



Uzun Süreli Topikal Anestezik Kullanımına Bağlı Toksik Keratopatide İn Vivo Konfokal Mikroskopik Bulgular

In Vivo Confocal Microscopic Findings in the Corneas of Patients with Topical Anesthetic Abuse Keratopathy

Sibel Kocabeyoğlu, Yakup Çevik, Mehmet Cem Mocan, Murat İrkeç
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Topikal anesteziklerin uzun süreli kullanımı, korneanın her katında doku hasarı ve inflamatuvar cevaba yol açan toksik keratopatiye neden olmaktadır. Klinik olarak enfeksiyöz keratitler ile benzerliği nedeniyle tanı ve tedavide gecikme görülmektedir. Ayırıcı tanının yapılması ciddi komplikasyonların önlenmesi açısından önem taşımaktadır. Bu yazıda topikal anesteziklerin kötüye kullanımına bağlı keratopati nedeniyle değerlendirilen iki hastanın in vivo konfokal mikroskopik bulguları rapor edilmektedir. (Turk J Ophthalmol 2015; 45: 37-39)

Anahtar Kelimeler: Topikal anestezik kötüye kullanımı, toksik keratopati, in vivo konfokal mikroskopi

Summary

Prolonged use of topical anesthetic agents results in a toxic keratopathy with damage and inflammatory response in all corneal layers. The similarity of the clinical picture with infectious keratitis often leads to a delay in diagnosis and treatment. Consideration of topical anesthetic abuse in the differential diagnosis is crucial to prevent serious complications. In this paper, we report the in vivo confocal microscopic findings of two patients with toxic keratopathy secondary to topical anesthetic abuse. (Turk J Ophthalmol 2015; 45: 37-39)

Key Words: Topical anesthetic abuse, toxic keratopathy, in vivo confocal microscopy

Giriş

Topikal anesteziklerin uzun süreli kullanımına bağlı olarak korneada yüzeysel punktat keratopati, persistan epitel defektleri, halka şeklinde veya diskiform stromal infiltrat ve endotel hücre kaybı görülen klinik bulgulardır.^{1,2,3} Ayrıca, uygun tanı ve tedavi yetersizliği gibi durumlarda görme kaybına neden olan ikincil enfeksiyöz keratitler ve korneal perforasyon gibi ciddi komplikasyonlar görülebilmektedir ve literatürde enükleasyon uygulanan olgular bildirilmiştir.^{3,4} Topikal anestezik kullanımına bağlı keratopati olguları sıklıkla dirençli enfeksiyöz keratit ön tanısı nedeniyle takip edilmektedir ve klinik bulgular açısından şiddetli ağrı ve halka şeklinde keratit varlığında *Acanthamoeba* keratiti ile karışabilmektedir.^{3,5} İn vivo konfokal mikroskopi (İVKM) ile *Acanthamoeba* keratitinde korneada yuvarlak veya oval şekilli, çift duvarlı, hiperreflektif kistik form, fungal keratitlerde ise stromada hiperreflektif dallanma gösteren hif yapıları görülmektedir.⁶ Bu olgu sunumunda topikal anesteziklerin kötüye kullanımına bağlı keratopati nedeniyle değerlendirilen iki hastada İVKM bulgularının rapor edilmesi amaçlanmıştır.

Olgu Sunumları

Olgu 1

Her iki gözünde iki aydır kızarıklık ve bulanık görme şikayeti olan 42 yaşındaki erkek hasta kliniğimizde değerlendirildi. Yapılan oftalmolojik muayenesinde sağ gözde görme keskinliği 0,4, sol gözde 0,05 düzeyinde olup, ön segment muayenesinde sağ gözde konjonktiva hiperemik, kornea yaygın ödemli, merkezde opak izlenmekte ve bu alanda yaklaşık 7 mm genişliğinde epitel defekti mevcut idi. Sol göz ön segment muayenesinde sağ gözdeki bulgulara göre daha yoğun bir konjonktival hiperemi ve kornea ödemi mevcut olup ek olarak ön kamarada 2 mm seviye veren hipopiyon izlendi. Bakteri, mantar ve *Acanthamoeba* açısından konjonktiva ve korneadan yayma ve kültür örnekleri alındı. İVKM ile epitel hücrelerinde polarizasyon ve normal yapısal bütünlükte kayıp, hiperreflektif ve morfolojileri bozulmuş yüzeysel epitel ve bazal epitel hücrelerinin varlığı, yaygın epitel hücre ödemi, stromada yaygın inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve endotele kadar uzanan yaygın korneada saydamlık kaybı, endotel hücrelerinde yaygın ödem sahaları ve blebler saptandı ve

