

# Etambutol Kullanımına Bağlı Optik Nöropati

## OPTIC NEUROPATHY DUE TO ETHAMBUTOL INTAKE: A CASE REPORT

Dr. Şebnem BIÇAKCI,<sup>a</sup> Dr. Ali ÖZEREN,<sup>a</sup> Dr. Deniz YERDELEN,<sup>a</sup> Dr. Yakup SARICA<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Nöroloji AD, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, ADANA

### Özet

Bu çalışmada etambutol kullanımı sırasında akut gelişimli bilateral kalıcı görme kaybı gelişen bir olgu sunulmuştur.

Kırk bir yaşında erkek hastaya 15 yıl önce akciğer tüberkülozu nedeniyle antitüberküloz (rifampisin, etambutol, streptomisin) tedavisi başlanmış ve bu süre içerisinde ilaçlarını genelde düzensiz olarak kullanmıştır. Olgudan alınan öyküye göre, 3 yıl önce sadece etambutol almakta iken ani ve bilateral görme kaybının geliştiği ve hiç düzelme olmadığı bildirilmiştir. Fizik ve nörolojik muayenede bilateral çomak parmak, palmar eritem, bilateral total görme kaybı, optik atrofi saptanmıştır.

Etambutol tüberküloz tedavisinde vazgeçilmez ilaçlardan biridir. Genellikle iyi tolere edilmektedir. Bilinen önemli bir yan etkisi optik nöropatidir. Olgumuz, ülkemiz gibi halen antitüberküloz ilaçların oldukça sık kullanıldığı ülkelerde toksik yan etkilerinin olabildiği gerçeğini bir kez daha vurgulamamız açısından değerli bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Etambutol, tüberküloz tedavisi, optik nöropati

**Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:460-462**

### Abstract

A case with bilateral persistent vision loss due to ethambutol intake is presented.

A forty-one year-old male underwent tuberculosis treatment (Ethambutol, Streptomycin, Rifampicin) fifteen years ago and he had an irregular drug therapy regimen during that period. Acute bilateral vision loss occurred three years ago while receiving ethambutol treatment and no improvement was observed. Bilateral finger clubbing, palmar erythema, bilateral total vision loss and optic atrophy were found on physical and neurologic examination.

Ethambutol is one of the major drugs in tuberculosis treatment. It is usually well tolerated. An important side effect of the drug is optic neuropathy. In this paper, we review a case with acute vision loss due to ethambutol therapy.

**Key Words:** Ethambutol, tuberculosis, optic nerve diseases

**T**überküloz tedavisinin vazgeçilmez ilaçlarından olan etambutol, sıklıkla izoniazidi tolere edemeyen veya izoniazide dirençli organizma ile enfekte olgularda rifampisin ile birlikte kullanılır. Genellikle iyi tolere edilmektedir. Bilinen önemli bir yan etkisi optik nöropatidir. Aksiyel veya santral nöropati olarak ortaya çıkan klinik tabloda papillomaküler lif demetleri etkilenir ve görme keskinliğinde azalma, santral skotom ve yeşil görme yeteneğinde kayıp ortaya çıkar. Bu sürecin patogenezi tam olarak açıklanamadığı gibi,

klinik gelişimi ve iyileşme süreci ile ilgili tartışmalar da sürmektedir. İlacın kullanımı sırasında olguların sık nörooftalmolojik değerlendirilmesinin yapılması gerekmektedir. Bu makalede etambutol kullanımı sırasında akut görme kaybı gelişen bir olgu gözden geçirilmiştir.

### Olgu Sunumu

On beş yıl önce akciğer tüberkülozu nedeniyle 1 yıl antitüberküloz (rifampisin, streptomisin) tedavisi uygulanan 41 yaşında erkek hasta. Bir yıl sonra kendi isteği ile ilacı kesmiş, 5 yıl önce de yeniden yakınmalarının başlaması üzerine doktora başvuru sonucunda etambutol, izoniazid ve rifampisin yeniden başlanmıştır. Üç yıl önce sadece etambutol almakta iken ani (1 gün içinde tam olarak yerleşen) ve bilateral görme kaybı gelişmiş ve hiç düzelme olmamıştır. Olgudan görme kaybı

