Topikal Anesteziklerin Neden Olduğu Toksik Keratopati ve Tedavisi

Toxic Keratopathy Secondary to Topical Anesthetic and Its Management

Nesrin TUTAŞ GÜNAYDIN,¹ Baran KANDEMİR,² Leyla YAVUZ,² Cem SELVİ³

¹Niğde Devlet Hastanesi, Göz Kliniği, Niğde

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

³Cizre Dr. Selahattin Cizrelioğlu Devlet Hastanesi, Göz Kliniği, Şırnak

Özet

Amaç: Topikal anesteziklerin aşırı dozda kullanımına bağlı olarak gelişen toksik keratopati olgularını ve tedavi yaklaşımlarını değerlendirmek idi.

Hastalar ve Yöntem: Mart 2007 ile Ekim 2009 tarihleri arasında kliniğimize başvuran topikal anesteziklerin aşırı dozda kullanımına bağlı gelişen keratopati olgularında tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliği, klinik bulguları ve tedavi yaklaşımları geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya ortalama yaşları 39.08 ± 10.02 (dağılım 23-58 yıl) olan 12 hastanın 15 gözü alındı. Hastaların ortak öyküleri yabancı cisimle yaralanma ya da kaynak ile çalışma sonrası gözde yabancı cisim hissi ve oküler ağrı nedeni ile kronik olarak topikal anestezik ilaç kullanmaları idi. Hastaların çoğunda ilk başvuruda santral kornea yerleşimli epitel defekti ve etrafında halkasal stromal infiltrasyon varken, bazılarında hipopyon vardı. Yedi gözde (%47) sadece medikal tedavi ile epitel defekti iyileşirken, medikal tedaviye cevap vermeyen 8 gözde (%53) amniyon membran transplantasyonu (AMT) yapıldı. Medikal tedavi ve AMT tedavisine rağmen gelişen desmetosel ve spontan korneal perforasyon nedeni ile 2 hastaya penetran keratoplasti (PK) uygulanması gerekti. Takip süreleri ortalama 12.1 ± 9.2 ay olan hastaların tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği el hareketi ile 0.2 arasında değişirken, tedavi sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 9 gözde (%60) 0.5 ve daha iyi, 2 gözde (%13) 0.1 ile 0.4 arasında ve 4 gözde (%27) ise 0.05 ve daha az olarak saptandı.

Sonuç: Topikal anestezik ilaçların aşırı dozda kullanımlarına bağlı olarak gelişen toksik keratopati bazı olgularda belirgin görme kayıplarına ve ciddi oküler komplikasyonlara neden olabilir. Medikal tedavi ve cerrahi girişimler ile başarılı sonuçlar elde edilebilse de, hastalığın önlenmesi ve hastaların bu anestezik ilaçlar hakkında bilinçlendirilmesi tedaviden daha kolaydır.

Anahtar sözcükler: Keratopati; toksik; topikal anestezik damla.

Summary

Background: The aim of this study was to evaluate toxic keratopathy secondary to topical anesthetic abuse and treatment approaches.

Methods: Pre and post-treatment visual acuity, clinical findings and treatment modalities were investigated retrospectively in patients who admitted our clinic between March 2007 and October 2009 with keratopathy due to topical anesthetic abuse.

Results: Fifteen eyes of 12 patients whose average ages were 39.08 ± 10.02 (range, 23-58 years) were included in the study. The common history of patients was the use of topical anesthetic drugs because of foreign body sensations in the eye and ocular pain due to foreign body related injury or after working with rubber in industry. While the majority of patients had central corneal epithelial defect with surrounding annular stromal infiltrate, others had hypopyon at first admission. Epithelial defect improved in seven eyes (47%) with medical treatment, alone amnion membrane transplantation (AMT) was performed in 8 eyes (53%) which were irresponsive to medical treatment. Penetrating keratoplasty was performed in 2 cases due to the development of descemetocoele and spontaneous corneal perforation despite medical treatment and AMT. Mean duration of follow-up was 12.1 ± 9.2 months. Best corrected visual acuity was 0.2 before treatment, 0.5 after treatment and improved in 9 eyes (60%), between 0.1 and 0.4 in 2 eyes (13%) and 0.05 or less in 4 eyes (27%).

