

Topikal Anesteziklerin Kötü Kullanımına Bağlı Gelişen Toksik Keratopati

Toxic Keratopathy Associated with Abuse of Topical Anesthetics: Case Report

Dr. Ebru TOKER,^a
Dr. Esra ASFUROĞLU^a

^aGöz Hastalıkları AD,
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 31.05.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 10.02.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Esra ASFUROĞLU
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları AD, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
dresraasfur@gmail.com

ÖZET Topikal anestezik ilaçların kötü kullanımına bağlı toksik kornea hasarı gelişen üç olgunun dört gözü çalışmaya dahil edildi. Tüm olgularda göze birçok defa çapak kaçması sonucu acil servise başvurma hikâyesi mevcuttu. Üç olguda kornea hasarına yol açan ilaç %0,5'lik proparakain hidroklorür idi. Ortak özellik olarak hastalar bu ilacı reçetesiz şekilde eczanelerden temin etmişlerdi ve ilacı kullandıklarını kabul etmiyorlardı. Hastalarda bu ilacın kullanma süresi 1 haftayla 3 ay arasında değişmekteydi. Başlangıç görme keskinlikleri el hareketi düzeyindeydi. Olgularda, iyileşmeyen epitel defekti ve halka şeklinde stroma infiltratı mevcuttu. Üç hastanın ikisinde hipopiyon bulunmaktaydı. Kültürlerinde üreme olmayan hastalara bandaj kontakt lens uygulandı, profilaktik antibiyotik ve koruyucu içermeyen suni gözyaşı tedavisi başlandı. Ağrı kontrolü için sistemik narkotik analjezik tedavisi verildi. Hastaların üçünde de psikiyatri konsültasyonları sonucu majör depresyon tespit edilerek antidepresan tedavi başlandı. İlk olguya penetran keratoplasti uygulandı ve cerrahi sonrası 5. ay kontrolünde düzeltilmiş görme keskinliği 0.9 seviyesine ulaştı. Tedaviyle ikinci hastada son görme keskinlikleri sağ ve sol gözde 0.7, üçüncü hastada ise sol göz görme keskinliği 1.0 olarak izlendi.

Anahtar Kelimeler: Kornea opasitesi; epitelium, kornea; anestezikler, lokal; uygulama, topikal

ABSTRACT In this study we report four eyes of three patients with toxic keratopathy caused by the abuse of topical anesthetic eye drop. All cases referred to the emergency department with the complaint of stuck burr on the cornea. In all cases toxic keratopathy caused by the topical 0.5% proparacaine hydrochloric acid. The common feature of these patients was that they provided this topical eye drop from a pharmacy without a prescription and they all denied topical anesthetic abuse. Patients continued using this topical anesthetic drop with a duration of 1 week to 3 months. At presentation the visual acuities of the effected eyes were at the level of hand movement. On slit lamp examination persistent epithelial defects and ring shaped stromal infiltrates were observed. In two of three patients hypopyon was also detected. To these culture negative cases, bandage contact lens was applied and prophylactic topical antibiotic therapy was continued together with non-preservative artificial tears. Systemic narcotic analgesics were initiated for pain control. Psychiatric consultation revealed a diagnosis of major depression and antidepressive regimen was started in all cases. Penetrating keratoplasty was performed to the first case and five month after the surgery the corrected visual acuity in the right eye reached the level of 0.9. The final visual acuity improved to 0.7 in both eyes of the second case and to 1.0 in the left eye of the third case.

Key Words: Corneal opacity; epithelium, corneal; anesthetics, local; administration, topical

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2010;19(2):125-31

Oftalmolojide topikal anestezik damlalar, kornea ve konjonktiva dokusunun dış tabakalarını hissizleştirmek için kullanılmaktadır. Lokal anesteziklerin, hücre membranlarının Na⁺ iyonlarına geçirgenliğini azaltarak hücrenin depolarizasyonunu ve aksiyon potansiyel

iletimini engelledikleri gösterilmiştir.¹ Bu damlaların, doktor kontrolü dışında aşırı dozda kullanılması kornea dokusunda geri dönüşümsüz hasarla sonuçlanabilmektedir. Oftalmolojide kötüye kullanımı bildirilen topikal anestezipler arasında %0.4-0.5'lik tetrakain, proparakain ve oksibuprokain bulunmaktadır. Bu olgu serisinde, topikal proparakain hidroklorür %0.5'lik oftalmik solüsyonu (Alcaine®, Alcon, Belçika) kötü kullanan üç olgu bildirilmiştir.

