

Albino Sıçanlarda İntravitreal Prilokain ve Bupivakain İnjesiyonundan Sonra Retina Değişikliklerinin Histopatolojik İncelemesi

Ziya KAPRAN¹, Yersu F.KAPRAN², A.Settar ÖZTÜRK³, Kadir ELTUTAR⁴

ÖZET

ALBİNO SIÇANLARDA İNTRAVİTREAL PRİLOKAIN VE BUPİVAKAIN İNJEKSİYONUNDAN SONRA RETİNA DEĞİŞİKLİKLERİNİN HİSTOPATOLOJİK İNCELEMESİ

Perioküler anestetik madde injeksiyonlarından sonra, nadir de olsa glob perforasyonları oluşabilir. Göziçine verilen ilaçların retina üzerine olan toksik etkileri bilinmektedir. Bu çalışmada 18 albino sıçanda, intraokular prilokain ve bupivakain uygulamasına karşı, özellikle retinada gelişebilecek toksik cevap incelendi. 9 deneğin sağ gözüne intravitreal 0.1 ml %0.5 bupivakain ve 9 deneğin sağ gözüne %2 prilokain verildi. Tüm deneklerin sol gözlerine, kontrol amacı ile, 0.1 cc BSS (+) verildi. 15 gün sonra inhalasyon yolu ile yüksek eter verilmesi ardından, denekler feda edilerek, enükleasyon yapıldı. Elde edilen dokuların, formalin fikse parafin bloklarının, hematoksilin-eozin ile boyalı kesitlerinin incelenmesinde, prilokain verilen sıçanlardan birinde, koroideal damarlarda ektazik değişiklikler, bir diğerinde ise subkonjonktival polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu (PNL), bupivakain verilen gözlerin birinde fotoreseptörlerin dış segmentinde spongiyotik değişiklikler ve iki denekte de vitreus ve koroideada PNL infiltrasyonu görüldü. Kontrol amacıyla BSS verilen 1 sıçanda da fotoreseptörlerin dış segmentinde benzer spongiyotik değişiklikler, üç gözde de vitreusta yaygın PNL infiltrasyonu görüldü. Tüm deneklerin retina tabakaları normal organizasyon gösteren hücresel strüktür içermekteydi. Lokal anestetik preparatlara karşı toksik reaksiyonu yansıtmayacak, herhangi bir bulguya rastlanmadı.

Perioküler lokal anestetik enjeksiyonlardan sonraki perforasyonlarda göziçine verilecek lokal anestetik ajanlardan prilokain ve bupivakain retinaya toksik değildir. Perforasyonlardan sonra görme prognozunu, perforasyonun dokulara yaptığı mekanik etki belirler.

ANAHTAR KELİMELELER : lokal anestezi, retinal toksisite, glob perforasyonu

SUMMARY

HISTOPATHOLOGIC EVALUATION OF THE EFFECT OF INTRAVITREAL INJECTION OF PRILOCAINE AND BUPIVACAINE IN ALBINO RATS

Injection of the periocular anesthetic, though infrequently, may cause perforation of the globe. Various drug effects on retina are already known facts. In this study, the toxic effect of the intraocular

1. Op.Dr., SSK İstanbul Eğitim Hastanesi.
2. Uzm.Dr., İ.Ü.İ. Tıp Fakültesi Patoloji ABD.
3. Prof.Dr., İ.Ü.İ. Tıp Fakültesi Patoloji ABD.
4. Doç.Dr., SSK İstanbul Eğitim Hastanesi.

injection of prilocaine and bupivacaine is evaluated in 18 albino rats. Right eyes of the 9 rats were injected 0.1 ml of %5 bupivacaine and another 9 right eyes were injected 0.1 ml of %2 prilocaine. All of the 18 left eyes were used as a control group and injected 0.1 cc of BSS. After 15 days rats were killed, and eyes were enucleated. Tissue samples were fixed in formaldehyde and stained with heamotoxylen-eosine conventionally. Light microscopic examination showed neutrophilic infiltration of vitreous and choroidea in 5 eyes, which were injected bupivacaine (2 eyes) and BSS (3 eyes). Vessel ectasia was observed in one of the eye, injected prilocaine and spongiosis of the outer segment of the photoreceptors was seen in 1 one eye injected bupivacaine and 1 eye injected BSS. The cellular components of the retina showed no abnormality in all eyes and no histopathological finding, that could be the result of toxic effect of anesthetic, was observed.

