptanmadı. Ortalama GİB değerleri $14,6 \pm 2,2$ ($10-18$) mmHg olan hastaların hiçbirinde GİB yüksekliği izlenmedi. Gözlerin yedisinde (%43,8) biyomikroskopik muayenede senil nükleer katarakt izlenirken, amiodaron keratopatisi dışında ilave patolojik bulgu yoktu. Tüm hastaların fundus bakıları doğal olarak saptandı.

Biyomikroskopik olarak; gözlerin altısında (%38) evre 1,5'inde (%31) evre 2, ikisinde (%12) evre 3, üçünde (%19) ise evre 4 amiodaron keratopatisi izlendi.

Konfokal mikroskopide epitel bazal hücrelerinde yüksek yansıtıcılıklı hücre içi depozitler izlendi. Depozitler ayrıca ön, orta, derin stromada ve endotelde görüldü. Konfokal mikroskopi kullanılarak yapılan epitel bazal hücre depozit birikimine ait evrelendirmeye göre; gözlerin 5'i (%31) evre 1,4'ü (%25) evre 2,3'ü (%19) evre 3,4'ü (%25) evre 4 idi. Tüm gözlerde ön stromada depozit izlenirken, 10 (%62,5) gözde orta stromada, 9 (%56,2) gözde derin stromada ve 5 (%31,2) gözde endotelde depozit izlendi (Resim 3).

Biyomikroskopik evrelendirme ile konfokal mikroskopik evrelendirme arasında yapılan karşılaştırmada, her iki evreleme birbiri ile istatistiksel olarak anlamlı derecede korele bulundu ($r=0,770$, $p<0,001$; Spearman korelasyon analizi). Biyomikroskopik evre artarken, konfokal mikroskopide korneanın epitelium bazal hücrelerinde görülen birikimlerin oranı da artmaktaydı. Ayrıca biyomikroskopik evrelemeyle epitel dışında korneanın daha derin katmanlarının tutulumu arasındaki ilişki araştırıldığında, ileri biyomikroskopik evrenin, konfokal mikroskopik olarak stroma ve endotelde izlenen depozit sıklığı ile korele olduğu bulundu (sırasıyla $r=0,844$; $p<0,001$ ve $r=0,551$; $p<0,01$; Spearman korelasyon analizi). Biyomikroskopik evre artarken; depozitlerin bazal epitel katmanında depolanma ve derin katmanlara penetrasyon sıklığı keratopatinin şiddeti ile doğru orantılı olarak artmaktaydı.



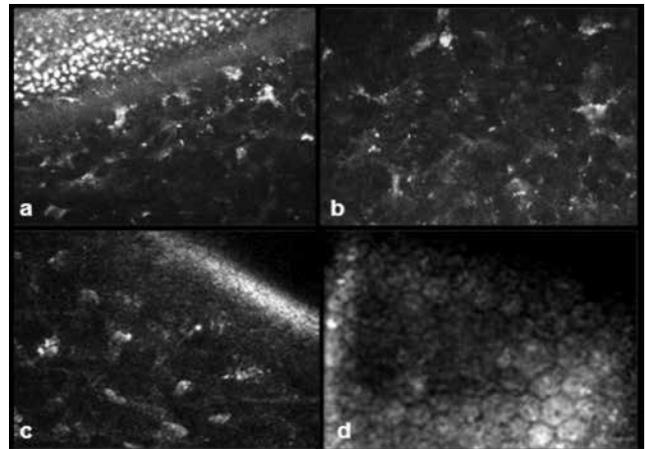
Resim 2. Kornea vertisillatının konfokal laser tarayıcı mikroskopi ile evrelendirilmesi

- a Evre 1. Yüksek yansıtıcılıklı hücre içi depozitlerinin görülme oranı <25 ;
b Evre 2: $25-50$;
c Evre 3: $50-75$;
d Evre 4: >75