OLGU SUNUMU

OLGU 1

Yirmi beş yaşındaki, kaynak işçisi erkek hasta, sol gözde 1 haftadır olan kızarıklık, batma, yanma ve ağrı şikâyetleri ile tarafımıza başvurdu. Hastanın hikâyesinden, 2.5 ay önce sağ gözüne çapak kaçmasını takiben keratit ön tanısı ile üniversite hastanesine yönlendirildiği ve burada 3 hafta süren bir tedavi sonrası kendi isteği ile taburcu olduğu öğrenildi. Hastanın muayenesinde sağ göz görme keskinliği el hareketi düzeyinde, sol göz görme keskinliği tamdı. Yapılan biyomikroskopik muayenesinde sağ göz konjonktivası yaygın hiperemikti ve korneasında 4 x 5.5 mm boyutlarında boya alan epitel defekti mevcuttu. Korneanın opak, vaskularize olması sebebiyle ön kamara net olarak değerlendirilemiyordu (Resim 1a). Sol göz kapağında hafif hiperemi mevcuttu, ön segment muayenesi doğaldı. Hasta sağ gözde geçirilmiş keratit, inatçı epitel defekti ön tanıları ile servisimize yatırıldı.

Sağ gözden kültür alındıktan sonra topikal antibiyoterapi (moksifloksasin damla 8 x 1) ve koruyucusuz suni gözyaşı tedavisi başlandı. Hastanın yapılan takiplerinde sol gözde kapaklarda hiperemi ve ödem artışı oldu, preseptal selülit düşünüldü. Sol göz için topikal ve intravenöz (IV) antibiyotik tedavisi (moksifloksasin damla 6 x 1, ampicilin-sulbaktam 3 x 1gr IV) başlandı. Tedaviye rağmen preseptal selülitinde gerileme olmadı. Paranasal sinüs tomografisinde maksiller sinüsleri dolu olarak saptanan hastaya Kulak Burun Boğaz Hastalıkları birimi tarafından sinüs dekompresyonu uygulandı. Operasyon sonrası hastanın preseptal selülitini bir miktar geriledi.

Verilen tedavilere rağmen takiplerinde hastanın sağ gözündeki epitel defektinde iyileşme saptanmadı, kültürlerinde üreme tespit edilmedi. Hastada, mikrobiyal olmayan keratitin topikal anesteziğin kötü kullanımına bağlı olabileceği düşünüldü ve hasta ısrarla topikal anesteziğin kötü kullanımını açısından sorgulandı. Diğer hastanelerdeki yatışları ile ilgili epikriz belgeleri istendi, fakat sonuç alınamadı. Hasta topikal anesteziği kullandığını kabul etmedi. Bunun üzerine hastanın daha önce yatarak tedavi edildiği üniversite hastanesi ile iletişime geçildi ve topikal anesteziğin (proparakain hidroklorür %0.5, Alcaine®, Alcon) kötü kullanımını tanısı ile tedavi gördüğü öğrenildi.

Mevcut antibiyoterapisi profilaktik doza indirilerek, topikal anesteziği kullanımı yasaklandı, bantlı kontakt lens (PureVision® plano, Bausch & Lomb, Rochester, New York) takıldı ve suni gözyaşı tedavisi başlandı. Algoloji bölümüne danışılarak, şiddetli ağrısına yönelik sistemik antiinflamatuvar ve narkotik analjezik tedavisi (laroksikam 4 x 16 mg IV, tramadol 2 x 100 mg oral) düzenlendi. Psikiyatri konsültasyonu istendi. Psikiyatri konsültasyonu sonucu hastaya majör depresyon ve topikal anesteziği bağımlılığı tanısı konularak tedavisi başlandı.

