

NEUROPATI OPTIK TOKSIK AKIBAT ETAMBUTOL

dr. Laily Irfana, Sp.S

Departemen Neurologi
Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya

ABSTRAK

Latar Belakang. Neuropati Optik Toksik (NOT) adalah kelainan pada fungsi penglihatan akibat kerusakan saraf optik yang disebabkan oleh zat beracun salah satunya adalah etambutol. Kejadian NOT terkait etambutol ini sangat bervariasi dari beberapa studi berkisar antara 0,5 - 35% penderita. Neuropati optik toksik dapat memberikan gejala berupa penurunan penglihatan yang berlangsung progresif, semakin memberat hingga dapat terjadi kebutaan. Meskipun hilangnya penglihatan ini bersifat reversibel saat etambutol diturunkan dosisnya atau dihentikan, beberapa pasien mengalami gangguan penglihatan permanen bahkan dengan dosis obat yang standar (Yoon Y.H, et al, 2000; Chung H, et al, 2009). Beberapa kasus progresifitas tetap berjalan meskipun obat telah dihentikan. Seringkali dijumpai perbaikan yang tidak sempurna. Bahkan ada pula yang mengalami kebutaan permanen (Kwok A, 2006)

Tujuan. Melaporkan kasus Neuropati Optik Toksik akibat terapi Etambutol pada penderita TB

Kasus. Seorang wanita usia 28 tahun, dengan keluhan pandangan kabur sejak satu minggu yang lalu dan dirasakan semakin memberat. Tidak didapatkan keluhan mata merah, nerocoh, maupun nyeri pada mata. Pasien juga mengeluhkan nyeri kepala terasa berat pada seluruh kepala disertai mual. Keluhan lain seperti kejang, penurunan kesadaran, kelemahan separo tubuh, kesemutan, merot, maupun pelo tidak didapatkan. Tidak ada riwayat diabetes maupun hipertensi. Pasien terdiagnosis TB paru satu bulan yang lalu, kemudian mulai menjalani pengobatan TB regimen HRZE dengan dosis standar sejak dua minggu ini. Pemeriksaan Fisik dan neurologis hanya didapatkan penurunan visus VOD 6/20, VOS 6/40, scotoma central, funduskopi macular reflex OS menurun, pemeriksaan lain dalam batas normal.

Pembahasan. Pada pasien ini, keluhan pandangan kabur mulai dirasakan setelah satu minggu mengkonsumsi etambutol, durasi ini cukup cepat mengingat pada literatur disebutkan onset munculnya gejala mulai dua bulan hingga enam bulan. Dosis etambutol yang dikonsumsi oleh pasien ini adalah dosis standar, yaitu 15 mg/kgBB. Pada pemeriksaan fisik & neurologis semua pemeriksaan normal kecuali status oftalmologis. Didapatkan VOD 6/20 VOS 6/20, scotoma central, funduskopi macular reflex menurun. Pemeriksaan laboratorium juga telah dilengkapi dan tidak didapatkan abnormalitas. Pada awalnya pasien juga mengeluh nyeri kepala disertai muntah. Sehingga neurologis juga memikirkan differential diagnosis suatu proses intrakranial. Namun hal ini telah disingkirkan dengan hasil CT Scan kepala yang menunjukkan gambaran normal. Selama perawatan terapi yang diberikan adalah berupa anti inflamasi, neurotropik, obat simptomatis untuk keluhan nyeri kepala mual muntahnya, dan melanjutkan terapi TBnya tanpa etambutol. Evaluasi visus dilakukan setiap hari saat opname, dilanjutkan tiap minggu saat rawat jalan. Perbaikan mulai dirasakan oleh pasien setidaknya tiga hari setelah dilakukan penghentian regimen etambutol. Perubahan yang signifikan tampak setelah dua minggu penghentian. Kemudian tiga minggu setelah keluhan, di klinik rawat jalan pasien mengatakan bahwa penglihatannya sudah kembali normal, demikian pula hasil pemeriksaannya, VODS 6/6, scotoma central-, funduskopi dbn.