Ortalama ilaç kullanım süreleri $12,1 \pm 11,8$ (3-36) ay olan hastaların, ilaç kullanım dozları $312,5 \pm 223,2$ (100-800) mg/gün ve kümülatif dozları $163,6 \pm 221,86$ gr (12,2-584) idi. Biyomikroskopik ve konfokal evre ile ilaç kullanım süresi, günlük doz veya kümülatif doz arasında korelasyon izlenmedi (sırasıyla $p=0,124$ $p=0,404$ $p=0,254$; $p=0,107$ $p=0,422$ $p=0,251$; Spearman korelasyon analizi). Muayene esnasında hastaların %50'si ortalama $29,5 \pm 15,8$ (6-40) ay önce ilaç kullanımını bırakmıştı. Bir hastada ciltte depolanmaya bağlı pigmentasyon değişikliği ve şiddetli fotosensitivite geliştiği için ilaç kesilmek zorunda kalınmışken, diğer 3 (%75) hastada organ tutulumuna bağlı toksisite olmamasına rağmen kardiyolojik nedenlerle ilaç kullanımını sonlandırmıştı. Hastaların %50'si ise halen ilaç kullanmaktaydı. İlaç kullanımını sonlandırılan hastaların gözlerindeki biyomikroskopik evre ortalamaları $2,0 \pm 1,1$ (1-4) iken, konfokal mikroskopik evre ortalaması bununla uyumlu olarak $2,3 \pm 1,0$ (1-4) olarak saptandı. İlacı kullanmaya devam eden hastaların gözlerindeki biyomikroskopik evre ortalamaları $2,3 \pm 1,3$ (1-4) ve konfokal mikroskopik evre ortalamaları $2,5 \pm 1,4$ (1-4) olarak saptandı.

Tartışma

Amiodaron kullanımına bağlı oküler değişiklikler ilk olarak 1964'de tanımlanmıştır.³⁻¹¹ En sık karşılaşılan bulgular korneal birikimler iken bu birikimlerin prevalansını %70 ile %100 arasında bildiren çalışmalar mevcuttur.^{5,11,12} Daha yüksek dozda ve daha uzun süreli amiodarona maruziyetin keratopatinin daha ileri evrede görülmesiyle ilişkili olduğunu belirten çalışmalar mevcut olmakla birlikte,⁸ ilacın dozu ve tedavi süresiyle aralarında korelasyon olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur.¹² Keratopatinin genellikle ilacın en az bir aylık kullanımdan sonra, 1-6 ay arasında görülmeye başladığı bildirilmektedir.¹³ Bununla beraber, tedavinin başlamasından altı gün sonra bile korneal birikimlerin izlenmeye başladığını



Resim 3. Kornea vertisillatada konfokal laser tarayıcı mikroskopi ile ön, orta, derin stroma ve endotel düzeyinde izlenen değişiklikler

- a Ön stromada %100;
b Orta stromada %62,5;
c Derin stromada %56,2;
d Endotelde %31,2 oranında yüksek yansıtıcılıklı hücre içi depozitler izlendi

bildiren yayınlar da vardır.⁸ Hastalarda 200-400 mg/gün doz kullanımında genellikle Evre 1 keratopati izlenirken, Evre 3-4'ün daha yüksek dozdaki kullanım ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.⁸ Çalışmamızda hastaların ortalama ilaç kullanım süreleri 12,1±11,8 (3-36) ay, ilaç kullanım dozları 312,5±223,2 (100-800) mg/gün iken kümülatif dozları 163,6±221,86 gr (12,2-584) idi. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak kornea vertisillatayı en erken üç aylık ilaç kullanımından sonra saptadık. İkaheimo ve arkadaşlarının¹² çalışmalarında olduğu gibi bizim çalışmamızda da biyomikroskopik ve konfokal evre ile ilaç kullanım süresi, günlük doz veya kümülatif doz arasında korelasyon izlenmedi (sırasıyla p=0,124, p=0,404, p=0,254, p=0,107, p=0,422, p=0,251).

Amiodaron tedavisi sonlandırıldığı zaman, keratopatinin 3-20 ay arasında ortadan kaybolduğu belirtilmektedir.^{3,5,11,12} Ancak çalışmamızda, hastaların dört tanesi (%50) ortalama 29,5±15,8 (6-40) ay önce ilaç kullanımını kesmelerine rağmen biyomikroskop ve konfokal mikroskop ile saptanan keratopatilerinin devam etmesi, birikimlerin ilacın kesilmesinden sonra çok daha uzun sürede rezorbe olabildiklerini göstermektedir. Bu hastalarda, biyomikroskopik olarak ortalama 2±1,1 (1-4) evrede ve konfokal olarak ortalama 2,3±1 (1-4) evrede keratopati mevcuttu. İlaç kullanımını hala devam eden grupta ise biyomikroskopik evre ortalamalarının 2,3±1,3 (1-4) ve konfokal mikroskopik evre ortalamalarının 2,5±1,4 (1-4) olduğu izlendi. Olgu sayısının yetersiz olması nedeniyle iki grup arasında istatistiksel çalışma yapılamadı. Bunun yanında iki grubun da biyomikroskopik ve konfokal evre ortalamalarının benzer olduğu izlendi. Hastalar ilk kez muayene edildiği için evrenin gerileyip gerilemediği veya keratopatinin tamamen ortadan kaybolup kaybolmadığını söyleyebilmek için daha uzun dönem takiplere gereksinim vardır.

