



ETHAMBTOL KULLANIMININ OPTİK SİNİRE ETKİSİNİN SPECTRAL DOMAIN OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

The Effect of Ethambutol on Optic Nerve by Spectral Domain Optical Coherence Tomography

Gül VARAN¹ , Ahmet ŞAHİN² 

¹ Çorlu Devlet Hastanesi, Tekirdağ, TÜRKİYE.

² Kepez Devlet Hastanesi, Antalya, TÜRKİYE.

Araştırma için Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul komitesinden, 24.09.2019 tarih ve 2019.105.07.01 protokol numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Öz

Amaç: Çalışmanın amacı spectral domain optik koherens tomografi (SD-OCT) kullanarak sağlıklı kişiler ile ethambutol kullanan kişiler arasındaki retina sinir lifi tabakası (RNFL) kalınlığını analiz etmek ve ethambutole bağlı gelişecek optik nöropatinin erken aşamada teşhisi için SD-OCT kullanımını değerlendirmek.

Materyal ve Metot: En az 2 aydır tüberküloz nedeniyle ethambutol kullanan 20 kişinin 40 gözü aynı yaş ve cinsiyetteki 20 sağlıklı kişinin 40 gözü ile RNFL kalınlık parametreleri yönünden karşılaştırıldı. Bütün hastalara tam bir oftalmolojik muayene yapıldı. RNFL'yi etkileyecek hastalığı veya ilaç kullanım öyküsü bulunanlar çalışmaya dahil edilmedi. SD-OCT ile yapılan RNFL analizinde superior, inferior, temporal ve nazal kadranda ile maküla kalınlığı değerlendirilmeye alındı.

Bulgular: Ethambutol kullanan hastaların RNFL değerleri: superior 123,12±16,07µm, inferior 131,20±13,26 µm, nazal 79,47±11,54 µm, temporal 78,80±12,82 µm, maküla kalınlığı 266,16±11,94 µm olarak saptandı.

Sonuç: Ethambutol kullanan kişiler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede temporal kadranda kalınlaşma, nazal kadranda incelleme saptandı (p<0,05). Superior ve inferior kadranda ve maküla kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı (p>0,05).

Anahtar Kelimeler: Ethambutol, optik nöropati, SD-OCT, tüberküloz tedavisi.

Abstract

Aim: To evaluate; the retinal nerve fiber layer difference between healthy control groups and patients who were taking ethambutol medication by using spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) and to evaluate the usage of SD-OCT for early diagnosis of optic neuropathy due to ethambutol.

Materials and Methods: 40 eyes of 20 patients using ethambutol for at least 2 months have been compared to 40 eyes of 20 healthy subjects of the same age and sex in terms of RNFL thickness parameters. All participants underwent a complete ophthalmologic examination. Patients with a history of disease or drug use affecting RNFL were not included in the study. Superior, inferior, nasal and temporal quadrants and macular thickness were evaluated in SD-OCT.

Results: RNFL thickness values of ethambutol patients were as follows: superior 123,12±16,07µm, inferior 131,20±13,26 µm, nasal 79,47±11,54 µm, temporal 78,80±12,82 µm, macular thickness 266,16±11,94 µm.

Conclusion: There was statistically significant increase in temporal quadrant and decrease in nasal quadrant in patients taking ethambutol medication compared to control group (p<0,05). There was no statistically significant change in superior and inferior quadrant and macular thickness (p>0,05).

Keywords: Ethambutol; optic neuropathy; SD-OCT; tuberculosis treatment.

GİRİŞ

Ethambutol, Mycobacterium enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanılan ilaçlardandır. Genellikle iyi tolere edilir. Bilinen en önemli yan etkisi optik nöropatidir. Terapötik doz aralığında (15-25 mg/kg/gün) ethambutole bağlı optik nöropati

görülme insidansı %1'dir.¹ Aksiyel veya santral optik nöropati olarak ortaya çıkan klinik tabloda papillomaküler lif demetleri etkilenir ve görme keskinliğinde azalma, santral skotom ve yeşil görmeye azalma ortaya çıkar. Erken aşamada fundus muayenesi genellikle normaldir. Optik sinir bulguları, genellikle görme keskinliği