Conclusion: Toxic keratopathy due to topical abuse of anesthetic drugs leads to significant visual loss and severe ocular complications in some cases. Although successful results are achieved with medical treatment and surgery in most cases, prevention of disease and awareness among patients of the adverse effects of anesthetic drugs are more effective than medical or surgical management.

Key words: Keratopathy; toxic; topical anesthetic drug.

İletişim: Dr. Nesrin Tutaş Günaydin.
Selçuk Mah., Ethem Onbaşı Cad., Sait Apartmanı,
Kat 6 Da: 18, 51200 Niğde

Tel: 0388 - 232 22 20

Başvuru tarihi: 08.05.2012

Kabul tarihi: 28.08.2012

e-posta: drnesrintutas@hotmail.com

Giriş

Topikal anestezi ilaçlar, klinikte oküler yüzey hastalıklarının tanısında ve cerrahi işlemler esnasında hekime yardımcı olmak amacıyla kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların aşırı dozda kullanımları oküler yüzeyde ciddi toksisite ve komplikasyonlara yol açmaktadır. Topikal anestezi ilaçlara bağlı toksisite ilk kez Smoger tarafından 1953'te bildirilmiştir.^[1]

Topikal anestezi damlalar kornea epitel, stroma ve endotelinde direkt toksik etki göstermenin yanı sıra, gözyaşının aköz sekresyonunu ve göz kırpmaya refleksini azaltarak da gözyaşı film stabilitesini bozarlar.^[2] Klinikte ise bu durum punktat keratopati, persistan epitel defekti, stromada halkasal infiltrasyon ve ödem, hipopyon, endotelial hücre kaybı, nörotrofik ülser, süperempoze infektif keratit, korneada incelleme, skar, yüzeysel ve derin vaskülarizasyon ile spontan korneal perforasyona yol açabilir.^[3,4] Bu nedenle kalıcı görme kaybına kadar gidebilen bu tablonun tanı ve tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

Bu çalışmada, korneada yabancı cisim ya da kaynak sonrası gelişen ağrının azaltılmasında uzun süre ya da sık kullanılan topikal anestezi ilaçların yol açtığı toksik keratopati ile bu durumun medikal ve/veya cerrahi yöntemlerle tedavisi değerlendirildi.

Hastalar ve Yöntem

Geriye dönük yapılan bu çalışmaya Mart 2007 ile Ekim 2009 tarihleri arasında, topikal anestezi ilacın aşırı kullanılmasına bağlı toksik keratopati gelişen 12 hastanın 15 gözü alındı. Hastaların tümü gözde yabancı cisim ya da kaynak ile çalışma sonrasında ağrı, ışığa karşı hassasiyet, az görme gibi şikayetler ile kliniğimize başvurdu. Hastaların ortak hikayelerinde ağrılarının giderilmesi için topikal anestezi ilacı [proparakain HCl %0.05 (Alcain, Alcon)] aşırı dozda kullandıkları ve 10 hastanın, bu ilacı reçetesiz olarak eczaneden ya da arkadaşından aldığı, 2 hastanın ise doktor tarafından reçete edilmesi sonucu aldığı öğrenildi.

Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası kontrollerde Snelen eşelinde ölçülen görme keskinliğine ilave olarak detaylı göz muayenesi yapıldı. Biyomikroskopik muayenede floresein boyası ile gözyaşı tabakası, epitel defekti ve stromal infiltrasyon varlığı değerlendirildi. Epitel defektinin büyüklüğü ile şekli, tedavi öncesi ve sonrasında kaydedildi. Daha önce başka klinikte antibiyotik tedavisi başlanmamış hastalara medikal tedavi öncesi korneadan sürüntü örneği alınarak kültür yapıldı.