Kesimpulan. Neuropati optic akibat etambutol dapat reversibel. Penghentian obat harus segera dilakukan bila didapatkan keluhan terkait penglihatan pada pasien, yaitu berupa penurunan visus, gangguan lapang pandang, maupun abnormalitas funduskopi. Dari evaluasi visus selama perawatan, pasien mengalami perbaikan visus sempurna dalam waktu tiga minggu setelah obat dihentikan.

Kata kunci: Neuropati optik toksik, etambutol

BAB I

PENDAHULUAN

Tuberkulosis diderita oleh sepertiga dari populasi dunia. Dengan semakin banyaknya kasus tuberkulosis semakin banyak pula penggunaan obat-obatan anti tuberkulosis, diantaranya adalah etambutol (Satendra S, et al, 2007). Etambutol merupakan salah satu obat tuberkulosis yang efektif dan paling jarang terjadi resistensi, sehingga sering digunakan pada kasus Tuberkulosis *Multi Drug Resistance* (TB MDR). Namun, tidak sedikit yang melaporkan terjadinya Neuropati Optik Toksik (NOT) dengan gejala klinis berupa penurunan penglihatan hingga terjadinya kebutaan. (Chung H, et al, 2009)

Kejadian NOT terkait etambutol ini sangat bervariasi dari beberapa studi berkisar antara 0,5 - 35% penderita (Chen H.Y, et al, 2012). Sebuah studi melaporkan 42% pasien dengan gangguan penglihatan permanen yang bergantung pada severitas gangguan awal. (Ali S, et al, 2005). Dilaporkan pada sebagian besar kasus, toksisitas terjadi pada dosis lebih dari 20mg/kgBB/hari. Namun tidak sedikit pula toksisitas sudah terjadi pada dosis standar yaitu 15mg/kgBB/hari, contohnya pada sebuah kasus yang dilaporkan oleh Choi et al dimana neuropati optik telah terjadi pada dosis 12 mg/kgBB/hari. Durasi pemakaian obat yang menimbulkan efek toksik adalah pemakaian rata-rata satu hingga enam bulan. Namun pernah dilaporkan durasi tercepat dimana gangguan penglihatan akibat etambutol terjadi pada penggunaan hanya tiga hari (Ali S, et al, 2005).

BAB II

TINJAUAN KEPUSTAKAAN

Neuropati Optik Toksik (NOT) adalah kelainan pada fungsi penglihatan akibat kerusakan saraf optik yang disebabkan oleh zat beracun (Khurana, 2007; Fraunfelder, 2008; Pradeep, et al, 2011). NOT terjadi karena terpapar oleh bahan yang terdapat pada lingkungan sekitar yang bersifat toksik pada saraf, menelan bahan makanan tertentu atau material lain yang mengandung bahan toksik, atau terjadi dari peningkatan level dosis obat tertentu dalam darah. (Pradeep, et al, 2011). Obat-obatan yang dapat menyebabkan NOT diantaranya adalah etambutol, isoniazid (pada pengobatan tuberkulosis), klorokuin (pengobatan kasus amuba), penggunaan antibiotik seperti linezolid dan kloramfenikol, obat jantung amiodaron, obat anti neoplastik seperti siklosporin (Schlote et al, 2006; Khurana, 2007; Pradeep, et al, 2011).

Neuropati optik toksik dapat memberikan gejala berupa penurunan penglihatan yang berlangsung progresif, semakin memberat hingga dapat terjadi kebutaan. Meskipun hilangnya penglihatan ini bersifat reversibel saat etambutol diturunkan dosisnya atau dihentikan, beberapa pasien mengalami gangguan penglihatan permanen bahkan dengan dosis obat yang standar (Yoon Y.H, et al, 2000; Chung H, et al, 2009). Beberapa kasus progresifitas tetap berjalan meskipun obat telah dihentikan. Seringkali dijumpai perbaikan yang tidak sempurna. Bahkan ada pula yang mengalami kebutaan permanen (Kwok A, 2006). Mekanisme terjadinya neuropati optik akibat etambutol diduga disebabkan oleh gangguan fungsi dari mitokondria (Chung H, et al, 2009). Sebuah penelitian

menemukan adanya perubahan vakuola dari sitoplasma sel ganglion pada binatang yang disuntikkan etambutol. Etambutol bersifat metal chelator, yang bisa berinteraksi dengan seng, tembaga maupun besi yang menyebabkan kerusakan pada mitokondria (Carelli V, et al, 2002). Studi pada binatang telah menunjukkan efek toksik dari etambutol terhadap sistem visual secara elektrofisiologi, maupun histopatologi. (Sasaki S, et al, 2003).