Bu arada sol gözde preseptal selülit bulgularının bir miktar gerilediği, fakat tamamen düzelmediği ve kapak cildinde allerjik egzama ile uyumlu sertleşme, pullanma olduğu görüldü, korneada epitel defekti geliştiği saptandı. Bu bulgularla hastanın sol gözüne de topikal anesteziği damlattığı düşünüldü. Hasta tekrar uyarılmasına rağmen, her iki gözüne de topikal anesteziği kullanmaya devam ettiği yakınlarından öğrenildi. Tedaviye uyum göstermeyen hastanın sağ gözüne penetran keratoplasti operasyonu uygulandı (Resim 1b). Cerrahi sonrası beşinci ay kontrolünde hastanın sağ gözde görme keskinliği 0.9 seviyesine ulaştı (Resim 1c).

OLGU 2

Altmış beş yaşındaki, mesleği oyuncak imalatçısı olan hasta, gözüne çapak kaçması sonrası her iki gözde kızarıklık ve şiddetli ağrı şikâyeti ile tarafımıza başvurdu. Hastanın yakınlarından alkol bağımlısı olduğu, daha önce de göze birçok defa çapak kaçması nedeni ile reçetesiz olarak topikal anesteziği



RESİM 1: (a) Birinci olguda başvuru anında sağ göz konjonktivada yaygın hiperemi, korneada epitel defekti ve yaygın vaskülarizasyon. (b) Tedaviye uyum göstermeyen ilk olguda, epitel defektinin kapanması sonrası kornea merkezinde nedbe dokusunun oluşması ve yaygın vaskülarizasyon. (c) Birinci olguya uygulanan penetran keratoplasti sonrası beşinci ay kontrolünde hastanın 0.9 seviyesindeki görme keskinliği.

kullandığı öğrenildi. Başvuru esnasında sağ ve sol göz görme keskinlikleri el hareketi düzeyindeydi. Yapılan biyomikroskopik muayenesinde her iki gözde geniş epitel defekti, halka şeklinde stroma infiltratı ve hipopiyon mevcuttu (Resim 2 a,b,c,d). Kornea lezyonlarından kültür alındıktan sonra topikal anestezi kullanımı yasaklanarak bandaj kontakt lens (PureVision® plano, Bausch & Lomb, Rochester, New York) takıldı, profilaktik topikal antibiyotik (moksifloksasin damla 6 x 1) ve koruyucusuz suni göz yaşı tedavisi başlandı. Algoloji bölümüne danışılarak, şiddetli ağrısına yönelik sistemik antiinflamatuvar ve narkotik analjezik tedavi (laroksikam 4 x 16 mg IV, tramadol 2 x 100 mg oral) verildi. Psikiyatri konsültasyonu istendi ve sonucunda hastada majör depresyon tespit edildi. Tedavi ile her iki gözde epitel defekti kapandı ve tedaviye koruyucusuz topikal steroid (prednizolon asetat 4 x 1) eklendi. Stroma inflamasyonu gerileyerek her iki göz görme keskinliği 0.7 seviyesine ulaştı (Resim 2 e,f).

OLGU 3

Otuz beş yaşındaki mesleği inşaat işçisi olan erkek hastanın, 1 hafta önce sol gözüne çapak kaçması sonucu bir dış merkezin acil bölümüne başvurduğu öğrenildi. Bu merkezde çapak çıkarılarak tedavisi düzenlenen hasta, mevcut tedavi ile görme bulanıklığının artması üzerine enfektif keratit ön tanısı ile tarafımıza yönlendirilmiştir.

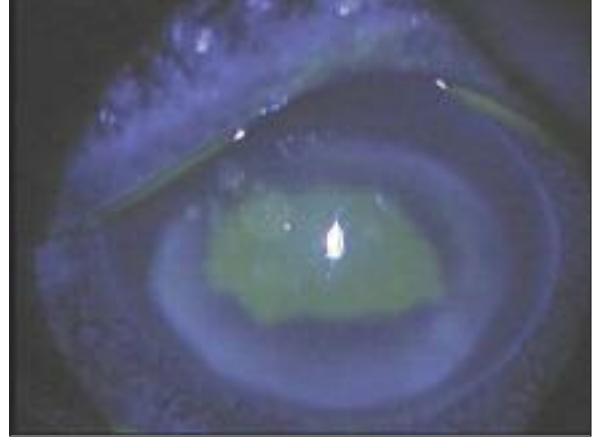
Hastanın muayenesinde sağ göz görme keskinliği el hareketi, sol göz düzeltilmiş görme keskinliği 0.7 olarak saptandı. Sağ gözünü 6 yıl önce

