



Oftalmik Nepafenak Kullanımı Sonrası Gelişen Allerjik Ürtiker Olgusu

A Case of Allergic Urticaria After Ophthalmic Nepafenac Use

© Erdoğan Yaşar*, © Deniz Öztürk Kara**, © Nilgün Yıldırım***

*Aksaray Üniversitesi, Aksaray Eğitim Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Aksaray, Türkiye

**Aksaray Üniversitesi, Aksaray Eğitim Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Aksaray, Türkiye

***Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Öz

Yirmi bir yaşında herhangi sistemik hastalık ve ilaç kullanım öyküsü olmayan erkek hasta sağ gözde kızarıklık ve ağrı şikayetiyle başvurdu. Görme keskinliği sağ ve sol gözde refraksiyonla tam olup, biyomikroskop muayenede sağda inflame pingekula saptanması nedeniyle, topikal nepafenak damla tedaviye başlandı. Hasta aynı gün ve ertesi gün damla damlattıktan sonra, deride gelişen kaşıntı ve döküntüler nedeniyle tekrar başvurdu. İstenen dermatoloji konsültasyonu sonrası, ilaca bağlı gelişen allerjik ürtiker tanısı konularak nepafenak damla kesildi. Sistemik nonsteroid anti-enflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı sonrası ürtiker yan etkisi bildirilmesine rağmen, oftalmik NSAİİ karşı gelişen böyle bir yan etki bildirilmemiş olup bu olgu oftalmik nepafenak oluşan ilk ürtiker olgusudur. Olgumuzun göz hekimlerinin bu ilacı reçete ederken ürtiker yan etkisini de akıllarında bulundurması gerekliliği açısından literatüre katkısı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Nepafenak, allerji, ürtiker

Abstract

A 21-year-old male patient with no history of systemic disease or drug use presented to our clinic with redness and pain in the right eye. Best corrected visual acuity was 20/20 in both eyes. Inflamed pinguecula was observed on slit-lamp examination and the patient was prescribed ophthalmic nepafenac eye drops. After instilling the drops that day and the next day, the patient presented again due to pruritus and rash. Upon consultation with the dermatology department, the patient was diagnosed with drug-induced allergic urticaria and the nepafenac drops were discontinued. Although urticaria has been reported as a side effect after systemic non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use, such a reaction has not been reported with an ophthalmic NSAID and ours is the first reported case of urticaria following ophthalmic nepafenac use. This unique case highlights the fact that ophthalmologists must also keep urticaria in mind as a potential side effect when prescribing this drug.

Keywords: Nepafenac, allergic, urticaria

Giriş

Nonsteroid anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), sıklıkla oral-intramüsküler-topikal (deri üzerine ve oftalmik) formda olmak üzere çeşitli endikasyonlarda kullanılmaktadır. Kullanılan oftalmik NSAİİ arasında nepafenak, ketorolak trometamin, diklofenak sodyum, bromfenak, flurbiprofen sayılabilir. Tavşan gözlerinde yapılan bir çalışmada oftalmik nepafenak'ın kornea, aköz hüner, iris, siliyer cisim ve koroitte dağılımı

gösterilmiştir.¹ Bu oftalmik ilaçlar; enflamasyon içeren göz hastalıklarında, allerjik konjonktivit, refraktif cerrahi ve katarakt cerrahisi sonrası ağrı kontrolünde ve katarakt cerrahisi sonrası oluşan kistoid maküla ödem tedavisinde kullanılmaktadır.^{2,3,4,5,6} Oftalmik NSAİİ'lerin göze olan yan etkileri arasında korneal erime,^{7,8,9,10} oküler dokularda kanama,⁷ görme bulanıklığı, fotofobi, arka kapsül opasitesi, yabancı cisim hissi, göz kuruluğu ve göz içi basınç artışı yer almaktadır.¹¹ Topikal, intramüsküler, oral kullanımı sonrası pulmoner, gastrointestinal, dermatolojik,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Erdoğan Yaşar, Aksaray Üniversitesi, Aksaray Eğitim Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Aksaray, Türkiye

Tel.: +90 530 060 86 49 E-posta: dr.e.yasar@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-5129-9397

Geliş Tarihi/Received: 04.07.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 08.01.2018

©Telif Hakkı 2018 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

renal, kardiyovasküler, hematolojik, pulmoner ve santral sinir sistemi üzerine yan etkileri bildirilmiştir.^{12,13,14,15,16,17,18,19} Bu olgumuzdaki amacımız oftalmik NSAİİ yan etkisi olarak daha önce bildirilmeyen ürtiker yan etkisini sunmaktır.