Although needle penetration of the globe during periocular anesthesia is uncommon, using alternative methods in high-risk patients can reduce its occurrence. If the needle penetration of the globe occurs, final visual acuities are dependent on the severity of the ocular injury. **Ret-vit 2000; 8: 136-140.**

KEY WORDS : *local anesthesia, retinal toxicity, glob perforation*

Günümüzde oftalmik cerrahi girişimlerinin büyük çoğunluğu, lokal anestezi ile yapılmaktadır¹. Lokal anestezinin en önemli komplikasyonlarından biri, glob perforasyonlarıdır. Retrobulber anesteziden sonra, 1/1000 oranında glob perforasyonu oluşabileceği bildirilmiştir². Daha nadir de olsa, peribulber anesteziden sonra da glob perforasyonları oluşabilmektedir³. Ameliyat öncesi peribulber anestezi enjeksiyonu sırasında, genellikle fark edilmeksizin, göziğine lokal anestezi madde verilmesi, perforasyonun oluşturduğu mekanik travmaya ilave olarak, retinada toksik hasara neden olabilir. Bu çalışmada lokal anestezide yaygın olarak kullanılan prilokain ve bupivakainin, retina ve koroideaya olan etkileri histopatolojik olarak değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Merkezinde (DETAM), 1 dakikalık inhalasyon ile eter anestezisi altında, steril olmayan, fakat temiz bir ortamda, ağırlıkları 160 gr ile 350 gr arasında değişen, 18 winster erkek albino sıçanın 9 gözüne, limbustan 2 mm mesafeden vitreus içine doğru yöneltilen

steril 25G 1/2 inçlik insülin iğnesi ile 0.1 ml %2 prilokain (citanest), 9 gözüne de 0.1 ml %0.5 bupivakain (marcaine) enjekte edildi. Deneklerin diğer gözlerine kontrol amacıyla dengeli tuz solusyonu (BSS+), 0.1 ml enjekte edildi. Enjeksiyondan sonra, indirekt oftalmoskop ile fundus muayenesi yapıldı ve tüm deneklerde, funduslarının aydınlandığı görüldü. 15 gün sonra, kobayların inhalasyon ile yüksek doz eter verilerek feda edilmesinden sonra, gözler enüklü edildi. 18 kobayın, formalin ile fikse edilen 36 gözünden hazırlanan parafin bloklardan, ortalama 3 mikron kalınlığında kesitler alındı. Hematoksilen-Eozin ile boyanan kesitler ışık mikroskopunda incelendi.

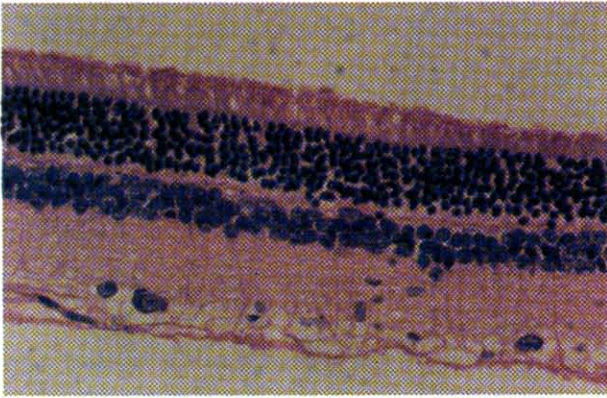
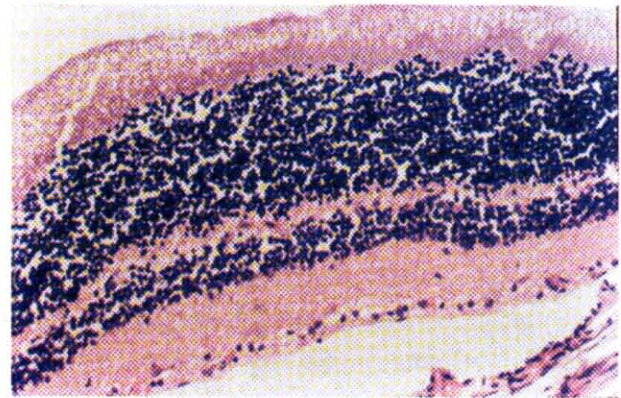
BULGULAR

Prilokain enjekte edilen 9 göz materyalinin kesitlerinin incelenmesinde, bir gözde subkonjontival, yoğun, polimorf nüveli lökositlerden baskın, mikst tipte iltihabi hücre infiltrasyonu ve diğer bir gözde de koroidea tabakasında damar ektazileri saptandı (Tablo 1). Deneklerin retinalarında ise, normal hücresel komponentleri içeren, organizasyonları düzgün retina tabakaları gözlemlendi (Resim 1).