II.1 Patofisiologi Neuropati Optik Toksik

Masih belum terungkap mengapa beberapa agen sangat toksik terhadap saraf optik terutama bundel papilomakular, sedangkan tidak toksik terhadap yang lain (Pradeep, et al, 2011). Zat-zat toksik menghambat rantai transpor elektron dan fungsi mitokondria, menyebabkan gangguan produksi ATP dan akhirnya merusak sistem transportasi aksonal yang bergantung pada ATP. Semua faktor risiko berdampak terhadap proses fosforilasi oksidatif pada mitokondria. Sifat-sifat chelating etambutol telah dihipotesiskan berkontribusi pada toksisitas saraf, menyebabkan influks kalsium ke dalam mitokondria. (Schlote et al, 2006, Pradeep, et al, 2011).

Faktor risiko yang mempengaruhi munculnya NOT karena etambutol apabila terdapat gangguan pada ekskresi hasil metabolit etambutol, contohnya tuberkulosis pada pasien dengan kelainan ginjal, diabetes melitus, kerusakan hati, gizi buruk, penggunaan tembakau dan alkohol serta pada pasien yang tua. Pasien akan mengalami perbaikan fungsi penglihatan secara perlahan-lahan bila pengobatan dengan etambutol dihentikan, tetapi tidak jarang terdapat pasien mengalami kehilangan fungsi penglihatan secara permanen meskipun pengobatan

dengan etambutol telah dihentikan. Penelitian Kumar dan kawan-kawan tahun 2005, didapatkan hanya 3 dari pasien 7 (42,2%) mengalami perbaikan fungsi penglihatan setelah menghentikan pengobatan etambutol selama 2-8 bulan (Phillips, ND, Melamud et al, 2003; Kokkada et al, 2005; Kwok, 2006; Zoumalan et al, 2005; Chatrizalli et al, 2010; Ayanniyi & Ayaniyi, 2011).

II.2 Tanda dan gejala klinis

Neuropati optik toksik seringkali muncul sebagai gangguan penglihatan yang bilateral dijumpai pula unilateral, simetris, painless, dan progresif. Manifestasi klinis dapat berupa penurunan visus, skotoma sentral, dan gangguan penglihatan warna. Bila hilangnya penglihatan unilateral, disertai nyeri maka kemungkinan lain harus dipikirkan (Sethi H, et al, 2006; Zrenner, 2012).

Neuropati optik terkait etambutol memberikan gejala penurunan penglihatan bilateral, perlahan dan progresif. Sebuah studi menyebutkan bahwa pada fase awal nervus optikus yang pertama kali terkena. Jika etambutol dilanjutkan, kerusakan dapat menyebar sampai ke seluruh kiasma yang akan memberikan gejala bitemporal hemianopia (Lim S, 2006)

Serat yang lebih terkena adalah papilomakular yang berkaliber kecil. Pada neuropati optik aksial didapatkan penurunan visus, skotoma sentral dan gangguan penglihatan warna hijau. Neuropati paraaksial dengan keterlibatan kiasma optika, bisa didapatkan hemianopia bitemporal dengan visus dan penglihatan warna normal. Gangguan ini bisa dikeluhkan pada dua hingga delapan bulan setelah onset. Tidak didapatkan relative afferent pupillary defect (RAPD). Pemeriksaan oftalmologis yang seharusnya dilakukan sebagai preventif terjadinya optik