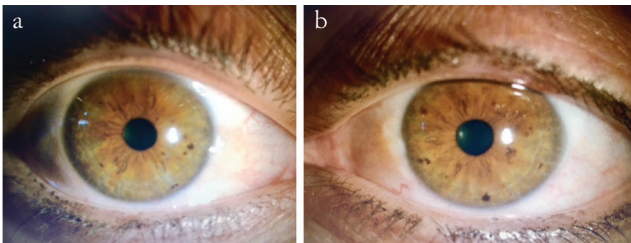
Olgu Sunumu

Polikliniğimize sağ gözde ağrı, kızarıklık şikayetiyle başvuran 21 yaşında erkek hastanın yapılan muayenesinde görme keskinliği snellen eşeli ile sağ ve sol gözde tam olup, göz içi basınçları sağda 14, solda 15 mmHg idi. Olgunun yapılan biyomikroskop muayenesinde sağ göz konjonktiva nazalda minimal inflame pingekula saptanmış olup, sol gözde pingekula dışında patoloji saptanmadı (Resim 1a, b). Fundus muayenesinde ise her iki gözde patoloji görülmedi. Sistemik sorgulamada hastalık ya da ilaç kullanımı tespit edilmedi. Hastaya oftalmik nepafenak (Nevanac %0,1-Alcon) 4*1 başlanarak 1 hafta sonra kontrole çağırıldı. Hasta 1 gün sonra vücudunda oluşan kızarıklık ve kaşıntı nedeniyle polikliniğimize tekrar başvurdu. Anamnezinde hasta bir gün önce ilacı damlattıktan 1-2 saat sonra vücudunda ve kollarında döküntü ve kaşıntıların başladığını, gece başvurduğu acil serviste allerji denilerek tedavi edildiği öğrenildi. Sabahında damladan yaklaşık 1-2 saat sonra benzer kızarıklık ve kaşıntıların tekrar başladığını söyleyen hastadan dermatoloji konsültasyonu istendi. Dermatolojik muayenesinde kolları, boyun ve karın bölgesinde eritemli, ödemli plak lezyonlar görülmüş olup hastaya allerjik ürtiker tanısı dermatoloji hekimi tarafından konuldu (Resim 2a, b, c). Dermatoloji hekimi tarafından hastanın kullandığı damlanın kesilmesi gerektiği söylenerek ürtiker tedavisi için oral antihistaminik ilaç başlandı. Tarafımızdan da hastaya sadece prezervan içermeyen lubrikan damla önerilerek kontrole çağırıldı. Hastanın 3 gün sonraki kontrolünde deri lezyonlarının ve şikayetlerinin tamamen gerilediği ve gözündeki şikayetlerinin de azaldığı görüldü.