Geliş Tarihi/Received: 26.12.2003

Kabul Tarihi/Accepted: 17.05.2004

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Şebnem BIÇAKCI  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nöroloji AD, ADANA  
sebnemb@cu.edu.tr

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

geliştiği sırada etambutolü 1000-1500 mg/gün dozunda almakta olduğu öğrenilmiştir. Öz ve soy geçmişinde öykü dışında hiçbir özellik saptanmamıştır. Fizik ve nörolojik muayenede bilateral çomak parmak, palmar eritem, bilateral total görme kaybı, pupiller bilateral geniş, optik atrofi ve direkt ve indirekt ışık reflekslerinde kayıp belirlenmiştir.

Laboratuvar incelemelerinde sedimantasyon yüksekliği (36 mm/h), anemi (hematokrit %38), akciğer grafisinde bilateral üst zonlarda belirgin multikistik destrüktif görünüm, yer yer pleural kalınlaşma ve trekea dilatasyonu (harap olmuş akciğer görünümü), balgamda direkt ARB (++++), Tbc DNA (+) saptanmış, "Pattern Reversal (PR)" ve flaş uyarım ile VEP'de anlamlı yanıt elde edilememiştir. Orbital MRG'de bilateral optik sinirde atrofik görünüm belirlenmiştir (Resim 1).

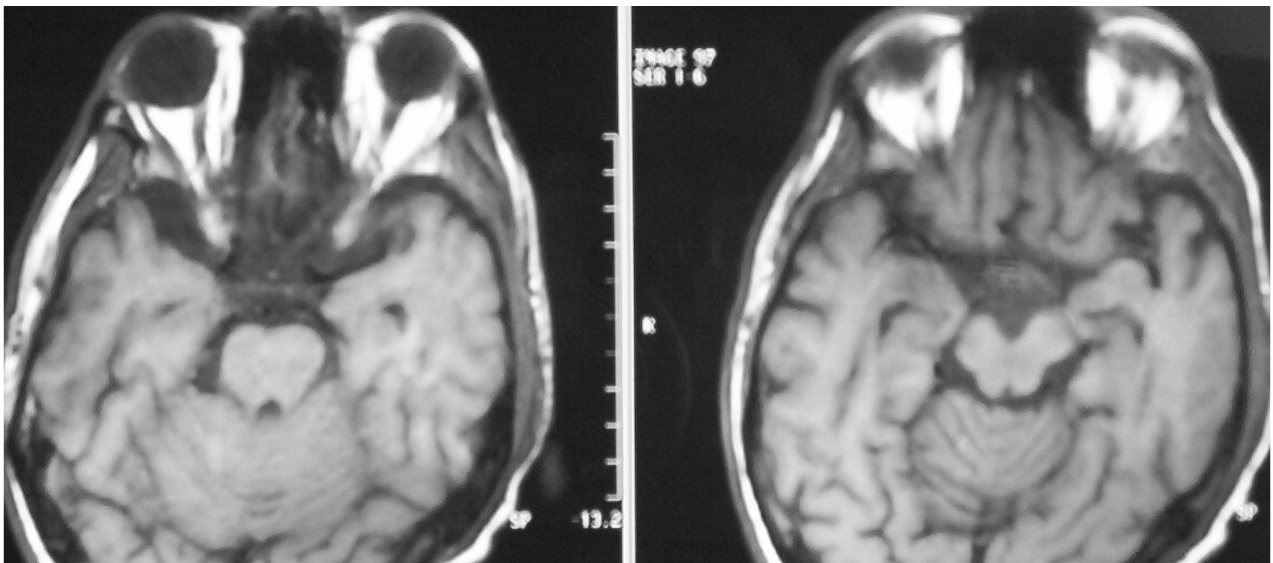
### Tartışma

Olgu bilateral düzensiz etambutol kullanımı sırasında ortaya çıkan görme kaybı nedeniyle yakınmalarının başlangıcından 2 yıl sonra kliniğimize başvurmuştur. Başvuru sırasında yapılan nörooftalmolojik değerlendirmede total görme kaybı ve bilateral optik atrofi saptanmıştır.