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Gül VARAN
Adres: Çorlu Devlet Hastanesi Bülent Ecevit Blv.No:33
Çorlu/Tekirdağ /TÜRKİYE
E-posta: gulvaran@hotmail.com

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 17.12.2019
Date Accepted / Kabul Tarihi: 27.01.2020

etkilendikten aylar sonra ortaya çıkar². Bu nedenle ethambutole bağlı optik nöropatide erken aşamada sinir lifi hasarını değerlendirmek zor olmaktadır. Bu çalışmanın amacı ethambutol kullanan hastalardaki RNFL kalınlığını SD-OCT kullanarak analiz etmek.

GEREÇ VE YÖNTEM

En az 2 aydır içinde ethambutolünde olduğu antitüberküloz tedavisi gören 20 kişi ile aynı yaş ve cinsiyetteki 20 sağlıklı kişi (13 erkek 7 kadın) çalışmaya alındı. Çalışmaya Kasım 2015 ve Mart 2019 yılları arasında, ethambutol toksisitesi açısından Çorlu Devlet Hastanesine başvuran kişiler ile aynı yaş ve cinsiyetteki sağlıklı kişiler dahil edildi. Tam bir oftalmolojik muayeneden geçirilerek, aynı deneyimli teknisyen tarafından SD-OCT leri çekildi. Muayene bulguları ve SD-OCT kullanılarak çekilmiş RNFL kalınlık parametreleri geriye dönük olarak, hasta dosyaları üzerinden taranarak karşılaştırıldı. Hastalar en az 2 aydır 15mg/kg/gün ethambutol kullanmaktaydı. Çalışmaya retina sinir lifi kalınlığını etkileyecek hastalığı (glokom, diyabetik retinopati v.s.) bulunan veya ilaç kullanan kişiler alınmadı. Çalışmaya alınan kişilerin görme keskinliği Snellen eşeline göre 1.0 (tam) seviyede idi ve diğer oftalmolojik muayene bulgularında patoloji saptanmamıştı. RNFL kalınlığı ölçümlerinde Spectral Domain OCT (3D OCT-2000) (TOPCON Meditec, Oakland, NJ) kullanıldı. RNFL ölçümlerinde superior, inferior, nazal ve temporal kadran ortalama değerleri çalışmaya alındı. Araştırma 'Helsinki Deklarasyonu'da belirlenen etik standartlara uygun olarak yapıldı. Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul komitesinden onay alındı. (Protokol no:2019.105.07.01; tarih no:24.09.2019)

İstatistik

RNFL analizi için SPSS 18.0 versiyon Mann-Whitney u testi kullanıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan kişilerin ethambutol kullanımı en az 2 ay ile 8 ay arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması $42,75 \pm 16,34$ (yıl)dü. Görme keskinlikleri Snellen eşeline göre 1.0(tam) seviyede idi. Diğer oftalmolojik bulgularda patoloji saptanmamıştı. Ethambutol kullananların RNFL parametre değerleri ortalaması; superior $123,12 \pm 16,07 \mu\text{m}$; inferior $131,20 \pm 13,26 \mu\text{m}$; nazal $79,47 \pm 11,54 \mu\text{m}$; temporal $78,80 \pm 12,82 \mu\text{m}$, maküla kalınlığı $266,16 \pm 11,94 \mu\text{m}$ di. Kontrol grubunun RNFL değerleri ortalaması; superior $125,00 \pm 13,77 \mu\text{m}$; inferior $128,27 \pm 14,48 \mu\text{m}$; nazal $85,77 \pm 16,34 \mu\text{m}$; temporal $72,97 \pm 9,09 \mu\text{m}$, maküla kalınlığı $269,89 \pm 12,58 \mu\text{m}$ di. Çalışmada iki hipotez oluşturuldu;

H₀ hipotezi: Ethambutol kullanımı retina sinir tabakasını etkilemez.