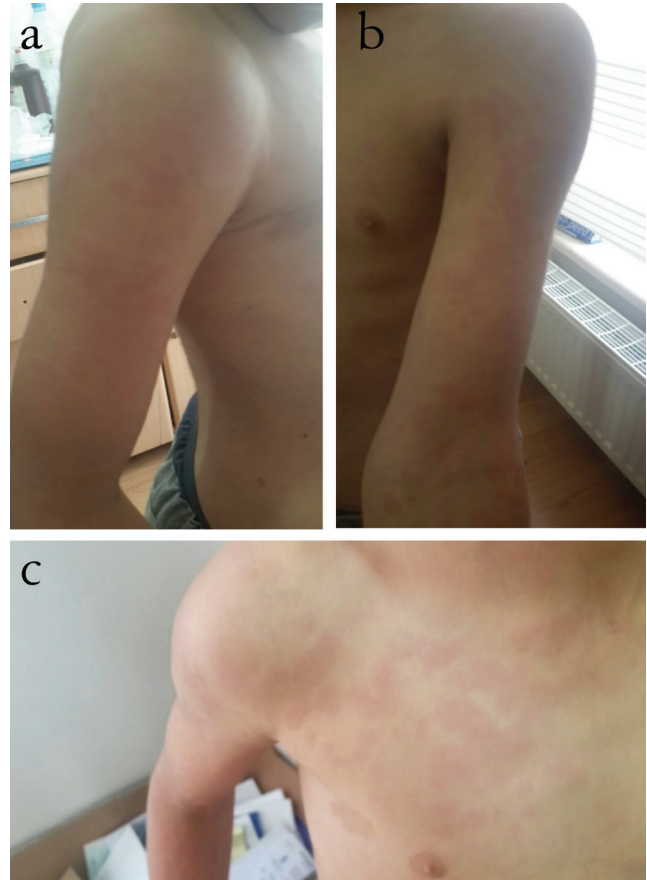
Tartışma

NSAİİ, siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek araşidonik asitten prostaglandin, prostasiklin ve lökotrien sentezini azaltarak etki ederler. İki adet COX formu mevcuttur. COX-1 genellikle tüm dokularda bulunup prostaglandinlerin etkisini düzenleyerek koruyucu rol oynar. COX-2 ise mitojenler, enflamatuvar sitokinler ve tümör promotorleri gibi çeşitli uyarılar varlığında, immün sistem hücreleri ve diğer dokularda uyarılarak enflamasyonu artırmaktadır.²⁰ Kullanılan oftalmik

NSAİİ arasında nepafenak, ketorolak trometamin, diklofenak sodyum, bromfenak, flurbiprofen sayılabilir. Nepafenak kimyasal olarak 2-amino-3-benzolbenzeneasetamiden üretilmiş %0,1 süspansiyon formunda ilaçtır. Oftalmik nepafenak NSAİİ içinde tek ön ilaç olup amfenak deamasyonu ile oluşur ve güçlü etkili COX inhibisyonu yapan bir ajandır. Oftalmik nepafenak gözün ön segmentini ve göz içi vasküler dokuları hedef alır. İnsanlarda yapılan *in vivo* çalışmalarda damlalar korneaya uygulandıktan sonra ön kamarada yüksek konsantrasyona ulaşma hızı sırasıyla nepafenak-amfenak-ketorolak-bromfenak olarak, nepafenak için belirgin yüksek saptandı.²¹ Oftalmik nepafenak aktivitesi, topikal uygulama sonrası yaklaşık 15 dakika sonra başlayıp, 8 saatten fazla sürmektedir.²² Oküler uygulamadan 2-3 saat sonra deneklerde nepafenak ve amfenak kantitatif plazma konsantrasyonlarında ölçülmüştür. Oküler uygulamayı takiben ortalama kararlı hal C-maks değeri nepafenak için $0,310 \pm 0,104$ ng/mL ve amfenak için $0,422 \pm 0,121$ ng/mL'dir. Topikal NSAİİ'nin oftalmik yan etkileri ile ilgili yapılan çalışmalarda oftalmik diklofenak, korneal melting ile ilişkili bulunmuştur.⁷ Yine yapılan başka bir çalışmada topikal ketorolak ve bromfenak ciddi kornea hasarı ile ilişkili bulunmuş olup kornea hasarı olan olgularda kullanımının sorgulanması gerektiği söylenmiştir.^{8,9} Ayrıca topikal nepafenak da korneal



Resim 1. Sağ gözde inflame pingekula (a) ve sol gözde pingekula (b) görünümü



Resim 2. Sağ kol (a), sol kol (b), boyun ve göğüs bölgesinde (c) eritemli, ödemli plak lezyonları

