

Ethambutole Bağlı Toksik Optik Nöropatide Düzeltme: Olgu Sunumu♦

Sumru Önal (*), Fazıl Sezen (**), Koray Akarçay (**), Nilüfer Gözüüm (***)

ÖZET

Ethambutol, M. tüberkülozis'e karşı etkili olan bir tüberkülostatik ajandır. Ethambutol tedavisi sonucu ortaya çıkan oküler toksisite birkaç ay içinde retrobulber nörit şeklinde görülebilmektedir. Bu çalışmada, kliniğimizde ethambutole bağlı optik nöropati tanısı ile takip edilen bir olgu sunulmaktadır. Olgu, kliniğimize bilateral görme kaybı ile başvurduğunda 9 aydır ethambutol kullanmaktaydı. Olguda toksik optik nöropati saptandı ve ethambutol tedavisi kesilerek hidrokobalamin başlandı. Takibin beşinci ayında renkli görme, fundus bulguları, flöresein anjiyografi ve görme keskinliğinde tam düzeltme olmuştur.

SUMMARY

Reversibility of Toxic Optic Neuropathy Caused by Ethambutol: Case Presentation

Ethambutol is a tuberculostatic agent that is effective against M. tuberculosis. Ocular side effects can occur in the form of retrobulbar neuritis usually several months after the initiation of the therapy. Here we present a patient who has been followed-up for toxic optic neuropathy secondary to ethambutol. The patient applied to our clinic with bilateral visual loss and was using ethambutol for 9 months. After cessation of ethambutol treatment, hydroxycobalamin was given. At the fifth month of follow-up along with the recovery of color vision, ophthalmoscopic and florescein angiography findings visual acuity returned to normal.

GİRİŞ

Ethambutol M. tüberkülozis'e karşı etkili olan bir tüberkülostatik ajandır. Tüberkülozun tedavisinde 1961 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Ethambutol tedavisi sonucu ortaya çıkan yan etkiler retrobulber nörit şeklinde görülebilmektedir. Ethambutol azalmış görme keskinliği, renkli görmeye değişiklik ve görme alanı kayıplarına yol açabilmektedir (1). Oküler toksisiteye bağlı etkiler tedavi başlangıcını takip eden ilk birkaç hafta içinde görülebilmekte, ancak genellikle birkaç ay içinde

ortaya çıkmaktadır. Optik nöritin çeşitli tipleri bildirilmiş olsa da primer oküler yan etki retrobulber nörit şeklindedir. Ethambutol kullanımı ile ortaya çıkan optik nöropatinin özellikleri ve tipleri tablo 1'de sunulmuştur (2). En sık görülen formu santral veya parasantral skotom ve renkli görme bozukluğu ile birlikte giden görme keskinliği azalması şeklindedir ve santral optik sinir liflerinin etkilenmesi ile ortaya çıkmaktadır. Daha nadir olarak görülen formunda ise ethambutolün periferik optik sinir liflerini etkilemesi sonucu periferik görme alanı kayıpları görülmektedir. Son olarak nadiren ethambutole

(*) Araş. Gör. Dr., İ.Ü. İst. Tıp Fak. Göz Hast. A.D.

(**) Prof. Dr., İ.Ü. İst. Tıp Fak. Göz Hast. A.D.

(***) Doç. Dr., İ.Ü. İst. Tıp Fak. Göz Hast. A.D.

♦ T.O.D. İstanbul Şubesi aylık olağan toplantısında (Mayıs 2001) serbest tebliğ olarak sunulmuştur.

Mecmuaya Geliş Tarihi: 19.01.2002

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 27.02.2002

Kabul Tarihi: 15.05.2002

bağlı optik disk hiperemisi ve ödemi, optik disk ve retinada iş şeklinde hemoraji, ve makula ödemi gibi oftalmoskopik olarak görülebilen retinal bulgular ortaya çıkabilmektedir. Birkaç hafta sonra tüm bu bulgular optik atrofi gelişimi ile sonlanabilmektedir (2).