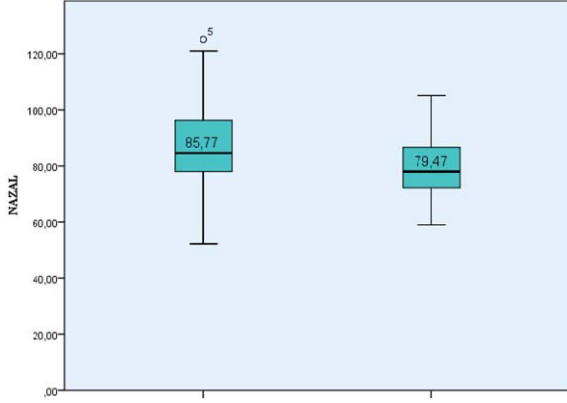
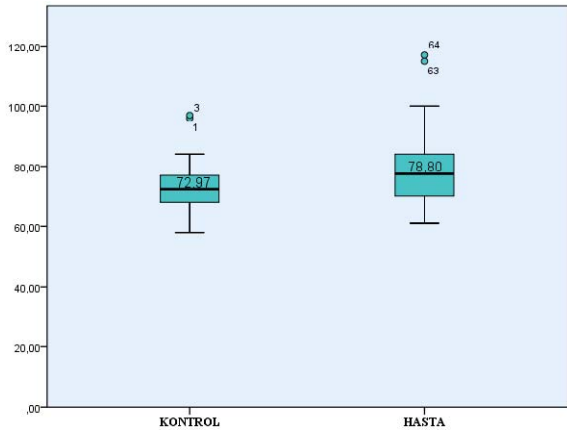
H₁ Hipotezi: Ethambutol kullanımı retina sinir tabakasını etkiler.

Ethambutol kullananlar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede temporal kadran kalınlığında artma, nazal kadran kalınlığında azalma saptandı ($p < 0,05$). Ethambutol kullananlarda inferior kadran daha kalın, superior kadran daha ince bulundu. Maküla kalınlığıda ethambutol kullananlarda daha ince saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$). (Tablo 1). H₁ hipotezi kısmi olarak kabul edildi. Temporal ve nazal kadranın istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p < 0,05$) etkilenip, superior, inferior kadran ve maküla istatistiksel olarak anlamlı derecede etkilenmediği saptandı ($p > 0,05$)

Tablo1. Kontrol ve hasta gruplarında RNFL ve maküla kalınlığı (μm)

	Kontrol (n:40)	Hasta (n:40)	Toplam (80)	p değeri
Superior	125,00±13,77	123,12±16,07	124±14,90	0,413
Inferior	128,27±14,48	131,20±13,26	129,73±13,87	0,447
Nazal	85,77±16,34	79,47±11,54	82,62±14,41	0,048
Temporal	72,97±9,09	78,80±12,82	75,88±11,42	0,029
Maküla	269,89±12,58	266,16±11,94	268,02±12,33	0,073

*Mann Whitney u testi

**Şekil1.** Kontrol ve hasta gruplarında nazal ölçümlerin dağılımı; ethambutol kullanan grupta nazal kadrın kalınlığı 79,47 μm , kontrol grubunda 85,77 μm ; ethambutol kullanan grupta nazal kadranda istatistiksel olarak anlamlı kalınlık azalması saptandı ($p<0,05$).**Şekil 2.** Kontrol ve hasta gruplarında temporal ölçümlerin dağılımı; ethambutol kullanan grupta temporal kadrın kalınlığı 78,80 μm , kontrol grubunda 72,97 μm ; ethambutol kullanan grupta istatistiksel olarak anlamlı kalınlık artışı saptandı ($p<0,05$).

TARTIŞMA

Tüberküloz, dünya genelinde ve ülkemizde önemli bir sağlık sorunu ve halen kontrol çalışmaları devam etmektedir. Ülkemizin 2013 yılı tüberküloz insidans hızı 20/100.000 ve mortalite hızı yüz binde 0,42 olarak belirlenmiştir.³ 1961 yılından beri ethambutol 1. basamak antitüberküloz ilaç olarak kullanılmaktadır. En önemli yan etkisi optik sinir