neuropati akibat etambutol adalah pemeriksaan visus, penglihatan warna, dan tes lapang pandang. Kaimbo dkk pada studi prospektif terhadap 42 penderita TB dengan terapi etambutol, mendapatkan 36% diantaranya mengalami gangguan penglihatan warna (Kokkada S. B, et al, 2005). Gangguan penglihatan warna merupakan gejala yang biasanya dijumpai pertama kali. Pasien mengalami gangguan warna merah hijau, namun ada juga yang melaporkan biru kuning (Kwok A, 2006). Atrofi optik tidak terjadi sampai beberapa bulan setelah serat tersebut hilang. Ini berarti temuan objektif abnormalitas dari pemeriksaan fundus seringkali tidak didapatkan (Zrenner, 2012).

II. 3 Diagnosis

Pemeriksaan yang minimum dilakukan meliputi; anamnesa, pemeriksaan klinis secara umum dan oftalmologi. Pemeriksaan visus, tes buta warna Ishihara, tes lapang pandangan, serta tes VEP (Khurana, 2007; Pradeep, et al 2011; Skuta et al, 2011).

BAB III

LAPORAN KASUS

Anamnesis

Keluhan utama: Penglihatan kabur

Seorang wanita usia 28 tahun, datang dengan keluhan pandangan kabur yang dikeluhkan semakin memberat sejak 1 minggu sebelumnya. Tidak didapatkan keluhan mata merah, nerocoh, maupun nyeri pada mata. Pasien juga mengeluhkan nyeri kepala terasa berat pada seluruh kepala disertai mual. Keluhan lain seperti muntah, kejang, penurunan kesadaran tidak didapatkan. Pasien tidak mengeluhkan adanya kelemahan, kesemutan, merot, maupun pelo. Px tidak pernah menderita sakit seperti ini sebelumnya, demikian juga dalam keluarga tidak ada yang menderita sakit seperti ini. Tidak didapatkan riwayat hipertensi maupun diabetes.

Pasien terdiagnosis TB paru 1 bulan yang lalu, kemudian menjalani pengobatan TB regimen HRZS selama 2 minggu namun pasien mengeluh mual dan muntah dan dicurigai DIH (Drug Induced Hepatitis). Selanjutnya pengobatan disesuaikan dengan penggantian menjadi regimen HRZE yang termasuk didalamnya adalah Isoniazid 5mg/kgBB, Rifampicin 10mg/kgBB, Pirazinamid 25mg/kgBB, Ethambutol 15mg/kgBB. Setelah 1 minggu pasien mengkonsumsi regimen yang terakhir ini, pasien mulai mengeluh pandangan kabur.

Pemeriksaan Fisik

Dari pemeriksaan fisik didapatkan tekanan darah 120/80 mmHg, nadi 80x/menit reguler, rerata respirasi 18x/menit reguler, suhu 36,7°C. Status generalis dalam batas normal. Status neurologis didapatkan kesadaran baik, GCS 456, tanda rangsang meningeal tidak didapatkan, fungsi luhur normal.

Pemeriksaan saraf kranial, VOD 6/20 VOS 6/40, scotoma sentral, Tes Ishihara dbn, funduskopi macular reflex menurun. Saraf kranial lain tidak didapatkan kelainan. Pemeriksaan motorik dan sensorik normal. Refleks

fisiologis +2/+2. Refleks patologis tidak didapatkan. Sistem otonom dalam batas normal. Cerebellar sign-.

Pemeriksaan Laboratorium

Tanggal 11 Des 2017

Darah Lengkap

Hb : 12,4

Leuko : 9700

Hct : 36

Plt : 178.000

LED I: 110 II: 140

GDP : 87

GD2JPP: 143

Tanggal 13 Des 2017

SGOT 15

SGPT 10

SK 0,5

BUN 4

UA 4,6

Chol 142

TG 58

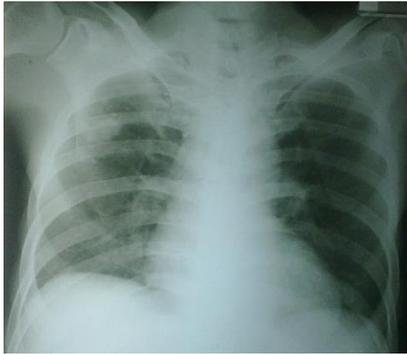
Tanggal 14 Des 2017

Rapid Test HIV (-)