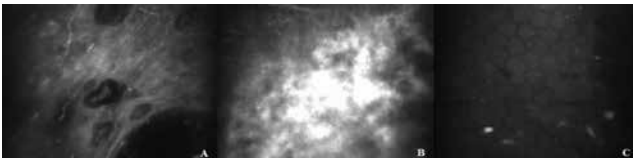
subbazal sinirlerin izlenmediği görüldü (Resim 1). Mantar veya paraziter enfeksiyon lehine hif ya da kistik oluşumlar saptanmadı. Hastanın kaynak işçisi olarak çalıştığı ve yakınlarından şiddetli göz ağrısı nedeniyle son 6 aydır topikal anestetik (proparacaine hydrochloride %0,5, Alcaine, Alcon, Belçika) kullandığı öğrenildi. Hastaya topikal anestetiklerin aşırı kullanımına bağlı keratopati nedeniyle her iki göze prezervan içermeyen suni göz yaşı damlası (Refresh, Allergan Inc., Irvine, California) 2 saatte bir damla şeklinde, karbomer jel (Thilo tears SE, Alcon, Keisberg, Fransa) 4x1/gün ve moksifloksasin damla (Vigamox, Alcon, Teksas, ABD) 8x1/gün başlandı. Hasta psikiyatri bölümüne danışıldı ve tetrasiklik antidepresan ve analjezik etkili trazadon 50 mg başlandı. Hastanın klinik tablosunda belirgin düzelme olmaması üzerine tedavinin 4. gününde otolog serum damla 6x1/gün eklendi. Tedavinin 3. haftasında görme keskinliğinin sağda 0,8, solda 0,6 düzeyine ulaştığı görüldü. Altıncı ayda yapılan İVKM'de epitel düzeyinde kistik boşlukların izlenmediği, stromal keratositlerin daha görünür olduğu saptandı, ancak subbazal sinirler görülmedi (Resim 2).

Olgu 2

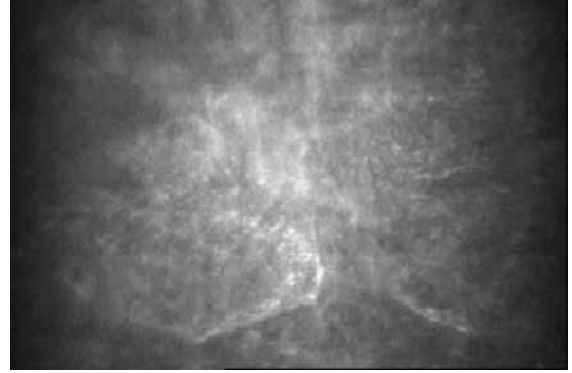
Sağ göz ağrısı ile başvuran 36 yaşındaki erkek hastanın sol gözünün topikal anestetik aşırı kullanımını nedeniyle dış merkezde evissere edilmiş olduğu öğrenildi. Yapılan oftalmolojik muayenede sağ gözde görme keskinliği ışık hissi düzeyinde olup, konjonktiva ödemli ve hiperemik, kornea merkezinde halka tarzında infiltrasyon ve bu alanda geniş epitel defekti saptandı. İVKM'de epitel hücrelerinde polarizasyon ve normal yapısal bütünlükte kayıp, hiperreflektif ve morfolojileri bozulmuş yüzey epitel ve bazal epitel hücreleri, yaygın epitel hücre ödemi, yaygın stroma bulanıklığı ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu olduğu görüldü, subbazal sinirler izlenmedi ve yaygın stromal bulanıklık nedeniyle endotel tabakası görülemedi (Resim 3). Topikal anestetik kullanımının bırakılması ile birlikte sağ göze prezervan içermeyen suni göz yaşı damlası (Refresh, Allergan Inc., Irvine, California) 2 saatte bir damla şeklinde, karbomer jel (Thilo tears SE, Alcon, Keisberg, Fransa) 4x1/gün başlandı. Psikiyatri bölümüne danışılan hastaya trazadon 50 mg başlandı. Klinik tablonun düzelmesi ve ön segment bulgularının gerilemesi üzerine hasta ayaktan takibe alındı ancak hasta taburculuk sonrası kontrol gelmediğinden nihai görme keskinliği değerlendirilemedi.

