

# Siklopentolat Göz Damlasına Bağlı Olarak Gelişen Santral Antikolinergik Sendrom

## Central Anticholinergic Syndrome Induced by Cyclopentolate Eye Drops

Dr. Özlen RODOP ÖZGÜR,<sup>a</sup>  
Dr. Nadire ERDOĞAN,<sup>a</sup>  
Dr. Yeşim ORAL,<sup>a</sup>  
Dr. Ömer Kamil DOĞAN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>1.Göz Kliniği,  
Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, İSTANBUL

Geliş Tarihi/Received: 03.03.2008  
Kabul Tarihi/Accepted: 06.05.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Özlen RODOP ÖZGÜR  
Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, 1.Göz Kliniği,  
İSTANBUL  
ozlen74@yahoo.com

**ÖZET** Farklı zamanlarda sekiz yaşında bir kız ve dokuz yaşında bir erkek toplam iki olguda her iki gözüne kırma kusuru muayenesi için fazla miktarda siklopentolat hidroklorür %1 damlatılması sonucu santral antikolinergik sendromu düşündüren belirtilerin ortaya çıkması nedeniyle bunun nedenleri ve sonuçları araştırıldı. Ajitasyon, görsel halüsinasyon, yer ve zaman oryantasyonu bozukluğu, yüzde kızarıklık, hafif ateş gibi belirti ve bulgular gelişen hastalar tıbbi gözetim altında tutulmuşlardır, her iki hasta da sekiz saat içinde kendiliğinden düzelmiştir, ek bir tedavi gerekmemiştir. Siklopentolat göz damlasına bağlı sistemik toksisite nadir de olsa gözlenebilecek bir durumdur, göz hekimleri bu ilacın ciddi yaşamsal yan etkilerinin olabileceğini akılda tutmalı ve aileleri bu konuda uyarmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Siklopentolat, toksisite

**ABSTRACT** An 8-year-old girl and a 9-year-old boy developed symptoms suggesting central anticholinergic syndrome after instillation of overdose cyclopentolate hydrochlorid 1% for cycloplegic refractive examination at different times; the causes and results of this phenomenon were investigated. Both of the patients who developed signs and symptoms such as agitation, visual hallucinations, space and time disorientation, flushing of face, mild hypertermia, were observed, both patients recovered spontaneously within 8 hours, and no additional treatment was required. Though systemic toxicity due to cyclopentolate eye drops is rare it can occur, ophthalmologists should be aware of the serious vital side effects of this drop and parents should be warned regarding this issue.

**Key Words:** Cyclopentolate, toxicity

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2008;17(4):286-9

Oftalmolojik muayenede, özellikle çocukların kırma kusuru muayenesinde sikloplejik ajanlar çok sık kullanılmaktadır. Siklopentolat en sık kullanılan sikloplejik ve midriyatik ajandır. Siklopentolat atropin gibi bir muskarinik reseptör antagonistidir. Atropine benzer yan etkilerine nadir de olsa rastlanmaktadır. Santral antikolinergik sendrom (SAS) olarak adlandırılan sistemik toksisite ilk defa 1966 yılında Longo tarafından tanımlanmıştır. Ajitasyon, nöbet, huzursuzluk, halüsinasyon, oryantasyon bozukluğu, stupor, koma, solunum depresyonu gibi belirtiler görülen sendrom atropin ve skopolamin gibi antikolinergik ilaçlar dışında opiatlar, benzodiazepinler, fenotiazinler, ketamin, simetidin, propofol, etomidat, nitroz oksit ve volatil anestetiklerin sistemik toksisitesi sonucu gelişebilmektedir.<sup>1-4</sup>

Bu çalışmada siklopentolat göz damlası sonrası sistemik toksisite gelişen iki olgu sunulmuştur.

## OLGU 1

Sekiz yaşında bir kız çocuğuna kırma kusuru muayenesi için her iki gözüne 5 dakika arayla üç kez birer damla siklopentolat hidroklorür %1 damlatması tarif edilmiştir. Ancak hasta yakını her iki göze 5 dakika arayla üç kez üçer damla damlatmıştır. Özgeçmişinde daha önce bilinen herhangi bir ilaca karşı allerjisi olmayan ancak astımı olan hasta üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle içinde psödoefedrin, klorfeniramin, parasetamol bulunan bir ilaç ve antitüsif olarak butamirat sitrat içeren bir ilaç kullanmaktaydı. Hastanın son damladan 15 dakika sonra yer ve zaman oryantasyonunun bozulduğu, hafif ajitasyonunun ve görsel halüsinasyonlarının varlığı gözlemlendi.