Tablo 1. Ethambutol kullanımına bağlı optik nöropatinin özellikleri

	Santral (Aksiyel)	Periferik (Periaksiyel)
Toksik doz	Düşük	Yüksek
Görme keskinliği	Azalmış	Normal
Görme alanı	Santral skotom	Periferik daralma
Renkli görme	Kırmızı-yeşil defekti	Normal

OLGU SUNUMU

Bu yazıda, kliniğimizde ethambutole bağlı optik nöropati tanısı ile takip edilen bir olgu sunulmaktadır.

Olgu (A.U.): 42 yaşında erkek hasta, kliniğimize her iki gözde görme kaybı şikayeti ile başvurdu. Hikayesinde 4 yıllık diyabet mevcuttu. Olgu daha önce 1976 ve 1980 yıllarında 2 kez antitüberküloz tedavi görmüştü. Pulmoner tüberküloz 1 yıl önce nüks etmişti. Bu nedenle olgu 9 aydır rifampisin 600 mg + isoniazide 300 mg ve ethambutol 25 mg/kg kombine tedavisi almakta idi. Hastada periferik nöropati bulguları yoktu. Geliş muayenesinde görme keskinlikleri (Snellen eşeli ile) sağ görme: 0.3, sol görme: 3 mps; yakın görme +1.25 düzeltme ile sağ: No: 5, sol: No: 6 idi. Biyomikroskopisi normaldi, afferent pupilla defekti yoktu. Renkli görme testinde kırmızı aks bozuk bulundu. Fundus muayenesinde ise sağ-sol papilla sınırları silik ve papillalar hafif kabarık idi. Ethambutol tedavisi kesilerek isoniazide ve prednisolone 80 mg başlandı. Prednisolone tedavisi Dahiliye Anabilim Dalı ile konsülte edilerek başlandı ve 2 hafta içinde azaltılarak kesildi.

Olgunun 1.5 ay sonra yapılan muayenesinde görme keskinlikleri sağ görme: 0.1, sol görme: 2.5 mps bulundu. Fundus muayenesinde sağ-sol papilla sınırları altta silik ve papillalar hiperemik idi. Olgu bu dönemde rifampisin 600 mg, isoniazide 100 mg kullanmakta idi. Tedavisine ginko glikozidi 2x1 ve B vitamini kompleksi 1x1 ilave edildi. Olgunun aynı gün fundus fotoğrafisi yapıldı (Şekil 1-a). Aynı tarihli görme alanında ise sağ üst temporal kadrans ve sol temporal hemianopsi tespit edildi (Şekil 2-a). Flöresein anjiyografide ise geç fazlarda sağda papilla alt kenarında belirgin, sol papillada ise minimal flöresein artışı saptandı (Şekil 3-a). Bu dönemde yapılan Flaş VEP incelemesinde genlik değerleri

bilateral normal, geç bileşen latans değerleri ileri derecede uzun bulundu.

Olgunun yaklaşık 2. ayda yapılan muayenesinde görme keskinlikleri sağ görme: 0.2, sol görme: 1.5 mps bulundu. Fundus muayenesinde değişiklik saptanmadı. Aynı tedaviye devam edildi. Görme alanı tetkikinde bitemporal hemianopsi saptandı. Bu dönemde yapılan flöresein anjiyografide geç fazlarda sağ-sol papillada fokal, minimal flöresein artışı gözlemlendi.

Olgunun 2.5. ay sonra yapılan kontrol muayenesinde görme keskinlikleri sağ görme: 0.3, sol görme: 0.3 idi. Fundus incelemesinde sağ-sol papillalar hiperemik olarak saptandı. Aynı tedaviye devam edildi. Bu dönemde yapılan görme alanı tetkikinde sağda görme alanı kaybında azalma, solda alt temporal kadrans görüldü. Aynı dönemde tekrar edilen flaş VEP incelemesinde bilateral latanslar uzun, sağ-sol genlik değerleri normal olmakla birlikte sağda sola göre düşük bulundu.

İlacın kesilmesini takip eden 3. ayda yapılan muayenede görme keskinlikleri sağ görme: 0.8, sol görme: 0.8, yakın görme +1.25 düzeltme ile sağ: No:1, sol: No: 1 olarak saptandı. Fundus muayenesi ise normal bulundu. Aynı tedaviye devam edilen hastanın bu dönemde yapılan görme alanı tetkikinde sağda görme alanı kaybında düzelme, solda alt temporal kadrans bulundu (Şekil 2-b).

