

NEUROPATI OPTIK BILATERAL PASCA TERAPI ETAMIBUTOL

Sarah M. Josephina
Denny Walandow

Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado
Email: sarahmangge@yahoo.com

Abstract: Ethambutol is one of the oral anti-tuberculosis drugs frequently used. Although its side effect like optic neuropathy is rare, it can be harmful to the vision. The mechanism of optic neuropathy is not clearly understood, but it might be related to the dose and duration of ethambutol treatment. We reported a case of a 60-year-old female who came to the hospital with blurred vision for the previous month. She had undergone a pulmonary tuberculosis treatment with ethambutol for six months. The ophthalmologic examination showed visual acuity of the right eye (OD) 2/60, visual acuity of the left eye (OS) 1/60 with a good projection; the IOP of OD was 17.3 mm Hg and of OS 20.6 mm Hg; lens opacity C1P2. The funduscopy of OD revealed a distinct optic disc border and a temporally pale disc color; a positive foveal reflex; and in the retina we found drusen, arteriosclerosis, and a crossing phenomenon. The funduscopy of OS revealed a non-uniform fundus reflex; a distinct optic disc border; the optic disc colour was paler than that of OD; a positive foveal reflex; and in the retina we found drusen, arteriosclerosis, and a crossing phenomenon. The RAPD was not found and the Amsler Grid tests were normal for both eyes. The Ishihara tests showed positive colour blindness in both eyes and the perimetry tests showed a defect in the central and temporal vision of both eyes. **Conclusion:** Based on all the tests performed, the diagnosis of this patient was bilateral optic neuropathy due to ethambutol, accompanied with hypertensive retinopathy degree 2.

Keywords: blurred vision, optic neuropathy, ethambutol.

Abstrak: Etambutol merupakan salah satu obat anti-tuberkulosis yang cukup aman. Efek sampingnya yaitu neuropati optik jarang terjadi, tetapi berakibat buruk. Mekanisme neuropati optik masih belum diketahui tetapi diduga berhubungan dengan dosis dan durasi pemakaian etambutol. Kami melaporkan kasus seorang wanita suku Minahasa berusia 60 tahun dengan diagnosis neuropati optik bilateral pasca terapi etambutol. Keluhan utama mata kabur telah dirasakan sejak satu bulan lalu. Riwayat pasca terapi tuberkulosis dengan etambutol setahun yang lalu. Pada pemeriksaan oftalmologik didapatkan visus mata kanan (VOD) 2/60 dan visus mata kiri (VOS) 1/60, *pinhole* (-) pada kedua mata, dan proyeksi baik segala arah. Tekanan intra okular OD 17,3 mm Hg dan OS 20,6 mm Hg, lensa agak keruh (C₁P₂). Pemeriksaan funduskopi OD memperlihatkan papil nervus optikus berbatas tegas dan berwarna agak pucat terutama pada bagian temporal; pada retina terdapat drusen, arteriosklerosis, *crossing phenomenon*; dan refleks fovea positif. Pada pemeriksaan funduskopi OS didapatkan refleks fundus positif *non uniform*; papil nervus optikus berbatas tegas dan berwarna lebih pucat daripada papil mata kanan; pada retina terdapat *drusen*, arteriosklerosis, *crossing phenomenon*, dan refleks fovea positif. RAPD tidak ditemukan sedangkan pemeriksaan Amsler Grid tampak normal pada kedua mata. Pemeriksaan Ishihara pada kedua mata didapatkan buta warna. Pada perimetri kedua mata didapatkan defek pada lapang pandang sentral dan temporal. **Simpulan:** Berdasarkan hasil pemeriksaan yang dilakukan, diagnosis pasien ialah neuropati optik bilateral akibat etambutol, yang disertai retinopati hipertensi derajat 2.

Kata kunci: kekaburan, neuropati optik, etambutol.

Tuberkulosis (TBC) masih menjadi masalah global di bidang kesehatan. TBC merupakan penyebab kematian nomor dua di dunia akibat penyakit infeksi setelah HIV. Pada tahun 2011 diperkirakan terdapat hampir sembilan juta kasus baru TBC dan 1,4 juta kematian akibat TBC. Laporan tuberkulosis global tahun 2012 oleh WHO memberikan informasi terbaru dan analisis mengenai epidemi tuberkulosis dan penanganan serta kontrol TBC pada tingkat global, regional dan antar negara. Laporan tersebut didasarkan pada data tahunan yang dilaporkan oleh setiap negara anggota WHO dalam pengumpulan data TBC global.¹ Indonesia merupakan negara ke-3 dengan penderita TBC terbanyak setelah India dan China. Survei prevalensi TBC yang dilakukan di enam propinsi pada tahun 1983-1993 menunjukkan bahwa prevalensi TBC di Indonesia berkisar antara 0,2-0,65%. Sejak tahun 1994, Indonesia mengadopsi strategi *directly observed treatment short-course* (DOTS) untuk penanggulangan TBC.²