Fizik muayenesinde koltukaltı vücut ısısı 37°C, nabız (80/dakika) normaldi. Sistemik muayenesinde ek bir patolojiye rastlanmadı. Pupillaları dilate idi, ışık reaksiyonu yoktu, yüzünde kızarıklığı vardı. Santral antikolinergik sendrom tanısıyla çocuk acil ünitesinde 24 saat boyunca intravenöz (IV) serum fizyolojik verilerek takip edilen hasta sekiz saat sonra kendiliğinden düzeldi. Pupil dilatasyonu dört gün sonra düzeldi.

## OLGU 2

Dokuz yaşında erkek çocuğunun sikloplejik refraksiyon muayenesi için her iki gözüne 5 dakika arayla üç kez birer damla siklopentolat hidroklorür %1 damlatması tarif edilmiştir. Hasta yakını tarafından hastaya 40 dakika süresince 5 dakika arayla toplam dokuz kez sikloplejik damla damlatılmıştır. Hastada son damladan sonra yerinde duramama, sürekli hareket etme gibi hafif ajite davranışlar, irritasyon ve yer, zaman, kişi oryantasyon bozukluğu gözlemlendi.

Fizik muayenesinde nabız 60/dakika ve koltukaltı vücut ısısı 37.2°C idi. Pupillaları tam dilate idi ve ışık reaksiyonu yoktu. Yüzünde kızarıklık olan hastanın sistemik muayenesinde ek bir patolojiye rastlanmadı. Öz geçmişinde bir özellik mevcut değildi. Çocuk acil ünitesinde santral antikolinergik

sendrom tanısıyla IV serum fizyolojik verilerek takip edilen hastanın tüm bulguları sekiz saat sonra kendiliğinden düzeldi. Pupilla dilatasyonu üç gün sonra düzeldi.

## TARTIŞMA

Siklopentolat hidroklorür %1 çocuklarda kırma kusuru muayenesinde sık kullanılan, midriyazis ve siklopleji yapan bir sentetik antikolinergiktir. Yeterli derinlikte sikloplejiyi kısa sürede göstermesi ve çabuk düzelmesi bir avantajdır. Yaygın kullanımına rağmen nadir de olsa doza ve diğer faktörlere bağlı olarak sistemik veya göze ait yan etkileri olabilmektedir. Erken doğmuş, ciddi hastalığı olanlar ve düşük kilolu çocuklarda toksisite riski daha fazladır. Kadınlar, açık tenli çocuklar, Down sendromu olanlar da toksisiteye daha yatkındır.<sup>2</sup>

Göze ait komplikasyonlar arasında açığı kapanması, glokomu, konjonktiva ve korneada pigmentasyon, ön kamarada pigment, lakrimal kanal tıkanıklığı, maküla ödemi, korneal endotel hasarı, hiperemi, allerji, bulanık görme bulunmaktadır. Sistemik toksisite doza bağımlı ve tekrarlayan damlatmalar sonucu gelişebilmektedir.<sup>3</sup> İlk olguda bir kerede fazla sayıda siklopentolat damlatma hikayesi mevcut iken, ikinci olguda aralıklarla sık siklopentolat damlatma hikayesi vardı. Ayrıca birinci hasta üst solunum yolu enfeksiyonunun semptomatik tedavisi için; içinde psödoefedrin, klorfeniramin, parasetamol içeren bir ilaç ve antitüsif olarak butaminat sitrat içeren bir ilaç kullanmaktaydı. Psödoefedrin semptomimetik bir ajan ve bir antihistaminik olan klorfeniramin antikolinergik etkisi olan bir ajandır. Butaminat sitrat santral etkili antitüsif bir ajandır.<sup>4</sup> İlk olguda aşırı doz uygulamını yanında hastanın sistemik olarak kullandığı ve semptomimetik ve antikolinergik etkileri bulunan diğer ilaçlarla birlikte siklopentolat uygulamasını santral sinir sistemi (SSS)'ne toksik etkiyi arttırmış olabilir.