üzerine olan toksik etkidir. Semptomlar tedavinin başlamasından aylar sonra gelişmektedir^{4,5}. Ancak hızlı başlangıçlı optik nöropatilerde bildirilmiştir⁶. Ethambutole bağlı optik nöropatide klinik; ağrısız görme kaybı, kırmızı-yeşil görmeye bozulma (ilk semptom) ve santral skotom şeklindedir. Bu semptomlar ethambutol tedavisinin kesilmesinden sonra haftalar veya aylar içerisinde geriler. Fakat ilaç kesilmesine rağmen kalıcı görme kaybı devam eden vakalar bildirilmiştir.⁶⁻⁸ Son zamanlarda yapılan çalışmalarda 25 mg/kg/ gün dozunda %5-6 arası olan optik nöropati insidansının, doz 15 mg/kg/gün'e düştüğünde %1 in altına indiği görülmüştür^{9,10}. Fakat genelde ciddi vakalar bildirildiği için tam olarak gerçek insidans bilinmemektedir.

Ethambutol güçlü bir iyon (bakır, demir) şelatördür ve mitokondri içerisindeki sitokrom-c de iyonların azalmasına sebep olmaktadır. Optik sinir lifi aksonlarındaki mitokondri içerisinde sitokrom-c oksidazda bakır seviyelerini düşürdüğüne dair kanıtlar mevcuttur.^{11,12} Sitokrom-c oksidazdaki düşük bakır seviyeleri nöron aksonundaki ATP üretimini düşürmektedir. Azalmış ATP üretimi sonucunda, nöron gövdesi boyunca azalmış bir aksoplazmik transport olur. Azalmış ATP üretimi aksonal şişmeye neden olur.¹³ Ethambutole bağlı optik nöropatide RNFL de temporal kadrana denk gelen papillo-maküler bandın bulunduğu bölge etkilenmekte ve ilk aşamada bu aksonlarda şişme meydana gelmektedir.^{8,13}

Ethambutole bağlı optik nöropatide fundus muayenesinde optik sinir normal görünümündedir ve objektif olarak optik siniri değerlendirmek oldukça zordur. SD-OCT optik sinir başından ve maküladan mikron ölçüsünde tomografik kesitler alan ve RNFL'de kantitatif ve hassas ölçümler yapan bir görüntüleme tekniğidir. Yapılan

çalışmalarda düşük ve yüksek kontrastlı görme keskinliği ile SD-OCT ölçümlerinin uyumlu olduğu gösterilmiştir.¹⁴ Son yıllarda klinik ve subklinik nöro-oftalmolojik hastalıklarda tanı ve takip için SD-OCT oldukça yaygın kullanılmaktadır¹⁴. Biz çalışmamızda ethambutol kullanan kişiler ile kontrol grubumuzun RNFL ölçümleri için SD-OCT kullandık.

Bizim çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ethambutol kullanan kişilerin RNFL analizinde temporal kadranda istatistiksel olarak anlamlı bir artma nazal kadranda incelmeye, superior kadranda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber incelmeye ve inferior kadranda kalınlaşma saptandı.

Ungsoo ve ark. ethambutole bağlı optik nöropati semptomları başladıktan sonraki 6 ay içerisinde kliniklerine başvuran 10 hastanın 20 gözünü analiz etmişler. Ungsoo ve ark. istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber bizim çalışmamızla benzer şekilde temporal kadranda artış saptamışlardır.¹⁵

Zoumalan ve ark. ları ethambutole bağlı optik nöropati gelişmiş, görmesi azalmış ve tedavisi uzun süre önce sonlandırılmış 3 kişiyi analiz etmişler. Bu kişilerin sağlıklı kişiler ile olan RNFL kalınlık karşılaştırmasında en fazla temporal kadranda olmak üzere anlamlı azalma bulmuşlar.⁸

Chai ve ark. ise ethambutole bağlı optik nöropati gelişen 8 kişiyi ilk tanı sırasında ve ethambutol tedavisi sonlandırılmasından 3 ay sonra RNFL analizi yapmışlar.¹⁶ İki ölçümü karşılaştırdıklarında en fazla temporal kadranda olmak üzere superior ve nazal kadranda istatistiksel olarak anlamlı azalma bulmuşlardır.