geçirdiği travmatik perforasyon sonucu kaybettiği öğrenildi. Yapılan sol göz biyomikroskopik muayenesinde yaygın konjonktiva hiperemisi, korneada 2.5 x 4.8 mm boyutlarında epitel defekti, kornea alt yarısında yoğun fokal stroma infiltratı ve çevresinde halka şeklinde infiltrasyon tespit edildi. Sol gözden kültür alınarak, travma sonrası enfeksiyöz keratit ön tanısı ile topikal antibiyotik tedavisi (moksifloksasin damla 8 x 1) başlandı.

Hastanın, yapılan takipleri sırasında korneadaki epitel defekt boyutunda artış ve fokal stroma infiltratı komşuluğunda uydu lezyon saptandı. Mantar enfeksiyonu açısından kültürleri tekrarlandı ve antifungal tedavi olarak topikal flukonazol 8 x 1 olacak şekilde başlandı. Kültürlerinde mantar üremesi saptanmadı. İzleminde epitel defekti 5 x 5 mm boyutlarına ulaşan hastanın, düzeltilmiş görme keskinliği 0.4 düzeyine geriledi. Kültürlerinde üreme olmayan, mevcut antifungal ve antibakteriyel tedavi ile iyileşmeyen hastada topikal anesteziğin kötü kullanımı düşünüldü ve hasta ısrarla bu açıdan sorgulandı. Sonuç olarak, bu ilacı eczaneden reçetesiz şekilde temin ettiği ve şiddetli ağrısı nedeni ile son bir haftada 10 dakika ara ile kullandığı (bir haftada 11 şişe proparakain hidroklorür %0.5 tükettiği) öğrenildi. Sonrasında hastanın yatışı yapılarak hemen topikal anestezi damla kullanımı yasaklandı, bandaj kontakt lens (PureVision® plano, Bausch & Lomb, Rochester, New York) takıldı, koruyucusuz suni gözyaşı ve profilaktik topikal antibiyotik tedavisi (moksifloksasin damla 6 x 1) başlandı.