Tüm hastalarda tedavide ilk olarak topikal anestezi ilaç kesilerek, ilacın yan etkileri ve oluşabilecek ciddi komplikasyonlar hastalara anlatıldı. Hastalar ayrıca uygulanacak tedavinin avantaj ve dezavantajları açısından da bilgilendirildi. İlk başvuru sırasında 8 hasta servise yatırılarak, 4'ü ise ayaktan tedavi edildi. Hastaların kullanmakta olduğu tüm koruyucu madde içeren damlalar kesildi. Sonrasında hastaların tümüne her saatte bir damla olmak üzere koruyucu madde içermeyen suni gözyaşı başlandı. Oküler ağrı için ise sistemik ve topikal nonsteroid antiinflamatuvar ilaç olarak diklofenak sodyum verildi. Epitel defektinin iyileşmesini hızlandırmak için gereken hastalarda kapama tedavisi uygulandı. Kontakt lens takılabilen bazı hastalarda terapötik kontakt lens kullanıldı. İyileşmesi uzun süren epitel defektleri için otolog serum hazırlandı. Tüm epitel defekti olan hastalarda profilaktik olarak koruyucu madde içermeyen lomefloksasin (Okacin, Novartis) ve tobramisin günde 4 kez olarak tedaviye ilave edildi. Toksik keratopatiye sekonder ciddi bakteriyel enfeksiyon şüphesi olan olgularda ise topikal moksifloksasin %0.5 (Vigamox, Alcon) günde 4 kez ve ciddi stromal tutulum ve incelleme ile seyreden hastalarda güçlendirilmiş seftazidim ile gentamisin her saatte birer damla olarak başlandı. Epitel defekti iyileşen ve stromal ödem ve/veya ön kamara reaksiyonu olan hastalar ise koruyucu madde içermeyen prednisolon sodyum fosfatın (Dexasine-SE, Liba) günde 5 kez ilave edilmesi ile tedavi edildi. İki haftadan daha uzun süren iyileşmeyen epitel defekti ve korneal incellemeyle seyreden stromal ülseri olan 8 hastada amniyon membran transplantasyonu (AMT) yapıldı. Medikal tedavi ve AMT'ye rağmen desmotomal ve spontan kornea perforasyonu gelişen 2 hastada penetran keratoplasti (PK) uygulandı. Bu hastalardan birinde PK sonrası 1. haftada dikiş reaksiyonları ve 20. günde greft yetersizliği gelişmesi nedeni ile ameliyattan 6 hafta sonra ikinci PK yapıldı. Hastaya cerrahi öncesinde topikal %0.05 (Restasis, Abdi İbrahim) ve sistemik (Sandimmun neoral kapsül, Novartis) siklosporin başlandı. Ancak ikinci PK'dan 1 ay sonra greft reddi gerçekleşti. Diğer hastada ise ameliyat sonrası 1. günde göz içi basıncının yükselmesi nedeni ile antiglokomatöz ilaçlar tedaviye eklendi (Şekil 1, Şekil 2).

Bulgular

Ortalama yaşları 39.08±10.02 (dağılım, 23-58 yıl) olan hastaların tümü erkekti. Korneada yabancı cisim ile 9 hasta ve kaynak nedeniyle 3 hasta gözde şiddetli ağrı, fotofobi ve az görme şikayetleri ile kliniğimize başvur-

Şekil 1. (a) İlk PK sonrası ciddi erken greft reddi, **(b)** ikinci PK sonrası greft reddi.

Renkli şekiller derginin online sayısında görülebilir (www.keahdergi.org)

dular. İlk muayenede tüm gözlerde hafiften ağıra kadar değişebilen derecelerde santral ya da parasantral kornea epitel defekti ve halka şeklinde stromal infiltrasyon, 7 gözde hipopyon ve 1 gözde stromal ülser eşlik eden spontan kornea perforasyonu ve iris prolapsusu mevcut idi (Şekil 2). Altı hastada üst ve alt göz kapığında kontakt dermatit bulguları gözlemlendi ve dermatoloji ile konsülte edilerek tedavileri düzenlendi. Hastalar kliniğimize ilk başvurdukları tarihten itibaren 12.1 ± 9.2 ay takip edildi. Korneal sürüntü alınan hiçbir hastada üreme olmadı.

Hastaların tümüne koruyucu madde içermeyen suni gözyaşı ile profilaktik topikal antibiyotik tedavisi ve ağrı kontrolü için nonsteroid antienflamatuvar diklofenak sodyum başlandı. Epitel iyileşmesi uzun süren 8 hastaya otolog serum hazırlanırken, 5 hastaya da bu süreci hızlandırmak için terapötik amaçla kontakt lens takıldı (Tablo 1). Stromal tutulum ve incelmanın devam ettiği korneal ülseri olan 6 hasta için ise güçlendi-