Etambutol 1. basamak antitüberküloz ilaçlarıdır ve en önemli yan etkisi optik sinir üzerine

olan toksik etkisidir. Bu semptomları tipik olarak tedavinin başlanmasından aylar sonra gelişmektedir.<sup>1-3</sup> Ancak hızlı başlangıçlı optik nöropatiler de bildirilmiştir.<sup>1,4,5</sup> Bugüne kadar yapılan çalışmalarda toksik etkisinin ortaya çıktığı kabul edilebilir belli bir doz aralığı kesin olarak belirlenememekle birlikte, yine de farklı görüşler ileri sürülmüştür. Örneğin Choi ve ark. 12.3 mg/kg ethambutol dozu ile optik nöropati de bildirmişlerdir.<sup>2,6-9</sup> Buna karşın Karnik bir hastasında oral 800 mg/gün (15 mg/kg) ile tedaviye başladıktan sadece 3 gün sonra hızla ilerleyen görme bozukluğu ve 1 yıl sonra kalıcı total görme kaybı saptanmıştır. Bu bağlamda genel yaklaşım düşük doz kullanan olgularda görme keskinliğinde ve kırmızı-yeşil ayırımında subjektif değişiklik olduğunda, yüksek doz ilaç alan olgularda ise başlangıçta her ay ve subjektif vizüel değişiklik görüldüğü zaman hemen değerlendirilmesi yönündedir. Etambutol kullanımına bağlı nörooftalmolojik bulgular görme keskinliğinde azalma ve özellikle santral skotom şeklinde görme alanı defekti şeklinde ortaya çıkar ve diğer toksik nöropatili olgulardan farklı değildir.

Etambutolün optik sinir üzerine olan bu selektif toksisitesinin etiyopatogenezi tam olarak açıklanamamakla birlikte, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu üzerinde özellikle durulmaktadır. Ayrıca azalmış ATPaz aktivitesine ve mitokondriyal



**Resim 1.** T1 ağırlıklı aksiyel görüntülerde her iki optik sinirde ve kiazmada atrofi görülmektedir.

enerji hemostazına bağlı olduğu savı da ileri sürülmektedir.<sup>10</sup> Toksik optik nöropati riski diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, alkolizm, ateroskleroz ve ileri yaşla artmaktadır.<sup>2,11</sup>

Görme kaybı ile ilişkili optik nöropati, ilacın kesilmesi ile genellikle reversibl özellik gösterebilir, ancak ciddi görme kaybı gelişmişse düzelme 1 yıldan uzun sürebilir, hatta bazen, olgumuzda olduğu gibi, tamamen kalıcı da olabilir.<sup>8</sup> Glutamat antagonistlerinin, etambutol ile görülen yan etkileri azalttığı bildirilmiştir.<sup>9</sup> Yaş ilerledikçe geri dönüşüm oranı azalmakta, kalıcı görme bozukluğuna neden olabilmektedir.<sup>12,13</sup> Görme kaybı geliştikten 1 yıl sonra başvuran bizim olgumuzda da bulgular kalıcı olarak değerlendirilmiştir.

Olgumuzda görme kaybının akut gelişimli ve bilateral olma özelliği, beraberinde ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, çene klodikasyonu, artraljisi olmayışı nedeniyle diğer iskemik, demiyelinizan, vaskülitik, enfeksiyöz süreçlerden, gelişim süresi ve aile öyküsünün bulunmayışı nedeniyle de mitokondriyal patolojilerden uzaklaşmıştır. Alkol kullanım öyküsü yoktur. Sistemik muayenede palmar eritem ve çomak parmak yapısı dikkati çekmiştir. Kan sayımı, biyokimyasal ve serolojik incelemelerinde sedimantasyon yüksekliği, anemi, Tbc DNA pozitifliği ve akciğer grafisinde bilateral üst zonlarda belirgin multikistik destrüktif görünüm, plevral kalınlaşma ve trekea dilatasyonu saptanmıştır. Tanı açısından tek pozitif veri o sırada akciğer tüberkülozu nedeniyle almakta olduğu, düzenli kullanılmayıp, ilaç dozunu kendisinin semptomlarına göre ayarladığı (1000-1500 mg/gün) etambutol preparatıdır. Kliniğimize görme kaybı geliştikten 2 yıl sonra başvurduğunda var olan bulguları kalıcı olarak değerlendirilmiştir. Yapılan incelemelerde PR ve flaş uyarım ile görsel uyarılmış potansiyellerde anlamlı yanıt elde edilememiş, orbital MRG'de bilateral optik sinirde atrofik görünüm saptanmıştır (Resim 1). Bir yıllık takibinde klinikte herhangi bir değişiklik olmamıştır.