Tanggal 12 November 2017 (puskesmas)

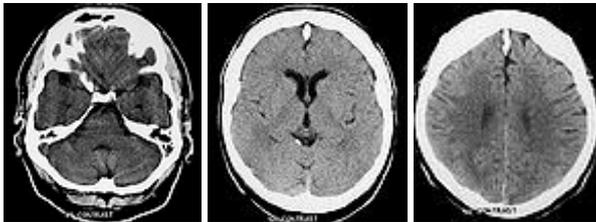
Sputum BTA SPS positif

Pemeriksaan Radiologis



Rontgen Thorax:

Didapatkan fibroinfiltrat di apeks paru kanan, mengesankan suatu proses spesifik.



CT scan kepala dengan kontras (7 Desember 2017):

CT Scan kepala normal

Progress Keluhan Pandangan Kabur

5 Des 2017	6 Des 2017	Tgl 15 Des 2017	Tgl 19 Des 2017	Tgl 26 Des 2017
Mata kabur semakin memberat sejak 1 minggu sebelumnya VOD 6/20 VOS 6/40 Scotoma central, macular edem, reflex menurun	Mata semakin kabur VOD 6/20 VOS 6/40	Mata masih kabur namun sudah mulai membaik VOD 6/12 VOS 6/30 Funduskopi: mid macula reflex OS menurun	Mata masih agak kabur VOD 6/6 VOS 6/12	Penglihatan normal VODS 6/6 Funduskopi normal

Terapi

Selama opname pasien diberikan terapi:

Injeksi Mecobalamin 3x1,

Injeksi Dexamethasone 3x1

Injeksi Antrain 3x1

Injeksi Ranitidin 2x1

Terapi TB dilanjutkan dengan penghentian regimen etambutol

BAB IV

PEMBAHASAN

Pada kasus Ny. F ini, pasien datang dengan keluhan pandangan mulai kabur setelah 1 minggu mengkonsumsi etambutol, dan semakin memberat dalam 2 minggu, durasi ini cukup cepat mengingat pada literatur disebutkan onset munculnya gejala mulai dua bulan hingga enam bulanan, sedangkan yang tercepat adalah 3 hari. Pada awalnya pasien juga mengeluh nyeri kepala disertai muntah. Sehingga neurologis juga memikirkan *diferential diagnosis* suatu proses intrakranial. Namun hal ini telah disingkirkan dengan hasil CT Scan kepala yang menunjukkan gambaran normal. Setelah dicurigai keluhan ini berhubungan dengan konsumsi obat TB yang mengandung etambutol, dokter paru yang menangani melakukan penghentian obat tersebut. Berbicara tentang toksisitas suatu obat kita akan berpikir apakah dosis yang digunakan tidak terlalu tinggi. Rentang dosis etambutol yang direkomendasikan untuk terapi TB adalah 15-25mg/kgBB. Pada kasus ini dosis etambutol yang dikonsumsi oleh pasien adalah dosis standar, yaitu 15 mg/kgBB.

Pada pemeriksaan fisik & neurologis semua pemeriksaan normal kecuali status oftalmologis. Didapatkan VOD 6/20 VOS 6/20, scotoma central, funduskopi macular reflex menurun. Pemeriksaan laboratorium juga telah dilengkapi dan tidak didapatkan abnormalitas. Berdasarkan literature, satu pemeriksaan penunjang lain yang juga dibutuhkan adalah visual evoked potential (VEP). Dari pemeriksaan tersebut hasil yang diharapkan adalah adanya perpanjangan latensi P100 yang menunjukkan gangguan dari jaras nervus optikus. Namun karena keterbatasan sarana pemeriksaan tersebut tidak dapat dilakukan.