erime ile ilişkili bulunmuştur.¹⁰ Oftalmik NSAİİ trombosit agregasyonunun inhibisyonu ile kanama zamanını uzatarak oküler dokularda kanama yapabilir.⁷ Dolayısıyla uzun süre oküler NSAİİ kullanımda, sistemik NSAİİ kullanan hastalarda, alkol-sigara kullananlarda yaşlı ve çocuk popülasyonda dikkatli olunmalıdır. Nepefenak'ın oküler yan etkileri ile yapılan bir çalışmada bu oran %1 olarak bulunmuş olup; bunlar görme bulanıklığı, fotofobi, arka kapsül opasitesi, yabancı cisim hissi, göz kuruluğu ve göz içi basınç artışı olarak saptanmıştır.¹¹ Topikal ve intramüsküler NSAİİ sonrası da yan etkiler bildirilmiştir. Daha önce astım hastalığı bulunan bir hasta da diz ağrısı için kullandığı piroksikam topikal jel (NSAİİ) sonrası astım atağı görülmüştür.¹⁵ Yine daha önce gastrik ülser öyküsü olmayan bir hastada travmatik humerus ve femur kırığı sonrası başlanan intramüsküler ketorolak (NSAİİ) tedavisinin 4. gününde gastrik ülser perforasyonu saptanmıştır.¹⁶ Oral NSAİİ'lerin sistemik olarak gastrointestinal, renal, kardiyovasküler, hematolojik, pulmoner ve santral sinir sistemi üzerine olan yan etkileri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^{17,18,19,20} Ayrıca dermatolojik yan etkileri ise ürtiker, morbiliform veya vezikülobüllöz erüpsiyonlar, ekzfoliyatif eritrodermi, eritema multiforme, Steven Johnson sendromu, toksik epidermal nekrozis olarak sayılabilir.^{21,22} Ürtiker, tetikleyici uyaran ile temas sonucunda mast hücreleri veya bazofillerden medyatör salınımı sonucu gerçekleşmektedir. Bu medyatörlerin neden olduğu vazodilatasyon ve küçük damarlardan transudasyon, tablo için karakteristik olan eritemli, ödemli ve kaşıntılı papül ve plakların gelişimini sağlamaktadır. Ürtikerin etiolojisinde bir çok faktör suçlanmıştır. Akut ürtikerdeki en önemli etiolojik nedenler ilaçlar, gıdalar ve enfeksiyonlardır. Tek başına ayrıntılı bir anamnez ile etiolojiyi saptama olasılığı çok yüksektir. Hemen hemen her ilaç ürtiker oluşturabilmekle birlikte en sık karşılaşılan ilaçlar; antimikrobiyeller (penisilin, sulfonamidler), analjezik ve anti-enflamatuvar ilaçlar (asetilsalisilik asit, NSAİİ'ler, opiatlar), anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, kan ürünleridir.^{23,24} Tavşanlarda yapılan bir çalışmada göze damlatılan %0,5 (50 µL) diklofenak sonrası en erken 15. dakikada ilacın en yüksek plazma konsantrasyonu 185 ng/mL olarak saptanmıştır.²⁵ Ayrıca tavşanlarda oftalmik flurbiprofen sonrası ilacın %7-10'unun oküler dolaşıma, %74'ünün sistemik dolaşıma geçtiği tespit edilmiştir.²⁶ Dolayısıyla sistemik olarak kullanılan NSAİİ'lerde görülebilen ürtiker yan etkisinin, ilacın oftalmik kullanımı sonucu (konjonktival damarlar ve nazolakrimal kanal aracılığıyla) sistemik dolaşıma geçip benzer yan etkiyi göstermesi muhtemel olup olgumuzda da bu şekilde olduğunu düşünmekteyiz. Literatürde oral NSAİİ kullanımı sonrası allerjik ürtiker bildirilmesine rağmen,^{23,24} oftalmik NSAİİ kullanımı sonrası herhangi bir allerjik ürtiker yan etkisi bildirilmemiş olup olgumuz bu özelliğiyle ilk olgudur.