İlacın kesilmesini takip eden 5. ayda yapılan muayenede ise görme keskinlikleri sağ görme: 1.0, sol görme: 1.0, yakın görme +1.25 düzeltme ile sağ: No:1, sol: No: 1 olarak bulundu. Fundus muayenesi sağ ve solda normaldi. Renkli görmenin her iki gözde normal olduğu saptandı. Aynı gün fundus fotoğrafisi çekildi (Şekil 1-b). Flöresein anjiyografide ise sağ-sol papillada dolun defekti veya kaçak saptanmadı (Şekil 3-b). Takipler sırasında biyomikroskopide özellik saptanmadı. Olgunun tedavisine 6. ayda son verildi.

Sonuç olarak, bu olguda ethambutole bağlı toksik optik nöropatiye bağlı görme kaybı ethambutol tedavisinin 9. ayında ortaya çıkmış, ethambutol tedavisinin kesilmesini takip eden 5. ay içinde renkli görme, fundus bulguları, flöresein anjiyografi ve görme keskinliğinde tam düzelme olmuştur.

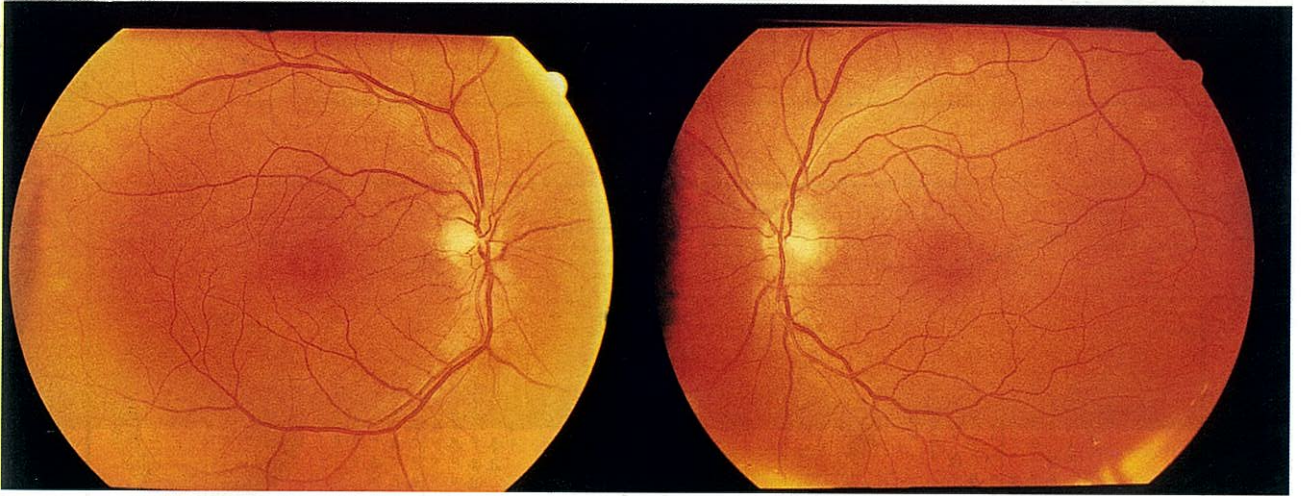
TARTIŞMA

Ethambutolün hangi mekanizma ile optik nörite yol açtığı bilinmemekle birlikte, van Dijk ve Spekrijse renkli görmenin, görme keskinliği etkilenmeksizin bozulabilmesi sebebi ile ethambutolün retinanın amakrin ve bipolar hücrelerini etkileyebileceği görüşünü or-

Şekil 1-a ve 1-b.