TABLO 1: Gruplara Göre Histopatolojik Bulgular

	NORMAL HP	HİSTOPATOLOJİK TANI
PRİLOKAIN	7/9	1 GÖZ KOROİDEAL DAMAR EKTAZİSİ 1 GÖZ SUBKONJUNKTİVAL PNL
BUPİVAKAIN	6/9	1 GÖZ FR DIŞ SEGMENTİ SPONGİYOTİK 2 GÖZ VİTREUSTA PNL
BSS	13/18	1 GÖZ KOROİDEAL PNL+ EKTAZİ 1 GÖZ FR DIŞ SEGMENTİ SPONGİYOTİK 3 GÖZ VİTREUSTA PNL

HP: Histopatoloji , PNL: Polimorf nüveli lökosit, FR: Fotreseptör

**RESİM 1.** Normal hüresel komponentlere sahip, düzenli retina tabakaları (H.EX 310).**RESİM 2.** Retinada fotoreseptörlerin dış segmentinde spongiyotik değişiklikler, dış nükleer tabakada kalınlaşma (H.EX 125).

Bupivakain verilen üç gözün makroskopik incelemesinde katarakt oluşumu dikkati çekti. 9 gözün 6'sında normal morfolojik bulgular belirlendi. Bir gözde retina fotoreseptörlerinin dış segmentinde spongiyotik değişiklikler görüldü.

Aynı gözde dış nükleer tabakada kalınlaşma izlendi. (Resim 2) İki gözde vitreusta ve üveada polimorf nüveli lökosit ağırlıklı, mikst tipte iltihabi hücre infiltrasyonu görüldü (Tablo 1).

BSS verilen dört gözün makroskopisinde katarakt gözlemlendi. 14 gözün ışık mikroskopik incelemesinde normal morfolojik bulgular belirlendi. Bir gözde koroideada seyrek iltihabi hücre infiltrasyonu ve ektazik damar yapıları

görüldü. Ayrıca bir diğer gözde fotoreseptörlerin dış segmentinde spongiyotik değişiklikler izlendi (Tablo 1). Katarakt gözlenen üç gözde, vitreus içinde ve koroideada polimorf nüveli lökositlerden zengin, iltihabi hücre infiltrasyonu belirlendi.

TARTIŞMA

Değişik yollar ile alınan bir çok ilacın retina üzerine olan toksik etkisi bilinmektedir⁴⁻⁷. Görmeyi etkileyen ilaçların retina toksisitesi, bir çoğunun, kullanılmasına önemli kısıtlamalar getirmiştir. Tedavi amacıyla, direkt olarak, göz içine verilen ilaçların, retina toksik etki oluşturma riski çok fazladır. Göziçi en-

feksiyonlarının tedavisinde, intravitreal antibiyotik, antifungal ve antiviral preparatlar yaygın olarak kullanılmakta olup, bunların konsantrasyonlarına göre değişen retinal etkileri bir çok araştırmada incelenmiştir^{8,9}. Vitreoretinal cerrahide, inflamasyonların ve PVR gelişiminin önlenmesinde kullanılan, intraoküler steroidlerin, belirli konsantrasyonlarda retinaya toksik olmadığı gösterilmiştir¹⁰⁻¹². Son yıllarda yaygınlaşan, topikal anestezi ile yapılan, katarakt cerrahisinde kullanılan intraoküler anestetiklerin, intraoküler toksisite yapmadığı bilinmektedir¹³.