Bu yazıda sunulan olgu, hastanın kendi ifadesi ile akut gelişim gösteren bir toksik optik nöropati olgusudur. Her ne kadar, olgu görme kaybı geliştikten 2 yıl sonra tarafımızca görülmüşse de, bu

anamnestik veri, literatürde sıkça rastlanmayan bir özelliğe dikkat çekmektedir. Genel olarak etambutolün yarattığı toksik optik nöropati subakut ve/veya kronik progresif seyir gösterir.<sup>1-3,6,12,13</sup> Çok az sayıdaki olguda akut gelişim bildirilmiştir. Örneğin Karnik tarafından sunulan 1 olguda 3 gün içinde, hızlı gelişim gösteren, akut/subakut gelişimli 1 olgu dikkati çekmektedir.<sup>5</sup> Bonnet ve Woehlerle, akut etambutol kullanımı ile akut gelişen görme kaybı olan 2 olgu sunmuşlardır.<sup>4</sup> Ayrıca bir klasik kitap bilgisi olarak etambutol kullanımı sırasında akut görme kayıplarının gelişebileceği de bilinmektedir.<sup>1</sup>

Olgumuz, klinik özellikleri nedeniyle etambutole bağlı toksik optik nöropati olarak değerlendirilmesinin yanı sıra, tüberkülozun hala sorun olmaya devam ettiği ülkemizde antitüberküloz ilaçların oldukça dramatik toksik yan etkilerinin olabildiği gerçeğini bir kez daha vurgulamamıza yol açması nedeniyle de dikkate değer bulunmuştur.

#### KAYNAKLAR

- Harrison TR, Resnik WR, Wintrobe M, et al. Infectious diseases. In: Madoff LC, Kasper DL, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001. p.1019-20.
- Chuenkongkaew W, Samsen P, Thanasombatsakul N. Ethambutol and optic neuropathy. J Med Assoc Thai 2003;86:622-5.
- Heng JE, Vorwerk CK, Lessell E, et al. Ethambutol is toxic to retinal ganglion cells via an excitotoxic pathway. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999;40:190-6.
- Bonnet I, Woehlerle R. Ethambutol. Severe bilateral acute optic neuritis. Slow recovery over 2 years. Bull Soc Ophthalmol Fr 1982;82:909-10.
- Karnik AM, Al Shamali MA, Fenech MA. A case of ocular toxicity to ethambutol-an idiosyncratic reaction? Postgrad Med J 1985;61:811-3.
- Sivakumaran P, Harrison AC, Marschner J, Martin P. Ocular toxicity from ethambutol: A review of four cases and recommended precautions. NZ Med J 1998;111:428-30.
- Choi SY, Hwang JM. Optic neuropathy associated with ethambutol in Koreans. Korean J Ophthalmol 1997;11:106-10.
- Frisch IB, Kunze AK, Castro A, Krastel H, Meinck HM. Severe course and contingent risk factors in optic neuropathy and myelopathy after tuberculostatics. Ophthalmologie 2003;100:967-211.
- Rennie IG. Clinically important ocular reactions to drug therapy. Drug Saf 1993;9:196-211.
- Carelli V, Ross-Cisneros FN, Sadun AA. Optic nerve degeneration and mitochondrial dysfunction: Genetic and acquired optic neuropathies. Neurochem Int 2002;40:573-84.
- Filipovic T, Bujanac-Cuculic S, Boscovic I. Optic nerve damage caused by administration of ethambutol. Lijec Vjesn 1997;119:273-4.
- Tsai RK, Lee YH. Reversibility of ethambutol optic neuropathy. J Ocul Pharmacol Ther 1997;13:473-7.
- Melamud A, Kosmorsky GS, Lee MS. Ocular ethambutol toxicity. Mayo Clin Proc 2003;78:1409-11.