Sistemik komplikasyonlar taşikardi, hipertansiyon, baş ağrısı, aritmi, konfüzyon, görsel veya işitsel halüsinasyon, ataksi, yüksek ateş, ciltte kızarıklık ve kuruluk, susuzluk, kuru ağız, konvüziyon, sinirlilik, koma gibi semptomimetik ve parasempatolitik etkilerdir.<sup>1,2,3,5</sup> SSS toksisitesi

antikolinerjik etkinin medulla ve serebellar merkezleri uyarmasına bağlıdır. Normalde uygulamadan 20-30 dakika sonra gelişir ve 6 saat gibi bir sürede sekel bırakmadan düzelir. Halüsinasyonların başka bir sebebi siklopentolatın amino-dimetil grubunun LSD (halüsinojenik bir ajan)'nin amino-dimetil grubuna benzerliği olabilir.<sup>2</sup> Bu yan etkiler kendiliğinden geçerken, antikolinesteraz inhibitörü olan fizostigmin ciddi toksisiteleri engelleyebilir.<sup>2</sup> Akut ajitasyon ve halüsinasyon durumlarında IV midazolam bolus ve infüzyon şeklinde verilebilir. SSS toksisitesi çok nadir olmasına rağmen bazı çalışmalar %4 gibi yüksek bir psikoz insidansı yayınlamışlardır.<sup>2,6</sup> Bizim her iki olgumuzda da görsel halüsinasyon, konfüzyon, yüzde kızarma ve iritabilite mevcuttu, ancak yoğun bakım desteği gerektirecek derecede ağır toksisite belirtilerine rastlanmadı ve hastaların her ikisi de 6-8 saat içinde kendiliğinden düzeldi.

Sekiz gönüllü üzerinde yapılan bir çalışmada hastalara 30 µl siklopentolat damlatıldıktan sonra plazma konsantrasyonu ölçülmüştür. Pik plazma konsantrasyonuna 30 dakika sonra ulaşılmış ve bazı olgularda 2 saat sonra gastrointestinal emilime bağlı ikinci konsantrasyon piki görülmüştür. Ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 111 dakika olarak bulunmuştur.<sup>7</sup> Olgularımızın her ikisinde de sistemik toksisite belirtileri önceki çalışmadaki plazma konsantrasyon pikine ulaşma süresi ile uyumlu olarak 30-40 dakika sonra başlamıştır.

Siklopentolat göze topikal olarak uygulandığında hem gözden, hem de sistemik yoldan iyi emilir, sistemik absorpsiyon transkonjonktival ve nazolakrimal kanaldan olmaktadır. Sistemik emilim ayrıca orofarenks ve sindirim sisteminden, ciltten de olmaktadır. Hem konjonktiva, hem de nazal mukoza iyi ilaç absorbe eden yüzeylere sahiptir.<sup>1,8,9</sup> Kavernoöz sinüs ve derin serebral venlerden direkt olarak beyine geçebilir. Normal şartlarda göz çok küçük miktarda damlayı akmadan konjonktiva kesesi içinde tutabilir. Tek bir damla ilaç 30 µL hacimedir, bu miktar da normal insan konjonktiva kesesi hacmi kadardır. Sadece tek bir göz kırılması ile bu miktar 10 µL'e düşmektedir. Yani hemen arkadan damlatılan diğer damlaların hiçbir

göz tarafından emilmemektedir. Fazlası ya gözkağından dışarı akmakta ya da nazolakrimal kanal yoluyla burun, nazofarenks veya orofarenks mukoza tarafından emilmektedir. Daha sonra damlatılacak damlanın etkili olabilmesi için arada yaklaşık 5 dakika gibi bir süre bırakılması gerekmektedir.<sup>10</sup> Bu bilgi göz önünde tutulduğunda ilk olgumuzda bir kerede çok sayıda siklopentolat damlatma hikayesi mevcuttu, bu durumda siklopentolat daha çok nazal mukoza tarafından emilmiştir. İkinci olguda ise aralıklarla sık sayıda siklopentolat damlatılma hikayesi mevcuttu. Bu hastada ise ilaç her seferinde hem konjonktiva hem de nazal mukoza tarafından emilmiş olabilir. Siklopentolat içeren göz damlalarının uygulanmasından sonra gelişebilen halüsinasyon ve diğer antikolinerjik toksisite etkileri her yaş grubunda bildirilmiştir.<sup>1,2,5,6,11</sup> Yan etkilerin görülmesinde dozun ve bazı diğer faktörlerin de önemi vardır, bu yüzden aşırı dozdan kaçınılmalı, uygulamadan sonra punktuallara bası yapılmalı ve yüksek ısı ve nemli ortamlardan kaçınılmalıdır. Normal 35 µl damla yerine, 5 µl mikro damlaların veya seyreltilmiş damlaların kullanımı da etkileri azaltabilir.<sup>2,12</sup> Aileler mutlaka damla uygulanımı sırasında bu tür yan etkilerin olabileceği konusunda uyarılmalı, bilgilendirilmelidir. Poliklinik şartlarında hasta yoğunluğu nedeniyle ilk damla damlatıldıktan sonra diğer iki damlayı damlatmak üzere siklopentolat şişesi hasta yakınlarına verilmiştir ve uygulama şekli aileler tarafından yeterince anlaşılmadığı için ilaç fazla ve sık damlatılmıştır. Hastalara herhangi bir ilaca karşı allerjisi olup olmadığı veya başka bir hastalık için herhangi bir ilaç kullanıp kullanmadıkları sorulmamıştır. Göz muayenesi sırasında çoğu zaman sistemlerin veya kullanılmakta olan ilaçların sorgulanması atlanmaktadır. Siklopentolat damlanın aile tarafından damlatılmasının medikolegal açıdan sorun oluşturup oluşturmayacağı tartışılabilir. Ancak daha güçlü ve uzun etkili sikloplejik ajan olan atropin sülfat küçük yaştaki olgulara üç gün süreyle evde damlatılmak üzere verilebilmektedir veya siklopentolat damla üveit tedavisinde hastaya reçete edilebilmektedir. Burada dikkat edilmesi gereken hasta yakınının yan etkiler ve uygulama şekli konusunda yeterince aydınlatılmasıdır. Ancak dam-