rilmiş topikal antibiyotikler tedaviye ilave edildi (Tablo 1). Ancak güçlendirilmiş topikal antibiyotik tedavisine rağmen stromal incelme devam eden 1 hastada AMT uygulandı. Buna rağmen spontan kornea perforasyonu gerçekleşen bu olguya terapötik amaçlı penetran keratoplasti yapıldı. Birinci PK sonrası greft yetersizliği gelişmesi sonucu bu olguda ilk PK'dan 6 hafta sonra ikinci PK gerekti. Ancak ikinci PK'dan 1 ay sonra tekrar greft reddi gerçekleşti. Stromal ülser ve iris prolapsusu ile birlikte spontan kornea perforasyonu ile birlikte spontan kornea perforasyonu ile kliniğimize başvuran başka bir hastaya önce AMT, AMT'den 25 gün sonra ise tektonik amaçla PK yapıldı. Ancak ameliyat sonrası 1. günde göz içi basıncı yüksekliği nedeniyle antiglokomatöz tedavi başlandı. Tedavi sonrası bu göz için en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 0.05 kaydedildi.

Sadece medikal tedavi ile 7 gözde (%47) epitel defekti iyileşirken, medikal tedaviye cevap vermeyen 8 göze (%53) AMT uygulandı. AMT uygulanan gözlerin

Şekil 2. (a) Santral incelme, stromal ülser ve iris prolapsusu ile birlikte spontan perforasyon, **(b)** AMT'den 2 hafta sonraki görüntü, **(c)** PK'dan 2 ay sonraki görüntü.

Renkli şekiller derginin online sayısında görülebilir (www.keahdergi.org)

6'sında (%75) epitelizasyon sağlandı. Tüm hastalarda sadece medikal tedavi ile epitel iyileşme süresi ortalama 16.5 ± 2.6 gün iken, medikal tedaviye cevap vermeyen ve AMT uygulanan hastalarda epitel iyileşme süresi 26.8 ± 11.0 gündü (Tablo 1). Medikal tedavi ve AMT'ye rağmen 2 gözde stromal incelmeyen ilerlemesi ve spontan korneal perforasyon nedeni ile PK uygulandı.

İzlem süreleri ortalama 12.1 ± 9.2 ay olan hastaların tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) el hareketi ile 0.2 arasında değişirken, tedavi sonrası EİDGK 9 gözde (%60) 0.5 ve daha iyi, 2 gözde (%13) 0.1 ile 0.4 arasında ve 4 gözde (%27) ise 0.05 ve daha az olarak bulundu (Tablo 1). Az görme nedeni, iki kez PK yapılan bir gözde greft reddi ve diğer gözlerde santral stromal opasite olarak kaydedildi. İki hastada tedaviye rağmen inatçı epitel defekti ve yoğun stromal infiltrasyon ile kontakt dermatit bulguları uzun süre devam etti. Psikiyatri konsültasyonu istenen 1 hastada anksiyete bozukluğu, 1 hastada ise bipolar hastalık saptandı ve bu hastaların topikal anestezi ilacı kullanmaya devam ettikleri öğrenildi.

Tartışma

Topikal anestezi ilaçların sık ve aşırı dozda kullanımı ciddi oküler yüzey toksisitesine ve komplikasyonlara neden olabilmektedir. Topikal anesteziklerin toksik etkileri özellikle kornea epitel, stroma ve endotelinde görülür. Leuenberger,^[5] sık ve uzun süre uygulanan topikal anestezinin, kornea epitel hücrelerinde mikrovillus kaybı ile desmosomların sayısı ve gerginliğinde azalmaya yol açtığını göstermiştir. Bu etkileri ile topikal anestezikler epitel hücrelerinin migrasyonunu ve mitozunu azaltarak, epitelin iyileşme sürecini geciktirirler. İçeriğinde kornea epitel hücreleri üzerine trofik etkileri olan büyüme faktörleri ile enfeksiyona karşı koruyucu etki gösteren IgG ve lizozimi bir arada barındıran otolog serum, epitelyal iyileşme sürecini hızlandırarak topikal anesteziklere bağlı keratopati tedavisinde faydalıdır. Diğer yandan salgıladığı büyüme faktörlerinin etkisi ile korneada reepitelizasyonu artıran,^[6] enflamatuvar hücrelerin apoptotik ölümünü uyarırken, epitelyal hücrelerin apoptotik ölümünü önleyen,^[7] sahip olduğu kimyasal mediatörlerin etkisi ile yara iyileşmesine katkı sağlayan^[8] amniyon membranı, bu özellikleri ile topikal anesteziklerin yol açtığı