Perioküler enjeksiyonlar, anestezi ve tedavi amacıyla, yaygın olarak kullanılmaktadır. Retrolbulber enjeksiyonlarda 1/1000, peribulber enjeksiyonlarda 1/4000 oranında, glob perforasyonu meydana gelme olasılığı vardır^{2,3}. Modern vitreoretinal cerrahi teknikler ile tedavi edilebilen perforasyon komplikasyonları yanında, göz içine enjekte edilen lokal anestetik ajanın retinayı etkilemesi de, görme prognozunu olumsuz yönde etkiler. Lokal anestetiklerin, retina üzerine olan etkisini değerlendirmek için yaptığımız bu çalışmada, bupivakain verdiğimiz bir deneğin retinasında, fotoreseptörlerin dış segmentinde spongiyotik değişiklik görüldü. Aynı şekilde BSS verilen bir olgunun, fotoreseptörlerin dış segmentinde de spongiyotik değişiklikler gözlemlendi. Kontrol grubunda 3 gözde, bupivakain grubunda 2 gözde vitreus ve üvea yaygın PNL infiltrasyonu görüldü. Bu deneklerin aynı zamanda katarakt gelişmiş olan deneklerden oluşmuş olması, lens travmasına bağlı oluşan fako-anaflaktik reaksiyonu veya intraoküler enfeksiyonu düşündürmektedir. Diğer olguların tümünde retinal histopatoloji tamamen normaldi. Bu bulgular prilokain ve bupivakainin retinal yapılarda histopatolojik olarak toksisite bulguları oluşturmadığını göstermektedir.

Göz içine verilen ilaçlardan, özellikle, antibiyotik ve steroidlerin toksisitesi, değişik araştırmacılar tarafından araştırılmıştır⁸⁻¹¹. Perioküler enjeksiyonlardaki perforasyonlardan sonra göziçine giren depo steroidlerin retinada toksik etkiler yaptığı bildirilmiştir¹⁴⁻¹⁷. Retinada nekroz ve proliferasyona yol açan toksik etkiler arasındaki farkın, değişik preparatlar arasındaki osmolarite ve ph farkına bağlı olarak olduğu gösterilmiştir. Ayrıca depo steroidlerde bulunan drogun salınımını yavaşlatan taşıyıcı moleküllere bağlı retinal toksisiteler oluşmaktadır. Taşıyıcı molekül taşımayan steroid preparatları, düşük konsantrasyonlarda retina için toksik değildir. Lokal anestetiklerin retinal etkilerini araştıran Lincoff ve ark. yaptıkları bir çalışmada, ksilokaine verdikleri deneklerde ERG bozulmaları ve mikroskopik retina toksisite bulguları gözlememişlerdir¹⁸. Lokal anestetik maddeler, doku destrüksiyonuna yol açmadıkları için, perioküler enjeksiyonlardan sonraki görme prognozunu etkileyen en önemli faktör, perforasyondan sonra oluşan doku hasarıdır.

Yaklaşık 4.5 cc volume sahip olan göze 0.3-0.5 cc'lik intraoküler anestetik madde enjeksiyonu sonucu, tansiyon oküler retinal arteri tıkayacak düzeylere çıkabilir¹⁸. Bu hastaların göz basınçları dikkatlice izlenmeli gerektiğinde parasentez yapılmalıdır. Göz perforasyonlarının yaklaşık yarısı ameliyat sırasında farkedilmez³. Operasyona devam edilen bu olgularda, retina dekolmanı, vitreus hemorajisi ve ekspulsif koroidea hemorajisi gelişme olasılığı vardır^{3,19}. Perforasyonun farkedildiği olguların vitreoretinal cerrahi girişimlerin tek seansta yapılabileceği bir merkezde takibe almak daha uygun olur. Atkinson yöntemi ile yapılan enjeksiyonlarda iğne direkt

olarak arka kutuba doğru yönelmektedir^{20,21}. Bu yüzden birçok cerrah bu yöntemi modifiye ederek hastaya primer pozisyona veya hafif aşağı baktırarak enjeksiyon yapmaktadırlar. Künt iğnenin keskin iğneye göre daha az perforasyon riski taşıdığı bilinmektedir. Ancak lokal anestezi sırasında oluşan perforasyonları araştıran Grizzard'ın²¹ bildirdiği 12 olgunun 5'i (%44) ve Hay'ın 19 bildirdiği 23 olgunun 7'si (%30) künt iğnelerle oluşmuş oküler perforasyonlardır. Künt uçlu iğnelerle daha az perforasyon oluşmasına karşın, künt iğneler ile oluşan perforasyonlardaki doku hasarı keskin iğnelere göre çok daha fazladır¹⁹⁻²¹.