Tedavi sürecinde ilacın birikimine bağlı olarak birçok sistemi ilgilendiren çeşitli yan etkiler görülebilmektedir. Akciğer, tiroid, karaciğer, gözler, cilt ve sinirler en fazla etkilenen organlardır.⁵ Bizim çalışmamızda ciltte fotosensitivite ve renk değişiklikleri nedeniyle ilacın kesilmesi gereken bir olgu dışında kalan hastaların hiçbirinde diğer sistemlerin tutulumuna bağlı yan etkiler izlenmedi. Hastalar asemptomatik olduklarından hiçbirinde oküler toksisite nedeniyle ilaç kesilmedi, ancak keratopatinin izlemi için yakın takibe alındılar.

Korneadaki birikimler görme keskinliğini etkilemediklerinden varlıkları tedavinin devamı için engel teşkil etmemektedir.^{3,5,11,12} Oküler yan etkilere bağlı olarak en sık karşılaşılan şikayet ışıkların etrafında renkli haleler görülmesi iken fotofobi ve oküler irritasyon da bildirilmiştir.⁵ Çalışmamızda hastaların hiçbirinde bu semptomlara rastlanmadı. Gözlerdeki EİDGK ortalaması 0,8±0,2 (0,3-1) iken görme keskinliğinde azalma izlenen olguların hepsinde görme azlığını açıklayacak düzeyde senil nükleer katarakt mevcuttu. İkaheimo ve ark.'nın¹² yaptığı çalışmada amiodaron kullanan 22 olgunun 44 gözünden 11'inde (%22,2) ön subkapsüler katarakt gelişimi izlenmiştir. Amiodaron kullanımı ile ilişkili olabildiği bildirilen ön subkapsüler katarakta hiçbir hastada rastlanmadı.

Kornea vertisillata amiodaron kullanımına bağlı sıklıkla görülen bir oküler yan etki olmasına rağmen, amiodaron kullanan hastalarda kardiyolog ve oftalmologlar tarafından ne yazık ki, belirlenmiş ortak bir izlem protokolü yoktur. Hastaların çoğu rutin göz bakışı sırasında¹¹ veya çalışmamızda olduğu gibi kardiyologlar tarafından başka nedenle istenilen konsültasyon sonucu tanı almaktadır. Bunun nedeni amiodarona bağlı görülen keratopatinin, fetal pulmoner fibrozis gibi amiodaronun diğer toksik etkileri kadar yıkıcı komplikasyonlara yol açmaması olabilir. Ancak keratopatinin erken tanınması ve görme keskinliğinde azalma veya kamaşma gibi ilacın kesilmesini gerekli kılan görsel yakınmalara yol açacak kadar ilerlemesini önlemek için, ilaç kullanılmaya başlandıktan sonra belli aralar ile göz muayenesinin yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Kornea vertisillatanın rutin klinik pratikte en çok karşılaşılan sebebi amiodaron kullanımınıdır. Fakat bu dağılım paterni Fabry hastalığında izlenen keratopati veya diğer amfifilik ilaçların (klorokin, hidrosiklorokin, indometazin, klorpromazin, meperidin ve uretan) neden olduğu keratopati ile benzerdir. Yarıkli lamba biyomikroskopisi ile ayırıcı tanıların yapılması mümkün değildir.^{5,11,14,15}