Selama 1 minggu dirawat di rumah sakit, obat-obatan yang diberikan adalah berupa anti inflamasi, neurotropik, obat simtomatis untuk keluhan nyeri kepala mual muntahnya, dan melanjutkan terapi TBnya tanpa etambutol. Saat rawat jalan terapi dilanjutkan dengan neurotropik dan terapi TB saja.

Evaluasi visus dilakukan setiap hari saat opname, dilanjutkan tiap minggu saat rawat jalan. Perbaikan mulai dirasakan oleh pasien setidaknya 3 hari setelah dilakukan penghentian regimen etambutol. Perubahan yang signifikan tampak

setelah 2 minggu penghentian. Kemudian 3 minggu setelah keluhan, di klinik rawat jalan pasien mengatakan bahwa penglihatannya sudah kembali normal, demikian pula hasil pemeriksaannya, VODS 6/6, scotoma central-, funduskopi dbn.

BAB V

KESIMPULAN

Neuropati optic akibat etambutol dapat reversibel. Penghentian obat harus segera dilakukan bila didapatkan keluhan terkait penglihatan pada pasien, yaitu berupa penurunan visus, gangguan lapang pandang, maupun abnormalitas funduskopi. Dari evaluasi visus selama perawatan, pasien mengalami perbaikan visus sempurna dalam waktu 3 minggu setelah obat dihentikan.

DAFTAR PUSTAKA

- Ali S., Usman U., Wasay M., 2005. Rapidly developing Optic Neuritis secondary to Ethambutol: possible mechanism of injury. *J Pak Med Assoc* 55:7
- Carelli V., Cisnerosa F., Saduna A., 2004. Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. *Progress in Retinal and Eye Research* 23:53–89
- Chen H.Y., Lai S.W., Muo C.H., et al., 2012. Ethambutol-induced optic neuropathy: a nationwide population-based study from Taiwan. *Br J Ophthalmol* 96:1368–1371
- Chung H., Yoon Y.H., Hwang J.J., et al., 2009. Ethambutol-induced toxicity is mediated by zinc and lysosomal membrane permeabilization in cultured retinal cells. *J Toxicology and Applied Pharmacology* 235: 163–170.
- Kanski J.J., 2007. *Clinical ophthalmology A Systematic Approach*. 6th ed. New York: Elsevier. p 25
- Khurana A.K., 2007. *Comprehensive Ophthalmology*. 4th ed. New Age International Limited. New Delhi. pp 287-289, pp 296-297
- Kokkada S.B., Barthakur R., Natarajan M., et al., 2005. Ocular side effects of antitubercular drugs- A focus on prevention, early detection and management. *Kathmandu University Medical Journal* 12:438-441
- Kwok A., 2006. Ocular Toxicity of Ethambutol. *Drug Review* 11: 2
- Murray, R.K., Bender, D.A., Mayes, P.A., 2003. *Medicine Harper's Illustrated Biochemistry*. 26th ed. USA. Mcgraw-Hill, pp 92-102, pp 122-124
- Phillips PH. n.d. 2009. Toxic and deficiency optic neuropathy. *Dalam Clinical Neuro Ophthalmology*. Ch. 10. pp.455-56.
- Sasaki S., Yagi K., Nakamura I., et al. 2003. Visually evoked cortical potentials obtained using checker patterns can detect ethambutol-induced visual toxicity in albino rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 189: 134–138

Satendra S, Sushma S, Jyoti S, et al. 2007. Validity of Visual Evoked Response in measuring Ethambutol induced Optic neuritis in Tuberculosis Patients. J Physiol 3:2

Schlote, T., Rohrbach, J., Grueb M., Mielke, J., 2006. Pocket Atlas of Ophthalmology. Germany: Thieme, pp 210 – 211

Sethi H., Menon V., 2006. Toxic/nutritional Optic Neuropathy. Medical ophthalmology. Vol 11, no.8

Yoon Y.H., Jung K.H., Sadun A. 2000. Ethambutol induced Vacuolar Changes and Neuronal Loss in Rat Retinal Cell Culture: Mediation by Endogenous Zinc. Toxicology and Applied Pharmacology 162, pp 107-114