Tartışma

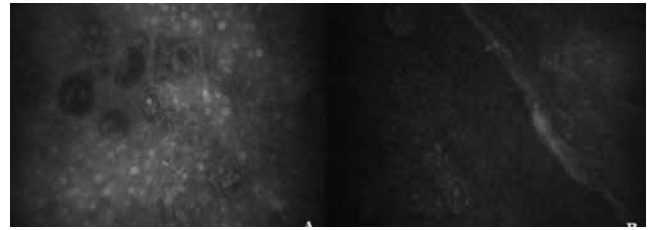
Ülkemizden yayınlanmış geniş serilerde toksik keratopatinin klinik ve tedavisi detaylı olarak incelenmiştir.^{5,7,8,9} Enfeksiyöz



Resim 1. İlk olguya ait korneal in vivo konfokal mikroskopisi (İVKM) görüntüsü. A. Epitel hücrelerinin polarizasyon ve normal yapısal bütünlüklerinde kayıp ile beraber yaygın epitel hücre ödemi. B. Kornea ön stroma seviyesinde yaygın inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve stroma ödemi. Bu düzeyde keratositler izlenmemektedir. C. Endotel hücrelerinde ödem sahaları ve blebler



Resim 2. İlk olgunun altıncı ayda yapılan İVKM'de epitel düzeyinde kistik boşluklar gerilemiş, stromal keratositler seçilmeye başlanmıştır



Resim 3. İkinci olguya ait İVKM görüntüleri. A. Epitelde yaygın inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve hücre ödemi. B. Ön stromada inflamatuvar hücre infiltrasyonu. Subepitelyal sinirler izlenmemektedir

keratit ön tanısı ile tedavi edildiğinde topikal antibiyotiklerin veya antivirallerin uzun süreli kullanımı ile korneadaki toksik etki artmaktadır.⁵ Topikal anestetikler kornea epitel hücrelerinde dezmozom ve mikrovillus kaybı ile hücre organellerinde yıkıma neden olmakta ve bunun sonucunda hücre fonksiyonları ve re-epitelizasyon olumsuz etkilenmektedir.^{10,11} Ayrıca, mevcut tablo mantar enfeksiyonu gibi ağır seyirli sekonder enfeksiyöz keratitler ile komplike olabilmektedir.¹² Bu nedenlerden dolayı uygun tedavi açısından ayırıcı tanıda anestetik kullanımına bağlı toksik keratopatinin düşünülmesi önem taşımaktadır.

İVKM enfeksiyöz keratitler, refraktif cerrahiye bağlı korneal değişiklikler, kornea distrofileri, keratokonus ve sistemik hastalıklarda korneada meydana gelen değişiklikleri ayrıntılı olarak inceleme imkanı sağlamaktadır.^{13,14,15,16}

Bu yazıda sunduğumuz iki olgunun da İVKM incelemesinde epitel düzeyinde alınan kesitlerde normal hücre morfolojilerinin kaybolduğu görülmüş, yüzeyel ve bazal epitel tabakalarının yansıma özelliğinde artış ve yaygın epitel hücre ödemi saptanmıştır. Ayrıca subbazal sinir tabakası her iki olguda da izlenmemiştir. Bizim olgularımızda da gözlemlenen yaygın epitel hücre kaybı varlığında topikal anestetikler epitel altı dokulara penetre olmakta ve daha derin kornea katlarının etkilenmesine neden olmaktadır. Bununla uyumlu olarak olgularımızda İVKM ile stromada yaygın haze ve tüm katmanlarda inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmiştir. Yoğun stromal bulanıklık nedeniyle 2. olguda endotel görüntülenememiş ancak ilk olguda endotel düzeyinde yaygın ödem ve hücreler arasında kistik boşluklar saptanmıştır. Literatürde anestetik kullanımı sonrası keratoplasti

yapılan ve elektron mikroskopisi ile incelenen endotel dokusunda fokal nekroz alanları, hücreler arası mesafelerde artış ve endotel pleomorfizminde artış olduğu bildirilmiştir.¹⁷

İlk olgunun 6 aylık takibinde yapılan İVKM'de topikal anestezi kullanımı bırakılması ve uygun tedavi ile epitel tabakasında ödemin ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunun gerilediği, stromal keratositlerin seçilebildiği görüldü. Ancak subbazal sinirler izlenmedi. Her iki olguda da subbazal sinir kaybının varlığı ve hücresel kesitlerde enfeksiyöz keratitlerle uyumlu kistik oluşum veya hiflerin saptanmaması ayırıcı tanı açısından önem taşımaktadır.