Taffner ve ark. 30 kişi ile yaptıkları çalışmalarında hastaları 2 gruba ayırmışlar: standart grup (2 ay ethambutol tedavisi alan) ve tedavi süresi

uzatılmış grup (9 ay ile 12 arası ethambutol tedavisi alanlar).¹⁷ Tüm katılımcılara ethambutol başlanmadan önce ve başladıktan 2 ay sonra, tedavisi uzatılmış grupta ise 2 ay aralıklarla RNFL ölçümleri yapılmış. Tedavi başlamadan önce ve tedavi sonlandırıldıktan sonraki RNFL kalınlık analizleri karşılaştırılmış. Tedavisi uzatılmış grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede, standart grupta ise hafif düzeyde RNFL de kalınlık azalması saptanmış.

Sonuç olarak, ethambutolün optik sinir lifi kalınlığına olan etkisini araştırmada SD-OCT objektif, kantitatif ölçümler sağlaması açısından kullanışlı bir tekniktir. Tanı koymada tek başına yeterli değildir ancak RNFL deki değişiklikleri saptamada ve progresyonu değerlendirmede oldukça kullanışlıdır. Ancak RNFL üzerine olan erken dönem etkilerini daha iyi anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Barron GJ, Tepper L, Iovine G. Ocular toxicity from ethambutol. *Am J Ophthalmol.* 1974;77(2):256-60.
2. Chan RY, Kwok AK. Ocular toxicity of ethambutol. *Hong Kong Med J.* 2006;12(1):56-60.
3. Etiz P, Altınsu AT. Retrospective analysis of 232 newly diagnosed cases with pulmonary tuberculosis. *Türk Mikrobiyol Cem Dergisi.* 2018;48(2):117-24.
4. Chuenkongkaew W, Samsen P, Thanasombatsakul N. Ethambutol and optic neuropathy. *J Med Assoc Thai.* 2003;86(7):622-5.
5. Schild HS, Fox BC. Rapid-onset reversible ocular toxicity from ethambutol therapy. *Am J Med.* 1991;90(1):404-6.
6. Bıçakçı Ş, Özeren A, Yerdelen D, Sarıca Y. Ethambutol kullanımına bağlı optik nöropati. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2005;25(3):460-2.
7. Kumar A, Sandramouli S, Verma L, Tewari H K, Khosla P K. Ocular ethambutol toxicity is it reversible? *J Clin Neuroophthamol.* 1993;13(1):15-7.
8. Zoumalan CI, Sadun AA, Agarwal M. Optical coherence tomography can measure axonal loss in patients with ethambutol-induced optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243(5): 410-6.
9. Sivakumaran P, Harrison AC, Marschner J, Martin P. Ocular toxicity from ethambutol: a review of four cases and recommended precautions. *N Z Med J.* 1998;111(1077):428-30.
10. Petri WA : Drugs used in the chemotherapy of tuberculosis, Mycobacterium avium complex disease and leprosy. In: Hardman JS, Limbird LE, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed New York, NY: McGraw-Hill. 2001;1279-80.
11. Buyske DA, Peets E, Sterling W. Pharmacological and biochemical studies on ethambutol in laboratory animals. *Ann NY Acad Sci.* 1966;135(2):711-25.
12. Cole A, May PM, Williams DR Metal binding by Pharmaceuticals. Part 3. Copper and zinc interactions with isoniazid. *Agents Actions.* 1983;13(11):91-7.

13. Sadun AA. Acquired mitochondrial impairment as a cause of optic nerve disease. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1998;96:881-923.
14. Mudun A. Nöro-ofalmolojik Hastalıklarda Optik Koherens Tomografi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2011;2(1):5-9.
15. Kim U, Hwang JM. Early stage ethambutol optic neuropathy: retinal nerve fiber layer and optical coherence tomograph. *European Journal of Ophthalmol.* 2009;19(3):466-9.
16. Chai SJ, Foroozan RD. Decreased retinal nerve fiber layer thickness detected by optical coherence tomography in patients with ethambutol-induced optic neuropathy. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(7):895-7.
17. Taffner BMP, Mattos FB, Cunha MC, Saraiva FP. The use of optical coherence tomography for the detection of ocular toxicity by ethambutol. *Plos One.* 2018;13(11):e0204655.

Araştırma için Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul komitesinden, 24.09.2019 tarih ve 2019.105.07.01 protokol numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.