Cavanagh ve ark.¹⁶ insan korneasının konfokal mikroskopi bulgularını ilk defa 1993 yılında yayınlamışlardır. O zamandan beri amiodaron keratopatisinin daha ayrıntılı irdelenmesi ve olası diğer nedenlerden ayırımı yapabilecek bulguların tespit edilebilmesi için konfokal tarayıcı mikroskop kullanımı yaygınlaşmıştır.^{10,11,14-16} Konfokal mikroskopik incelemede; amiodaron keratopatisindeki depozitlerin Fabry hastalığındaki sifingolipid birikimlerinden farklı olarak daha yüksek yansıtıcılıkta olduğu, boyutlarının değişiklik gösterdiği ve bunun yanı sıra daha az organize bir patern sergiledikleri bildirilmektedir. Ayrıca amiodaron keratopatisinde subepitelyal sinir tabakalarında ve endotel tabakasında da birikimler izlenebilirken Fabry hastalığında izlenmemektedir.¹⁴ Biz de çalışmamızda stromanın tüm katmanlarında ve endotelde yüksek yansıtıcılıklı depozitleri gözlemledik.

Konfokal mikroskopinin gerek biyomikroskopik muayene gerekse speküler mikroskopiye göre oldukça önemli avantajları bulunmaktadır. Speküler mikroskopi invaziv olmayan, hızlı ve temassız bir yöntem olmakla birlikte sadece epitel ve endotel tabakalarının görüntülenmesine olanak sağlar. Konfokal mikroskopide ise bu özelliklerin yanısıra korneanın tüm katmanlarının hücresel düzeyde incelenmesi mümkündür.¹⁸⁻²⁰

Önceleri amiodaron keratopatisindeki opasitelerin epitelin bazal hücre tabakasında sınırlı olduğuna inanılırdı. Fakat, yapılan ultrastrüktürel ve in vivo konfokal mikroskopi çalışmaları, öncelikle epitelin bazal laminası etkilenirken ilaç alımı devam ederse değişikliklerin diğer tabakalara doğru da ilerlediğini göstermiştir.^{11,17} Ciancaglini ve ark.¹⁷ 2001'de amiodaron keratopatisi izlenen olgularda konfokal mikroskopik bulguları tanımlarken, 2005'de Uçakhan ve ark.¹¹ bu bulguları daha ayrıntılı bir şekilde irdemişlerdir. Uçakhan ve ark.'nın yaptığı çalışmada; 41 olguda %100 oranında bazal lamina seviyesinde parlak, yüksek yansıtıcılıklı hücre içi birikimler izlenirken; evre 2-4 arasında yüzeysel epitelde, ön ve orta stromada ve subepitelyal

sinir tabakasında da birikimler izlenmiştir. Korneadaki değişikliklerin ciddiyeti arttıkça keratopatinin evresinin de arttığını belirtmişler ve konfokal mikroskopinin amiodaron keratopatisinin biyomikroskopik olarak izlenmesinden önce erken tanıda başarısız olduğunu göstermişlerdir.¹¹ Biz de bu bulguları destekler nitelikte, gözlerin hepsinde bazal lamina seviyesinde parlak, yüksek yansıtıcılıklı hücre içi birikimler izlenirken biyomikroskopik evre ile konfokal mikroskopik evrenin anlamlı derecede korele olduğunu saptadık ($r=0,770$, $p<0,001$). Bunun yanı sıra, stroma ve endotelde depozit görülme sıklığı da biyomikroskopik evre ile korele olarak bulundu (sırasıyla $r=0,844$; $p<0,001$ ve $r=0,551$; $p<0,01$).

Hernekadar korneal birikimlerin yanı sıra lamba biyomikroskopisi ile görünür hale gelene dek konfokal mikroskopide bulgu vermese de konfokal mikroskopinin bu depozitlerin patofizyolojisinin anlaşılmasında faydalı olabileceğine inanılmaktadır. Bu bulgular belki de, ilacın bazen ölümcül olabilen diğer sistemik yan etkilerinin gelişiminin anlaşılmasında yardımcı olabilir.¹¹

Konfokal mikroskopi, kesin tanının konulamadığı bazı korneal olgularda mikrostrüktürel değişiklikleri ve depozitleri gösterebilen invaziv olmayan bir tekniktir. Tanının desteklenmesi ve şiddetinin tespit edilmesinde yardımcı olarak kullanılabilir. Buna karşın amiodarona bağlı gelişen kornea vertisillatada biyomikroskopik evrelendirmeye bir üstünlüğü bulunmamaktadır.