Topikal anesteziğin uzun süreli kötüye kullanımı ülkemizde halen önemli bir sorundur. Bu hastalarda uygun tedavinin başlanması ve olası komplikasyonların önlenmesi açısından ayırıcı tanının erken dönemde yapılması önem taşımaktadır. İVKM, toksik keratopatilerin tanı ve takibinde ve enfeksiyöz keratitlerden ayırıcı tanısında kullanılabilir değerli bir yöntemdir.

Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. McGhee H, Fraunfelder F. Toxicities of topical ophthalmic anesthetics. *Expert Opin drug safe* 2007;6:637-640.
2. Chen HT, Chen KH, Hsu WM. Toxic keratopathy associated with abuse of low dose anesthetic. A case report. *Cornea*. 2004;23:527-529.
3. Rosenwasser GO, Holland S, Pflugfelder SC, Lugo M, Heidemann DG, Culbertson WW, Kattan H. Topical anesthetic abuse. *Ophthalmology*. 1990;97:967-972.
4. Pharmakakis NM, Katsimpris JM, Melachrinou MP, Koliopoulos JX. Corneal complications following abuse of topical anesthetics. *Eur J Ophthalmol*. 2002;12:373-378.
5. Yagci A, Bozkurt B, Egrilmez S, Palamar M, Ozturk BT, Pekel H. Topical anesthetic keratopathy: a commonly overlooked health care problem. *Cornea*. 2011;30:571-575.
6. Kaufmann SC, Musch DC, Belin MW, Cohen EJ, Meisler DM, Reinhart WJ, Udell IJ, Van Meter WS. Confocal Microscopy. A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2004;111:396-406.
7. Erdem E, Undar IS, Esen E, Yar K, Yagmur M, Ersoz R. Topical anesthetic eye drops abuse: are we aware of the danger? *Cutan Ocul Toxicol*. 2013;32:189-193.
8. Kubalođlu A, Sarı ES, Evcili PS, Akyol S, Koytak A, Özertürk Y. Topikal Proparokain'in Neden Olduğu Sekonder Toksik Keratopatiler *Turk J Ophthalmol*. 2012;42:30-34.
9. Yeniad B, Canturk S, Ozdemir FE, Alparslan N, Akarçay K. Toxic keratopathy due to abuse of topical anesthetic drugs. *Cutan Ocul Toxicol*. 2010;29:105-109.
10. Varga JH, Rubinfeld RS, Wolf TC, Stutzman RD, Peele KA, Clifford WS, Madigan W. Topical anesthetic abuse ring keratitis: report of four cases. *Cornea*. 1997;16:424-429.
11. Burns RP. Toxic effects of local anesthetics. *JAMA*. 1978;240:347.
12. Chern KC, Meisler DM, Wilhelmus KR, Jones DB, Stern GA, Lowder CY. Corneal anesthetic abuse and Candida keratitis. *Ophthalmology*. 1996;103:37-40.
13. Mocan MC, Yılmaz PT, Irkeç M, Orhan M. In vivo confocal microscopy for the evaluation of corneal microstructure in keratoconus. *Curr Eye Res*. 2008;33:933-939.
14. İrkeç M, Bozkurt B. The place of confocal microscopy in the diagnosis and pursuit of corneal diseases. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci*. 2007;3:15-24.
15. Pfister DR, Cameron JD, Krachmer JH, Holland EJ. Confocal microscopy findings of Acanthamoeba keratitis. *Am J Ophthalmol*. 1996;121:119-128.
16. Kallinikos P, Berhanu M, O'Donnell C, Boulton AJ, Efron N, Malik RA. Corneal nerve tortuosity in diabetic patients with neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:418-422.
17. Risco J, Millar L. Ultrastructural alterations in the endothelium in a patient with topical anesthetic abuse keratopathy. *Ophthalmology*. 1992;99:628-633.