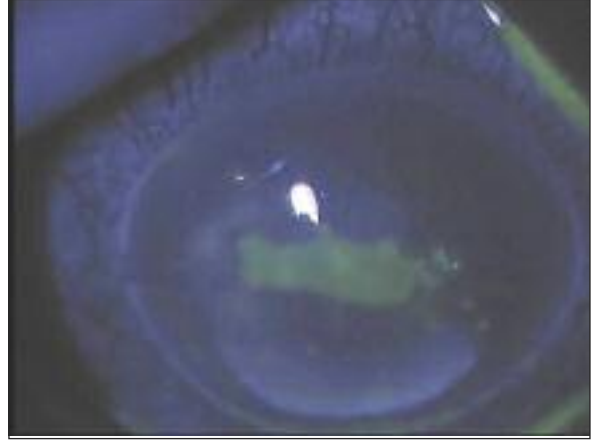
a



b



c



d



e

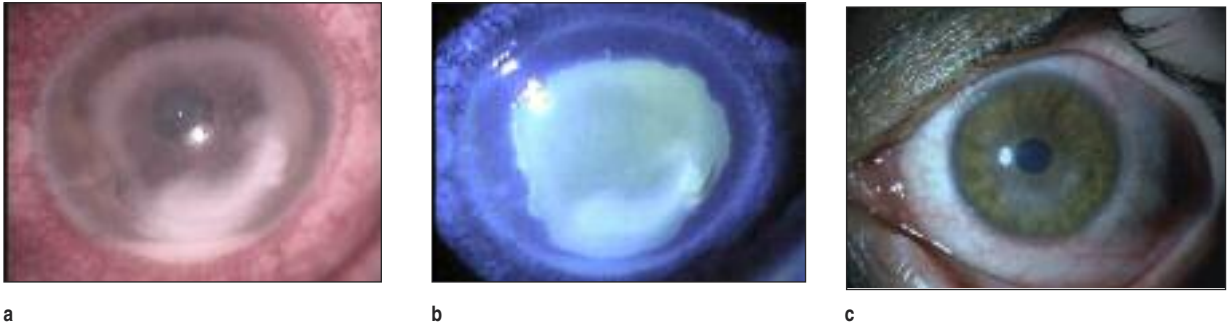


f

RESİM 2: (a) İkinci olguda, başvuru anında sol gözde ve (c) sağ gözde halka şeklinde stroma infiltrasyonu ve hipopiyon mevcut. (b) Başvuru anında sol ve (d) sağ gözde boya alan epitel defekti. (e) Tedavi sonrası sol ve (f) sağ gözde stroma bulanıklığı, epitel defektinin tamamen iyileşmesi.

Tedaviyi önerilen şekilde uygulamayan ve topikal anestezisi kötü kullanmaya devam eden hastada, başvuru sonrası 14. günde korneada 8 x 8 mm

boyutlarında büyük bir epitel defekti, halka şeklinde stroma infiltrasyonu ve hipopiyon izlendi (Resim 3a,b). Görme keskinliği 0.3 seviyesine gerilemiş



RESİM 3: (a) Üçüncü olguda, başvuru anında sol göz konjunktivada yaygın hiperemi, halka şeklinde stroma infiltrasyonu ve hipopiyon. (b) Tedaviye uyum göstermeyen hastada 14. günde yapılan muayenede boya alan geniş epitel defekti. (c) Hastanın topikal steroidle tedavisi sonrası 2. ay kontrolünde tamamen iyileşmiş epitelyum defekti ve kornea alt bölgesinde gerileyerek bulanıklık şekline dönüşmüş stroma infiltratı.

olarak bulundu. Çıkarılmış olduğu bandaj kontakt lens yeniden takıldı, ağrı konsültasyonu istenerek sistemik narkotik analjezik tedavisi, (laroksikam 4 x 16 mg IV, tramadol 2 x 100 mg oral) olacak şekilde verildi. Yapılan psikiyatri konsültasyonu sonucunda majör depresyon tespit edilen hastaya antidepressif tedavi başlandı.

Hastanede yatışı süresince, tüm kontrollere ve önlemlere rağmen topikal anestetik kullanmaya devam eden hastanın, bu ihtiyacı verilen narkotik analjezik tedavisi ile giderek azaldı. Verilen tedavi ile hastanın epitel defekti tamamen iyileşti. Halka şeklinde stroma infiltrasyonunda gerileme oldu, görme keskinliği 0.7 seviyesine ulaştı. Hastanın tedavisine, topikal koruyucusuz steroidli damla (deksametazon sodyum fosfat, 4 x 1) eklenerek taburcu edildi (Resim 3c). İkinci ay kontrolünde yapılan muayenesinde hastanın görme keskinliği tam olarak saptandı.

TARTIŞMA

Lokal anestezi vücudun bir bölümünün his duyunu kaybetmesi anlamına gelmektedir. Lokal anestetiklerin, hücre membranlarının Na⁺ iyonlarına geçirgenliğini azaltarak hücrenin depolarizasyonunu ve aksiyon potansiyel iletimini engelledikleri gösterilmiştir.¹

Lokal anestetiklerin yan etkileri arasında, epitel hücre mikrovilluslarına hasar vermeleri (epitel-yotoksik etki), sebep oldukları lokal allerjik reaksiyonlar (göz kapağında hiperemi, ödem ve egzamatöz lezyonlar), diğer topikal ajanların epitel geçirgenliğini azaltmaları sayılabilir.