Etik

Hasta Onayı: Hastadan aydınlatılmış onay alınmıştır. Ayrıca olgu sunumu olarak sunulmasına dair yazılı onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Erdoğan Yaşar, Konsept: Nilgün Yıldırım, Dizayn: Deniz Öztürk Kara, Veri Toplama veya İşleme: Erdoğan Yaşar, Analiz veya Yorumlama: Nilgün Yıldırım, Literatür Arama: Deniz Öztürk Kara, Yazan: Erdoğan Yaşar.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Gamache DA, Graff G, Brady MT, Spellman JM, Yanni JM. Nepafenac, a unique nonsteroidal prodrug with potential utility in the treatment of trauma-induced ocular inflammation: Assessment of anti-inflammatory efficacy. *Inflammation*. 2000;24:357-370.
2. Waterbury LD, Flach AJ. Comparison of ketorolac tromethamine, diclofenac sodium and loteprednol etabonate in an animal model of ocular inflammation. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2006;22:155-159.
3. Yaylali V, Demirlenk I, Tatlipinar S, Ozbay D, Esme A, Yildirim C, Ozden S. Comparative study of 0.1% olopatadine hydrochloride and 0.5% ketorolac tromethamine in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003;81:378-382.
4. Price MO, Price FW. Efficacy of topical ketorolac tromethamine 0.4% for control of pain or discomfort associated with cataract surgery. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:2015-2019.
5. Rajpal RK, Cooperman BB. Analgesic efficacy and safety of ketorolac after photorefractive keratectomy. Ketorolac Study Group. *J Refract Surg*. 1999;15:661-667.
6. Rho DS. Treatment of acute pseudophakic cystoid macular edema: diclofenac versus ketorolac. *J Cataract Refract Surg*. 2003;29:2378-2384.
7. Gaynes BI, Fiscella R. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for ophthalmic use: a safety review. *Drug Saf*. 2002;25:233-250.
8. Asai T, Nakagami T, Mochizuki M, Hata N, Tsuchiya T, Hotta Y. Three cases of corneal melting after instillation of a new nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Cornea*. 2006;25:224-227.
9. Mian SI, Gupta A, Pineda R 2nd. Corneal ulceration and perforation with ketorolac tromethamine (Acular®) use after PRK. *Cornea*. 2006;25:232-234.
10. Wolf EJ, Kleiman LZ, Schrier A. Nepafenac-associated corneal melt. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33:1974-1975.
11. Lane SS, Modi SS, Lehmann RP, Holand EJ. Nepafenac ophthalmic suspension 0.1% for prevention of ocular inflammation associated with cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33:53-57.
12. Chan TY. Severe asthma attacks precipitated by NSAIDs. *Ann Pharmacother*. 1995;29:199.
13. Estes LL, Fuhs DW, Heaton AH, Butwinick CS. Gastric ulcer perforation associated with use of injectable ketorolac. *Ann Pharmacother*. 1993;27:42-43.
14. Brooks PM. NSAIDs. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Textbook of Rheumatology*, (2th ed). London: Harcourt Publisher Ltd; 2000:1-6.
15. Kawai S, Kojima F, Kusunoki N. Recent Advances in Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Allergology International*. 2005;54:209-215.
16. Vonkeman HE, van de Laar MA. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Adverse Effects and Their Prevention. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39:294-312.
17. Simon RA. NSAIDs (including aspirin): Allergic and pseudoallergic reactions. *UpToDate*. 2009.
18. Moore DE. Drug-induced cutaneous photosensitivity. *Drug Saf*. 2002;25:345-372.
19. Su M, Nagdev A. Nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID) poisoning. *UpToDate*. 2009.

20. Norman RJ, Wu R. The potential danger of COX-2 inhibitors. *Fertil Steril*. 2004;81:493-494.
21. Walters T, Raizman M, Ernest P, Guyton J, Lehmann R. In vivo pharmacokinetics and in vitro pharmacodynamics of nepafenac, amfenac, ketorolac and bromfenac. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33:1539-1545.
22. Stewart WC, Stewart R, Maxwell WA, Cavanqh HD, Walters TR, Saqer DP, Meuse PA. Preoperative and postoperative clinical evaluation of nepafenac 0.1% ophthalmic suspension for postcataract inflammation [abstract]. *Asaio J* 2005.
23. Caffarelli C, Cuomo B, Cardinale F, Barberi S, Dascola CP, Agostinis F, Franceschini F, Bernardini R. Aetiological Factors Associated with Chronic Urticaria in Children:A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2013;93:268-272.
24. Muller BA. Urticaria and Angioedema: A Practical Approach. *Am Fam Physician*. 2004;69:1123-1128.
25. Ling TL, Combs DL. Ocular bioavailability and tissue distribution of (¹⁴C) ketorolac tromethamine in rabbits. *J Pharm Sci*. 1987;76:289-294.
26. Tang-Liu DD, Liu SS, Weinkam RJ. Ocular and systemic bioavailability of ophthalmic flurbiprofen. *J Pharmacokinet Biophurm*. 1984;12:611-626.