Amiodaron birikiminin biyomikroskopik evrelendirmesi ile konfokal mikroskopik evrelendirmesinin gösterdiği yüksek korelasyon, elinde konfokal mikroskopi olanağı bulunmayan göz hekimlerinin de ilgili kardiyoloji konsültasyonlarına yanıt verebileceğini ve güvenle evreleme yapabileceğini göstermektedir.

Kaynaklar

- Siddoway LA. Amiodarone: guidelines for use and monitoring. *Am Fam Physician* 2003;68:2189-96.
- Greene HL, Graham EL, Werner JA, et al. Toxic and therapeutic effect of amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 1983;2:1114-28.
- Ingram DV, Jaggarao NSV, Chamberlain DA. Ocular changes resulting from therapy with amiodarone. *Br J Ophthalmol*. 1982;66:676-9.
- Atilla Z, Alp NM, Gültan E, Güreşer S, Kural G. Amiodaron tedavisine bağlı optik nöropati. *Retina-Vitreus* 2002(Özel sayı)7-14.
- Mantjarvi M, Tuppurainen K, Ikaheimo K. Ocular side effects of amiodarone. *Surv Ophthalmol*. 1998;42:360-6.
- Hollander DA, Aldave AJ. Drug-induced corneal complications. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004;15:541-8.
- Guthoff RF, Baudoïn C, Stave J. Confocal Laser Scanning In Vivo Microscopy. Guthoff RF, Baudoïn C, Stave J. eds. *Atlas of confocal laser scanning in-vivo microscopy in ophthalmology--Principles and Applications in Diagnostic and Therapeutic Ophthalmology* Berlin Heidelberg;Spinger-Verlag ;2006:31-158.
- Orlando RG, Dangel ME, Schaal SE. Clinical experience and grading of amiodarone keratopathy. *Ophthalmol*. 1984;91:1184-7.
- Stave J, Zinser G, Grümmer G, Guthoff R. Der modifizierte Heidelberg-Retina-Tomograph HRT. Erste Ergebnisse einer In-vivo-Darstellung von kornealen Strukturen. *Ophthalmol*. 2002;99:276-80.
- Falke K, Büttner A, Schittkowski M, et al. The microstructure of cornea verticillata in Fabry disease and amiodarone-induced keratopathy: a confocal laser-scanning microscopy study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247:523-34.
- Uçakhan ÖÖ, Kanpolat A, Yılmaz N, Özkan M. Amiodarone keratopathy. An in vivo confocal microscopy study. *Eye Contact Lens*. 2005;31:148-57.
- Ikaheimo K, Kettunen R, Mantjarvi M. Visual functions and adverse ocular effects in patients with amiodarone medication. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002;80:59-63.
- D'Amico DJ, Kenyon KR, Ruskin JN. Amiodarone keratopathy. Drug-induced lipid storage disease. *Arch Ophthalmol*. 1981;99:257-61.
- Wasielica-Poslednik J, Pfeiffer N, Reinke J, Pitz S. Confocal laser-scanning microscopy allows differentiation between Fabry disease and amiodarone-induced keratopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249:1689-96.
- Özgönül C, Ceylan OM, Hürmeriç V, Erdurman FC, Erdem Ü. Oküler Bulguların Fabry Hastalığı Tanısındaki Önemi. *Turk J Ophthalmol*. 2011;41:414-6.
- Cavanagh HD, Petroll WM, Alizadeh H, He YG, McCulley JP, Jester JV. Clinical and diagnostic use of in vivo confocal microscopy in patients with corneal disease. *Ophthalmology*. 1993;100:1444-54.
- Ciancaglini M, Carpineto P, Zuppari E, Nubile M, Doronzo E, Mastropasqua L. In vivo confocal microscopy of patients with amiodarone-induced keratopathy. *Cornea*. 2001;20:368-73.
- Grupcheva CN, Chew GS, Edwards M, Craig JP, McGhee CN. Imaging posterior polymorphous corneal dystrophy by in vivo confocal microscopy. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2001;29:256-9.
- Yılmaz N, Uçanhan ÖÖ, Kanpolat A. In vivo kesit tarayan konfokal mikroskopla normal insan dokusunun değerlendirilmesi. *T Klin Oftalmoloji*. 2003;12:76-81.
- Yaylalı V, Kaufman HE. Kornea'nın in vivo konfokal mikroskopi ile incelenmesi. *MN Oftalmoloji*. 2000;7:227-9.