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri, ilk ve son EİDGK, klinik bulguları, epitelizasyon süreleri ve tedavi yaklaşımları

No	Yaş	İlk/SonEİDGK	Etyoloji	Epitelizasyon (gün)	ED	Sİ	H	TA	KL	SG	OS	AMT	PK
1	23	0.2/1.0	YC	21	+	+	-	+	+	+	+	-	-
		EH/0.7		40	+	+	+	+	+	+	+	+	-
2	58	EH/0.4	Kaynak	35	+	+	-	+	-	+	+	+	-
		PS/0.4		25	+	+	-	+	-	+	+	+	-
3	48	PS/1.0	Kaynak	15	+	+	+	GA	-	+	+	-	-
		PS/0.7		18	+	+	+	GA	-	+	+	-	-
4	33	EH/0.05	YC	31	+	+	+	+	-	+	+	+	-
5	34	0.2/1.0	YC	13	+	+	-	+	+	+	+	-	-
6	30	PS/0.7	YC	16	+	+	+	+	+	+	+	-	-
7	45	EH/0.5	Kaynak	35	+	+	+	+	+	+	+	+	-
8	39	EH/0.05	YC	41	+	+	+	GA	-	+	+	+	+
9	38	EH/0.05	YC	34	+	+	-	GA	-	+	+	+	-
10	35	0.1/PS	YC	45	+	+	-	GA	-	+	+	+	+
11	54	EH/0.5	YC	18	+	+	+	GA	-	+	+	-	-
12	32	0.05/0.6	YC	15	+	+	-	+	-	+	+	-	-

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği; EH: El hareketi; PS: Parmak sayma; YC: Yabancı cisim; ED: Epitelyum defekti; Sİ: Stromal infiltrasyon; H: Hipopyon; TA: Topikal antibiyotik; GA: Güçlendirilmiş antibiyotik; KL: Kontakt lens; SG: Suni gözyaşı; OS: Otolog serum; AMT: Amnion membran transplantasyonu; PK: Penetrant keratoplasti.

stromal ülser, incelme ve iyileşmeyen epitel defektlerinin tedavisinde önemli etkiye sahiptir. Biz de, medikal tedaviye rağmen inatçı epitel defektlerinin ve stromal incelme ile birlikte devam eden ülserlerin 15-20 günden daha uzun sürdüğü 8 hastaya AMT uyguladık. Bu hastaların 6'sında (%75) reepitelizasyonla iyileşme sağlandı.

Toksik keratopatiler epitel defektinin yanı sıra halka şeklinde stromal infiltrasyonlarla karakterizedir, ancak topikal anestezik keratopatisi, halkasal stromal infiltrasyon bulgusu ile *Acanthamoeba* ve *Herpes simplex* keratitlerini taklit edebilir.^[9] Bu nedenle halkasal stromal infiltrasyonla birlikte görülen keratitlerde topikal anesteziklerin yol açtığı toksik keratopatiler düşünülmelidir.^[9-11] Toksik keratopatide stromada görülen halkasal infiltrasyonun nedeni, topikal anestezikler ile hasarlanan epitelden salınan antijenlerin immünolojik reaksiyonlarıdır.^[9] Topikal anestezik ajanlara karşı oluşan bu hipersensitivite reaksiyonu, koruyucu madde içeren damlalar ile de olabilir. Bu nedenle topikal anesteziklere bağlı keratopatide koruyucu madde içeren damlaların kullanılması iyileşme sürecini olumsuz etkiler.^[3,9,12] Biz de kliniğimize başvuran hastaların tedavisini bu faktörü göz önüne alarak düzenledik.

Diğer yandan topikal anesteziklerin direkt kornea üzerine olan toksik etkileri yanında gözyaşı aköz sekresyonunu ve göz kırpmaya refleksini azaltarak gözyaşı film tabakasının stabilitesini bozmaları da tedavide değerlendirmemiz gereken bir durumdur. Dolayısıyla hastalara terapötik amaçla bandaj kontakt lens uygulaması, uygulanamayan hastalarda kapama yapılması ve koruyucu içermeyen suni gözyaşı damllarına tedavide mutlaka yer verilmelidir.