Bu ilaçların sık kullanımı, akut dönemde kornea tabakalarında (yüzeysel noktasal keratopati, inatçı epitel defektleri, ön kamara reaksiyonu ve keratit presipitatlar, halka şeklinde stroma infiltrasyonu, stroma ödemi, Descement membranında katlantı, endotel hücre kaybı gibi) ciddi ve geri dönüşümsüz hasarla, kronik dönemde kornea nedbeleşmesi, yüzeysel ve derin vaskülarizasyonla hatta ileri aşamalarda gözün kaybı ile sonuçlanabilir.²⁻⁷ Topikal anestetiklerin kullanımı sonucu oluşan toksik etkilerin mekanizması olarak üç hipotez öne sürülmüştür. Birincisi, bu ilaçların kullanımı sonrası epitel hücre nekrozu, mikrovillus hasarı, epitel hücreleri arasındaki desmozomların sayısı ve bağlantılarının azalması gibi değişiklikler oluşturdukları yönündedir.⁷ Bu olaylar kornea epitel hücrelerinin göçünün bozulmasına, kullanım devam ettiği süreçte gecikmiş epitel iyileşmesine ve inatçı epitel defektlerine yol açmaktadır.⁸ İnatçı epitel defekti olan hasta ciddi göz ağrısı sebebi ile anestetik damla kullanmaya devam etmektedir ve bu epitel defektinin iyileşmesini engelleyerek daha şiddetli bir ağrıya sebep olmaktadır. Hasta şiddetli ağrı sebebiyle topikal anestetikli damlalara bağımlı hale gelmektedir. Topikal anestetiklerin korneadaki serbest sinir uçları üzerine toksik etkileri olduğu ve topikal anestetiklerin etkisi geçtikten sonra duyulan şiddetli ağrının bununla ilgili olabileceği öne sürülmektedir. Sonuç olarak, bir kısır döngü içine girilmiş olur. Topikal anesteziğin kötü kullanımında tedavinin temel noktası bu kısır döngüyü kırmaktır. Topikal anestetiklerin kötü kullanımı sonucu oluşan toksik etkileri ile ilgili ikinci hipotez

ise, epitel hücre yıkımı sonucu serbest kalan anti-jenlere karşı vücudun bağışıklık sisteminin antikör üretimine başlaması, antijen antikör komplekslerinin oluşması, bu komplekslerin bizim üç olgumuzda da görüldüğü gibi kornea epitel ve stroma dokusu hasarına yol açmalarıdır.⁴ Sonuç olarak kornea incilir ve skatrizan bir doku meydana gelir.² Bu konudaki son hipotez ise, topikal anesteziğin ih-tiva ettikleri koruyucu maddelerin toksik etkileri sonucu epitel defektlerinin meydana gelmiş olma-sıdır.^{2,4,9}

Korneadaki yan etkilerinin yanı sıra topikal anesteziğin damlaların kötü kullanımına bağlı aller-jik cilt reaksiyonlarının da görülebileceği bildiril-miştir. Bizim ilk olgumuzda da benzer şekilde sağlam gözüne bu ilacı damlatması sonucu kapak cildinde egzamatöz değişiklik ile uyumlu sertleş-me, pullanma ve kapak ödemi geliştiği düşünül-müştür.

Bazı araştırmacılar tarafından topikal aneste-zik kullanan hastalarda, psikiyatrik hastalık ve madde bağımlılığı insidansı yüksek olarak bildiril-miştir.⁴ Bunun bir açıklaması olarak psikiyatrik rahatsızlığı olan olgularda, ağrı eşliğinin daha düşük olabileceği düşünülmüştür.¹⁰ Bizim iki olgumuzda da, psikiyatri konsültasyonu istenmiş ve sonucun-da hastalara majör depresyon tanısı konularak teda-vileri başlanmıştır. Bir olgumuzda ise önceden bilinen alkol bağımlılığı mevcuttur. Bu sebeple, hastalar mutlaka psikiyatri bölümünde konsülte edilmelidir.

Topikal anesteziğin kötü kullanımı, antifun-gal, antibakteriyel tedavilere cevap vermeyen, alın-an kültürlerde üremesi olmayan, ciddi göz ağrısının ve göz kapağında egzamatöz reaksiyonla-rın eşlik ettiği hastalarda ayırıcı tanılar arasında mutlaka düşünülmelidir.¹¹ Ayrıca bizim hastaları-mızda da izlendiği gibi halka şeklinde stroma infiltratıyla seyreden iyileşmeyen epitel defektli kronik

keratit olguları, klinik açıdan *Acanthamoeba kera-titi* ile karışabilmektedir.