1-a



1-b

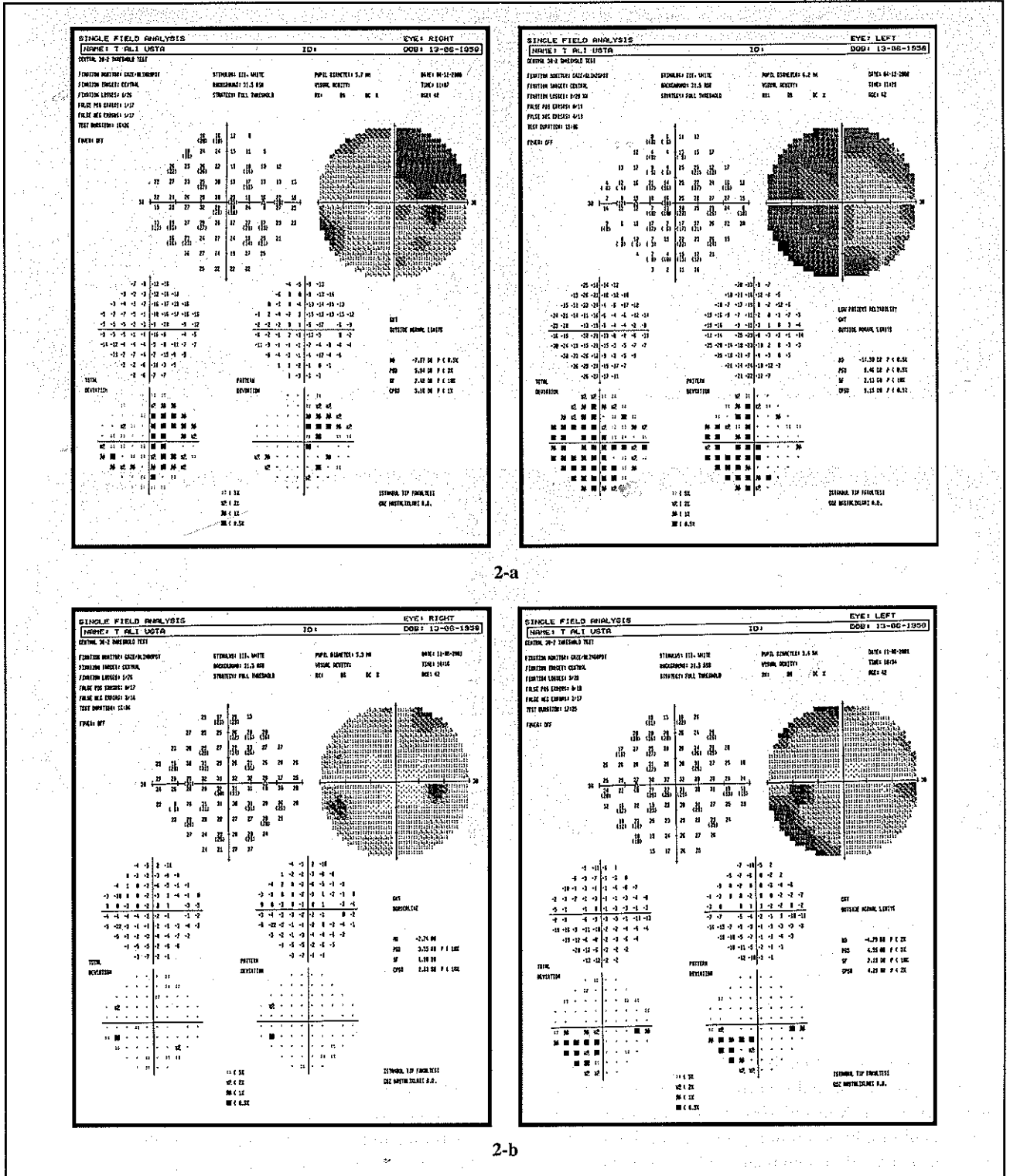
taya koymuşlardır (3). Ethambutol bakırın çökmesine yol açarak optik sinir mitokondriyal metabolizmasını bozabilmekte (4) veya ilaca bağlı görme kaybı glutamati ilgilendiren eksitotoksik yol ile ortaya çıkabilmektedir (5).

Erken dönemde ethambutole bağlı optik nöropatinin en hassas göstergesi renkli görme bozukluğudur (6). Olgular Farnsworth-Munsell 100-hue veya desatürasyonlu D-15 paneli gibi hassas renkli görme testlerine tabi tutulursa, kırmızı-yeşil ve mavi-sarı renkli görme bozuklukları toksisitenin erken dönemlerinde görülebilmektedir (7,8). Renkli görme testinde ortaya çıkan bu değişimler görme keskinliği ve görme alanı bozukluklarından önce ortaya çıkabilmektedir.