Sonuç olarak prilokain ve bupivakain retinaya toksik olmadıkları için, periokuler anestetik madde enjeksiyonlarından sonraki glob perforasyonları, diğer posterior glob travmaları gibi değerlendirilmeli ve tedavileri planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Terry AC, Stark WJ, Backofen J: Preparation for surgery, in Stark WJ, Terry AC, Maumenee AE (eds). Anterior Segment Surgery. Williams & Wilkins, Baltimore, 1987 pp. 61-65.
- 2- Romsay R, Knobloch W: Ocular perforation following retrobulbar anesthesia for retinal detachment surgery. Am J Ophthalmol 1978, 88:61-64.
- 3- Duker J, Belmont J, Benson W: Inadvertent globe perforation during retrobulbar and peribulbar anesthesia. Ophthalmology 1991, 98:520-26.
- 4- Mendez Armenta M, Barroso-Moguel R, Villeda-Hernandez J, Romero-Diaz V, Rios C: Retinal lesions in rat fetuses prenatally exposed to cocaine. Neurotoxicol Teratol 1997,19:199-203.
- 5- Silva-Araujo AL, Tavares MA: Expression of glial fibrillary acidic protein in the rat retina after exposure to psychostimulants. Retina 1995,15:241-247.
- 6- Madreperla SA, Johnson MA, Nakatani K: Electrophysiologic and electroretinographic evidence for photoreceptor dysfunction as a toxic effect of digoxin. Arch Ophthalmol 1994, 112:807-812.
- 7- Gerner EW: Ocular toxicity of tamoxifen. Ann Ophthalmol 1989,21:420-423.
- 8- Axclrod AJ, Peyman GA, Apple DJ: Toxicity of intravitreal injection of amphotericin B. Am J Ophthalmol 1973, 76:578-583.
- 9- Piguet B, Chobaz C, Grounauer PA. Toxic retinopathy caused by intravitreal injection of amikacin and vancomycin. Klin Monatsbl Augenheilkd 1996,208:358-359.
- 10- Kamei M, Tano Y, Sakai H, Nakazawa F, Shirasawa E, Ishii Y. Retinal toxicity of intravitreally injected steroids on the rabbit eye. Nippon Ganka Gakkai Zasshi 1992, 96:1253-1260.
- 11- Kwak HW, D'Amico DJ. Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection Arch Ophthalmol 1992,110:259-266.
- 12- Shimada H, Matsui M: Effects of intravitreal steroid injection on rabbit eye. Nippon Ganka Gakkai Zasshi 1989,93:501-510.
- 13- Hoffman RS, Fine IH. Transient no light perception visual acuity after intracameral lidocaine injection. J Cataract Refract Surg 1997,23: 957-958.
- 14- Loewenstein A, Zemel E, Lazar M, Perlman I. The effects of Depo-Medrol preservative on the rabbit visual system. Invest Ophthalmol Vis Sci 1991,32: 3053-3060.
- 15- Hida T, Chandler D, Arena JE, Machemer R. Experimental and clinical observations of the intraocular toxicity of commercial corticosteroid preparations. Am J Ophthalmol 1986, 101:190-195.
- 16- Schlaegel TF, Wilson FM: Accidental intraocular injection of depot corticosteroids. Trans Am Acad Ophthalmol 1974, 78: 847-850.
- 17- Giles C: Bulbar perforation during periocular injection of corticosteroids. Am J Ophthalmol 1974,77: 438-441.
- 18- Lincoff H, Wefach P, Brodie S: Intraocular injection of lidocaine. Ophthalmology 1985, 92:1587-1592.
- 19- Hay A, Flynn H, Hoffmann J: Needle penetration of the globe during retrobulbar and peribulbar injections. Ophthalmology 1991, 98:1017-1024.
- 20- Schneider M, Milstein D, Oyakawa R: Ocular complications associated with retrobulbar injections. Ophthalmology 1988,95:660-665.
- 21- Grizzard W, Kirk N, Pavan R: Perforating ocular injuries caused by anesthesia personnel Ophthalmology 1991, 94:1011-1016.