Yapılan araştırmalarda, lokal anesteziğe bağılı kornea hasarı gelişen olgularda, bakteriyel ek enfeksiyonların da görülebileceği (*Staphylococcus, Streptococcus, Capnocytophaga, Proteus, Bacillus* türleri) bildirilmiştir.^{4,7,12} Chern ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise, topikal anesteziği kötü kullanan dört olgunun, verilen topikal kortikoste-roid tedavisi nedeniyle *Candida* enfeksiyonlarına eğilimli oldukları üzerinde durulmuştur.¹³ Bu se-beple, başvuru anındaki kültürlerinde üreme ol-mayan hastalarda, ilerleyen zamanlarda ek enfeksiyonlara yatkınlık olabileceği akılda tutul-malı ve belli aralıklarla hastalardan kültür alınma-sına devam edilmelidir.

Ek olarak, bu hastalarda, yukarıda belirtildiği üzere mevcut kısır döngünün kırılabilmesi için, ağ-rı bölümünün kontrolünde sistemik analjezik teda-viye başlanması gerekmektedir. Topikal anestezi-k kullanımının engellenebilmesi için tüm önlemler alınmalı, epitel defektine yönelik olarak bandaj kontakt lens takılmalı ve koruyucusuz suni gözya-şı tedavisi başlanmalıdır. Ek enfeksiyonların önlen-mesi açısından profilaktik topikal antibiyotik tedavisi verilmelidir.

Tedaviye uyum göstermeyen, kronik iyileş-meyen olgularda amniyon zarı uygulaması ve ke-ratoplasti diğer tedavi seçenekleri arasında sayılabilir.

Sonuç olarak, topikal anesteziğin kötü kul-lanımı özellikle sık çapak kaçma öyküsü ve psiki-yatrik açıdan problemi olan hastalarda daha sık gözlenmektedir ve ciddi oküler komplikasyonlara, görme kaybına neden olabilir. Bu ilaçların reçetey-le satılması, erişiminin zorlaştırılması, sağlık çalı-şanlarının, eczacıların ve hastaların topikal ane-steziklerin toksik etkileri konusunda bilgilendiril-mesi önemli derecede önleyici rol oynayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Scholz A. Mechanisms of (local) anaesthetics on voltage-gated sodium and other ion channels. *Br J Anaesth* 2002;89(1):52-61.
2. Varga JH, Rubinfeld RS, Wolf TC, Stutzman RD, Peele KA, Clifford WS, et al. Topical anesthetic abuse ring keratitis: report of four cases. *Cornea* 1997;16(4):424-9.
3. Pharmakakis NM, Katsimpris JM, Melachrinou MP, Koliopoulos JX. Corneal complications following abuse of topical anesthetics. *Eur J Ophthalmol* 2002;12(5):373-8.
4. Rosenwasser GO, Holland S, Pflugfelder SC, Lugo M, Heidemann DG, Culbertson WW, et al. Topical anesthetic abuse. *Ophthalmology* 1990;97(8):967-72.
5. Rocha G, Brunette I, Le François M. Severe toxic keratopathy secondary to topical anesthetic abuse. *Can J Ophthalmol* 1995;30(4): 198-202.
6. Henkes HE, Waubke TN. Keratitis from abuse of corneal anaesthetics. *Br J Ophthalmol* 1978;62(1):62-5.
7. Penna EP, Tabbara KF. Oxybuprocaine keratopathy: a preventable disease. *Br J Ophthalmol* 1986;70(3):202-4.
8. Dass BA, Soong HK, Lee B. Effects of proparacaine on actin cytoskeleton of corneal epithelium. *J Ocul Pharmacol* 1988;4(3):187-94.
9. Schwab IR, Abbott RL. Toxic ulcerative keratopathy. An unrecognized problem. *Ophthalmology* 1989;96(8):1187-93.
10. Dornic DI, Thomas JM, Lass JH. Topical diclofenac sodium in the management of anesthetic abuse keratopathy. *Am J Ophthalmol* 1998;125(5):719-21.
11. Başer F, Eser E. [Topical anesthetic keratopathy: case report]. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2009;18(1):65-70.
12. Michaels RH, Wilson FM 2nd, Grayson M. Infiltrative keratitis from abuse of anesthetic eye-drops. *J Indiana State Med Assoc* 1979;72(1): 51-4.
13. Chern KC, Meisler DM, Wilhelmus KR, Jones DB, Stern GA, Lowder CY. Corneal anesthetic abuse and Candida keratitis. *Ophthalmology* 1996;103(1):37-40.