Kontrast duyarlılık ise görme keskinliği ve hatta renkli görme bozukluğu öncesinde etkilenebilmektedir (9). Bu nedenle kontrast duyarlılık tayini ethambutole bağlı subklinik toksik optik nöropatinin ortaya konulmasında etkili olabilmektedir.

Görme keskinliğinde azalma, görme alanı veya renkli görme bozuklukları gibi fonksiyonlarda meydana gelen değişiklikler ilacın kesilmesini takiben de devam edebilmektedir (2). Öte yandan, genellikle görme keskinliği ve görme alanı ilacın kesilmesini takip eden birkaç ay ve hatta yıl sonra tedavi öncesi düzeye geri dönebilmektedir (10,11). İyileşmenin düzeyi ilacın optik sinirde yapmış olduğu fonksiyonel hasarın miktarına bağlı olarak değişmektedir. Oküler toksisite erken tespit

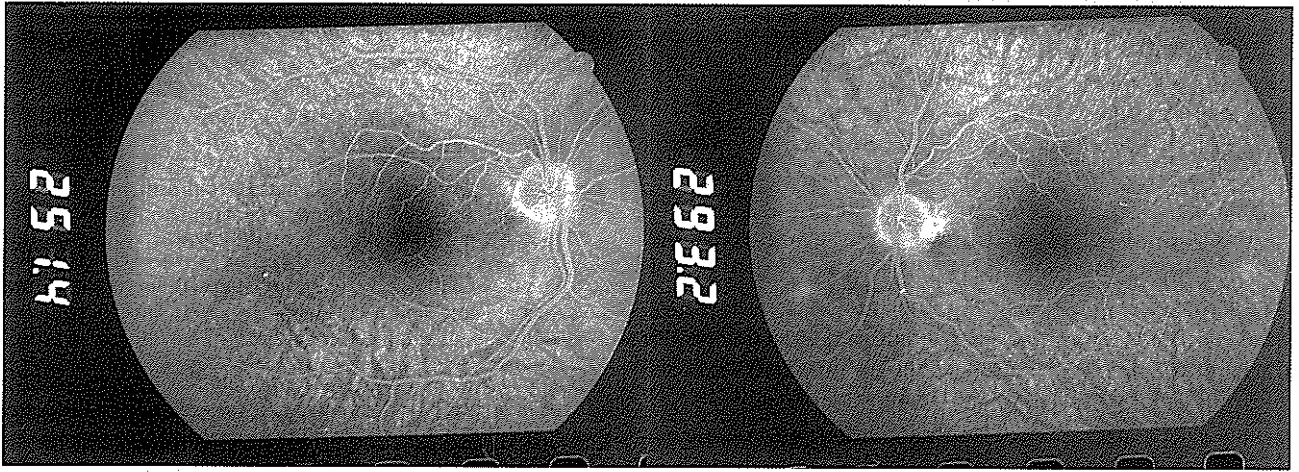
Şekil 2-a ve 2b.