Topikal anestezik damlalara bağlı keratopatinin tedavisinde önemli bir bileşen de ağrı kontrolüdür. Topikal anesteziklerin hastalar tarafından ağrıyı azaltmak için daha fazla kullanımı, korneadaki yapısal değişikliklere bağlı olarak şiddetli ağrıya neden olur, bu da topikal anestezik damlanın daha sık kullanılmasına yol açar. Bu kısır döngü içinde korneal hasar daha da artar. Dornic ve ark.^[13] topikal anestezik keratopatisinde topikal diklofenak sodyumun ağrı kontrolünde yararlı olduğunu gözlemlemişlerdir. Biz de hastalarımızın ağrı kontrolünde sistemik ve topikal diklofenak sodyum kullandık.

Toksik keratopati tedavisi sürecinde hastaların psikiyatri konsültasyonu ile değerlendirilmesi var olan

tedavinin etkinliğini olumlu yönde değiştirebilir. İlaç veya madde bağımlılığına yatkınlığın, kişilik bozukluklarının ya da psikiyatrik hastalıkların tanı ve tedavisi, hastanın anestezik ilacı kesip tedaviye uyumunu arttırabilir. Ansari ve ark.^[14] oküler Munchausen sendromunu (bilinçli olarak bir hastalık yaratmak amacı ile topikal anestezik kullanımı) topikal anestezik keratopatisi olan 2 hastada rapor etmişlerdir. Rosenwasser ve ark.^[9] ise anestezik keratopatisi olan hastalarının 3'ünde madde bağımlılığı ve diğer 3'ünde kişilik bozukluğu olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise 1 hastada anksiyete bozukluğu, 1 hastada ise bipolar hastalık saptandı.

Hastaların ilaca kolay ulaşmaları ve ilacı bilinçsizce kullanmalarının ciddi görme kaybı ile sonuçlanabileceğinin göz hekimleri tarafından defalarca dile getirilmesi sonucunda, Sağlık Bakanlığı Nisan 2012'de bu ilacın eczanelerde reçetesiz satışına yasak getirerek, sadece göz hekimleri tarafından reçete edilebileceğini duyurdu.

Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Smoger E. Pontocaine injury. Klin Monatsbl Augenheilkd 1953;122:527.
2. Rosenwasser GO. Complications of topical ocular anesthetics. Int Ophthalmol Clin 1989;29(3):153-8.
3. 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.
4. Penna EP, Tabbara KF. Oxybuprocaine keratopathy: a preventable disease. Br J Ophthalmol 1986;70(3):202-4.
5. Leuenberger PM. Ultrastructure of corneal epithelium after topical anesthesia. [Article in German] Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 1973;186(1):73-90.
6. Sato H, Shimazaki J, Shinozaki N, Tsubota K. Role of growth factors for ocular surface reconstruction after amniotic membran transplantation. Invest ophthalmol Vis Sci 1998;39(suppl):428.
7. Murube J, Taylor H, Tsubota K. Amniotic membrane transplantation: A major contribution to ocular surface disease. Highlights of Ophthalmology 2000;28(1):3-12.
8. Boudreau N, Symptom CJ, Werb Z, Bissell MJ. Suppression of ICE and apoptosis in mammary epithelial cells by extracellular matrix. Science 1995;267(5199):891-3.
9. Rosenwasser GO, Holland S, Pflugfelder SC, Lugo M, Heidemann DG, Culbertson WW, et al. Topical anesthetic abuse. Ophthalmology 1990;97(8):967-72.

10. Rocha G, Brunette I, Le François M. Severe toxic keratopathy secondary to topical anesthetic abuse. *Can J Ophthalmol* 1995;30(4):198-202.
11. Norn MS, Opauszki A. Effects of ophthalmic vehicles on the stability of the precorneal film. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1977;55(1):23-34.
12. Schwab IR, Abbott RL. Toxic ulcerative keratopathy. An unrecognized problem. *Ophthalmology* 1989;96(8):1187-93.
13. Dornic DI, Thomas JM, Lass JH. Topical diclofenac sodium in the management of anesthetic abuse keratopathy. *Am J Ophthalmol* 1998;125(5):719-21.
14. Ansari H, Garibaldi DC, Jun AS. Anaesthetic abuse keratopathy as a manifestation of ocular Munchausen's syndrome. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34(1):81-3.