la damlatılmadan önce hastaya allerjisi olup olmadığı ve kullanmakta olduğu ilaçların sorulmamış olması hastada daha ciddi komplikasyonlar geliştiği takdirde hekimi medikolegal açıdan zor durumda bırakabilir.

Sikloplejik ilaçların yaygın kullanımına rağmen oküler ve sistemik yan etkileri nadiren de ol-

sa gelişebilmektedir. Hekim olarak bu tür yan etkilerin gelişebileceği hatırlanmalı, aileler bu konuda uyarılmalı, başka semptomimetik veya antikolinerjik etkisi olan ilaç kullanım hikayesi sorgulanmalı ve tetkik amaçlı damlalar ya hekim tarafından ya da tecrübeli hemşire tarafından damlatılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Demayo AP, Reidenberg MM. Grand mal seizure in a child 30 minutes after Cyclogyl (cyclopentolate hydrochloride) and 10% Neo-Synephrine (phenylephrine hydrochloride) eye drops were instilled. *Pediatrics* 2004;113:e499-500.
2. Bhatia SS, Vidyashankar C, Sharma RK, Dubey AK. Systemic toxicity with cyclopentolate eye drops. *Indian Pediatr* 2000;37:329-31.
3. Rengstorff RH, Doughty CB. Mydriatic and cycloplegic drugs: a review of ocular and systemic complications. *Am J Optom Physiol Opt* 1982;59:162-77.
4. Sarıkayalar F. Zehirlenmeler. *Katkı Pediatri Dergisi* 2001;22: 377-95.
5. Kulka PJ, Toker H, Heim J, Joist A, Jakschik J. Suspected central anticholinergic syndrome in a 6-week-old infant. *Anesth Analg* 2004;99:1376-8.
6. Jones LW, Hodes DT. Possible allergic reactions to cyclopentolate hydrochloride: case reports with literature review of uses and adverse reactions. *Ophthalmic Physiol Opt* 1991;11:16-21.
7. Lahdes K, Huupponen R, Kaila T, Monti D, Saetone MF, Salminen L. Plasma concentrations and ocular effects of cyclopentolate after ocular application of three formulations. *Br J Clin Pharmacol* 1993;35:479-83.
8. Kaila T, Huupponen R, Salminen L, Iisalo E. Systemic absorption of ophthalmic cyclopentolate. *Am J Ophthalmol* 1989;107:562-4.
9. Haaga M, Kaila T, Salminen L, Ylitalo P. Systemic and ocular absorption and antagonist activity of topically applied cyclopentolate in man. *Pharmacol Toxicol* 1998;82:19-22.
10. Bodor N, Buchwald P. Ophthalmic drug design based on the metabolic activity of the eye: soft drugs and chemical delivery systems. *AAPS J* 2005;7:E820-33.
11. Mirshahi A, Kohnen T. Acute psychotic reaction caused by topical cyclopentolate use for cycloplegic refraction before refractive surgery: case report and review of the literature. *J Cataract Refract Surg* 2003;29: 1026-30.
12. Elibol O, Alçelik T, Yüksel N, Caglar Y. The influence of drop size of cyclopentolate, phenylephrine and tropicamide on pupil dilatation and systemic side effects in infants. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:178-80.