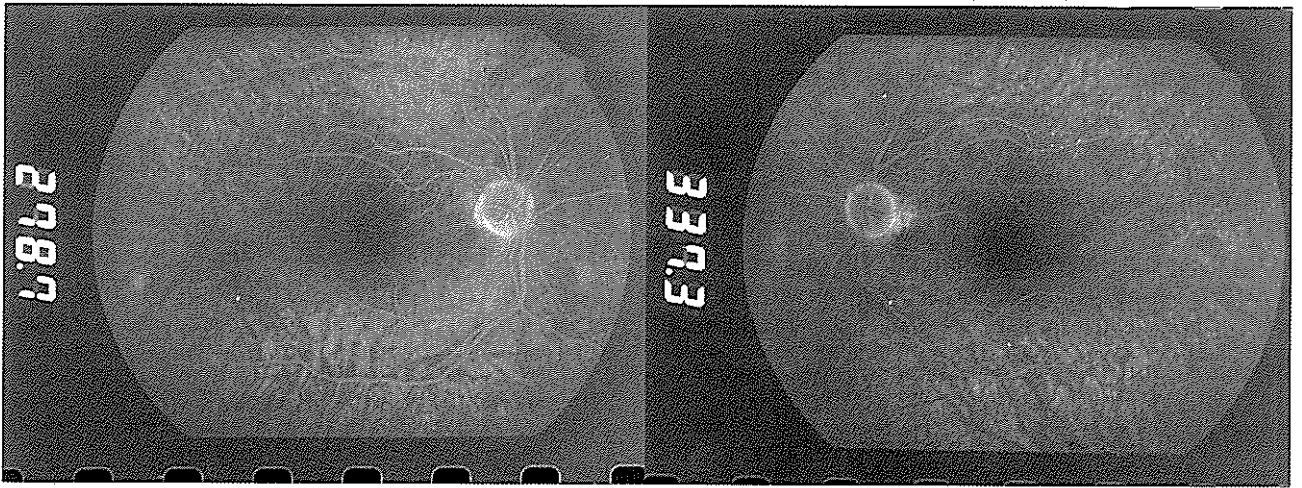
edilmez ise ilaç özellikle yaşlı popülasyonda kalıcı görme kaybına yol açabilmektedir (12). Burada sunulan olguda ethambutol tedavisinin kesilmesini takip eden 5. ay

içinde renkli görme, fundus ve flöreseins anjiyografi bulguları ile birlikte görme keskinliğinde tam düzelme olduğu görülmüştür.

Şekil 3-a ve 3-b.



3a



3b

Ethambutol tedavisine bağlı oküler toksisitenin doza bağlı olduğu bilinmektedir (13). Günlük 15-20 mg/kg dozda ethambutolün nadir olarak oküler toksisiteye yol açtığı gösterilmiştir ve günümüzde önerilen, günlük dozun 15 mg/kg geçmemesidir (7). Bu yazıda sunulan olguda günlük 25 mg/kg ethambutol ile optik nöropati geliştiği görülmüştür.

Ethambutol tedavisi alması planlanan olgulara tedavi öncesi ve izleme süresince sık olarak görme keskinliği, görme alanı, renkli görme ve fundus muayenesi önerilmektedir. Günlük 15 mg/kg doz alan olgularda toksisite nadir olarak görüldüğünden bu olgular 3-6 ayda bir muayene edilmelidir (6). Böbrek yetmezliği olan olgularda ilacın vücuttan itrahi ile ilgili bozukluğu olduğundan oküler toksisite açısından artmış risk nedeni ile ayda bir muayene edilmelidirler (1). Yine düşük plazma çin-

ko seviyesi olan olgularda da optik nöropatide artmış insidans gösterilmiştir ve bu olgular da daha sık kontrole çağrılmalıdır (14). Bu yazıda sunulan olgu günlük 25 mg/kg ethambutol kullanmaktaydı. Toksik optik nöropatinin ortaya çıkması ile birlikte ilaç tedavisi kesilmiş ve olgu ilk 3 ay içinde 5 kez ve sonrasında 5. ayda kontrol edilmiştir. Bu kontroller sırasında aralıklı olarak görme alanı, flöresein anjiyografi ve VEP tetkikleri uygulanmıştır.

Optik nöropatinin erken teşhisinde renkli görme ve görme alanı testleri görme keskinliğine oranla daha hassas kriterlerdir (14). Statik eşik tekniği ile görme alanı testleri erken optik nöropatinin ortaya konulmasında kullanılabilir. Yine bazı yazarlar, ethambutol kullanan olguların takibinde VEP tetkikini önermektedirler (15). Bu yöntem görme keskinliği ve renkli gör-

mede meydana gelen bozukluklardan önce subklinik optik sinir hasarını ortaya koyabilmektedir (15).

Nair ve ark. periferik nöropati belirtilerinin gelişmekte olan optik nöropatinin habercisi olabileceğini ortaya koymuşlardır (2). Bu nedenle periferik nöropati gelişen olgularda optik sinir toksisitesinin önlenmesi amacıyla ethambutol dozu azaltılmalıdır. Bu yazıda sunulan olguda ethambutole bağlı periferik nöropati gözlenmiştir. Görme keskinliğinde azalma, renkli görme bozukluğu veya görme alanında kayıp gelişen olgularda ethambutol tedavisi sonlandırılmalıdır (15). İlacın kesilmesi tek başına etkili olmuyor ise hidrosikobalamin tedavisi düşünülmelidir. Hidrosikobalaminin hangi mekanizma ile etki ettiği bilinmemekle birlikte ethambutolün bakırı çökertme etkisini ortadan kaldırarak etki ettiği düşünülmektedir. Guerra ve Casu ethambutol tedavisinin kesilmesini takip eden birkaç ay içinde görme fonksiyonu düzelmeyen 4 olguda hidrosikobalamin tedavisi ile başarılı sonuçlar bildirmişlerdir (2). Bizim olgumuzda zaman içinde meydana gelen düzelmeyen hidrosikobalamin tedavisi nedeni ile mi yoksa tedavinin sonlandırılması sonucu mu olduğunu söylemek tek olgu olması nedeni ile mümkün değildir.

Sonuç olarak, olgumuzdaki görme fonksiyonunun düzelmeye süreci dikkate alındığında, ethambutole bağlı optik nöropatide görme keskinliği düşük olsa ve uzun süre artış göstermese dahi papillada ödem var olduğu sürece görme prognozu hakkında umutsuzluğa kapılmamak gerektiği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Russo PA, Chaglasian MA: Toxic optic neuropathy associated with ethambutol: implications for current therapy. *J Am Optom Assoc.* 1994; 65:332-338.
2. Barlett JD, Jaanus SD: Ocular Effects of Systemic Drugs. In *Clinical Ocular Pharmacology*. Barlett JD, Jaanus SD eds. Massachusetts. Butterworth-Heinemann comp. 2001; 903-948.
3. Van Dijk BW, Spekrijse H: Ethambutol changes the color coding of carp retinal ganglion cells reversibly. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1983; 24:128-133.
4. Kozak SF, Inderlied CB, Hsu HY, et al: The role of copper on ethambutol's antimicrobial action and implications for ethambutol-induced optic neuropathy. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1998; 30:83-87.
5. Heng JE, Vorwerk CK, Lessell E, et al: Ethambutol is toxic to retinal ganglion cells via an excitotoxic pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999; 40: 190-196.
6. Polack BCP, Leys M, van Lith GHM: Blue-yellow colour vision changes as early symptoms of ethambutol oculotoxicity. *Ophthalmologica.* 1985; 191:223-226.
7. Trusiewicz D: Farnsworth 100-Hue test in the diagnosis of ethambutol-induced damage to optic nerve. *Ophthalmologica.* 1975; 171:425-431.
8. Közer L, Tuncer Z: Ethambutolün Renk Görme ve Optik Sinir Üzerine Toksik Etkisi. *Türk Oftalmoloji Gazetesi.* 1983; 13:194-198.
9. Salmon JF, Carmichael TR, Welsh NH: Use of contrast sensitivity measurement in the detection of subclinical ethambutol toxic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol.* 1987; 71:192-196.
10. Wong L, Lou J, Liaw S: Visual function in recovered ethambutol optic neuropathy. *J Ocul Pharmacol Ther.* 1995; 11:411-419.
11. Gücükoğlu A, Közer L: Ethambutol ve Optik Sinire Toksik Etkisi. *Türk Oftalmoloji Gazetesi.* 1978; 8:66-72.
12. Tsai R, Lee Y: Reversibility of ethambutol toxic optic neuropathy. *J Ocul Pharmacol Ther.* 1997; 13: 473-477.
13. Yiannikas C, Walsh JC, McLeod JG: Visual evoked potentials in the detection of subclinical optic toxic effects secondary to ethambutol. *Arch Neurol.* 1983; 40:645-648.
14. De Palma P, Franco F, Braglini G, et al: The incidence of optic neuropathy in 84 patients treated with ethambutol. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol.* 1989; 12:80-82.
15. Kumar A, Sandramouli S, Verma L, et al: Ocular ethambutol toxicity: is it reversible? *J Neuroophthalmol.* 1993; 13:15-17.