Etambutol hidroklorida merupakan golongan antimikroba bakteriostatik yang digunakan sebagai obat anti tuberkulosis (OAT) sejak tahun 1960an.³⁻⁶ Etambutol bekerja menghambat arabinosiltransferase yang memerantai polimerasi arabinose menjadi arabinogalaktan pada dinding sel. Etambutol diekskresikan melalui urin (80%) dan feses.^{3,5}

Toksisitas okular berupa neuropati optik seringkali dilaporkan sebagai efek samping pada penggunaan etambutol.^{1,3-5} Mekanisme terjadinya masih belum diketahui tetapi diduga karena adanya efek *zinc-chelating* dari etambutol.⁴ Insiden toksisitas yang didapatkan dari berbagai penelitian bervariasi 0,5-35%.⁷

Acuan pustaka ilmu penyakit dalam menyatakan bahwa efek toksis dari etambutol bersifat reversibel setelah obat dihentikan untuk jangka waktu tertentu.^{7,10} Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh para oftalmologis yang memperlihatkan bahwa pasien dengan toksisitas etambutol sering kali memiliki defek lapang pandang yang berat dan persisten,

meskipun pasien tersebut menerima dosis sesuai anjuran dan segera menghentikan obat setelah timbul gejala.^{5,6,8-15}

LAPORAN KASUS

Kasus seorang wanita berusia 60 tahun, ibu rumah tangga, suku bangsa Minahasa berobat ke RSUD Prof. Dr. R.D. Kandou Manado pada tanggal 28 Desember 2009 dengan keluhan mata kiri kabur. Keluhan ini telah dirasakan sejak satu bulan ini. Kekaburan terjadi perlahan-lahan, dan semakin lama semakin kabur. Nyeri dan mata merah disangkal pasien. Menurut pasien, kedua matanya telah mulai terasa kabur sejak satu tahun terakhir, tetapi sejak satu bulan ini mata kiri terasa benar-benar kabur. Sejak satu tahun lalu pasien menderita penyakit paru dan meminum obat dari puskesmas selama enam bulan. Saat ini penyakit paru pasien dikatakan belum sembuh (pasien masih batuk darah) dan harus berobat lagi tetapi pasien menolak. Pasien juga menderita tekanan darah tinggi sejak 10 tahun lalu dan mengonsumsi obat nifedipin 2 x 10 mg setiap hari. Pasien berobat tidak teratur dan kadang hanya minum obat bila merasa pusing. Akhir-akhir ini pasien juga dikatakan menderita penyakit diabetes tetapi belum diberi obat. Riwayat penggunaan obat lain disangkal oleh pasien.

Pada pemeriksaan fisik status generalis didapatkan kesadaran kompos mentis, nadi 68x/menit, tensi 150/90 mmHg, suhu 36°C dan pernafasan 16x/menit. Pemeriksaan kepala dalam batas normal. Pemeriksaan toraks didapatkan ronki basah. Pemeriksaan abdomen dan ekstremitas dalam batas normal.

Pemeriksaan oftalmologik didapatkan visus mata kanan 2/60 *pinhole* (-), visus mata kiri 1/60 *pinhole* (-), dan proyeksi baik segala arah. Tekanan intra okular mata kanan 17,3 mmHg dan mata kiri 20,6 mmHg. Pergerakan bola mata baik ke segala arah, dan kedudukan bola mata ortoforia. Pemeriksaan segmen anterior mata kanan dan kiri didapatkan lensa agak keruh (C₁P₂), sedangkan yang lainnya

dalam batas normal. Pada pemeriksaan segmen posterior mata kanan didapatkan refleks fundus positif *non-uniform*; papil N.II berbatas tegas, berwarna agak pucat terutama pada bagian temporal; pada retina terdapat *drusen*, arteriosklerosis, *crossing phenomenon*, dan refleks fovea positif. Pada pemeriksaan segmen posterior mata kiri didapatkan refleks fundus positif *non uniform*, papil N.II berbatas tegas dan berwarna lebih pucat dari pada mata kanan; pada retina terdapat *drusen*, arteriosklerosis, *crossing phenomenon*, dan refleks fovea positif. *Relative afferent pupillary defect* (RAPD) tidak ditemukan pada kedua mata. Pada pemeriksaan dengan Amsler Grid, kedua mata tampak normal. Pemeriksaan Ishihara didapatkan skor kedua mata pasien 1/38 (pasien hanya dapat melihat Gambar no.1). Pasien tidak dapat membedakan warna merah dan hijau tetapi dapat melihat warna jingga dan biru. Pada perimetri mata kanan didapatkan defek pada lapang pandang sentral dan temporal, sedangkan hasil perimetri mata kiri diragukan.

Pada pemeriksaan penunjang laboratorium darah tepi didapatkan dalam batas normal kecuali laju endap darah yang meningkat hingga 49 mm, gula darah puasa 133 mg/dL serta gula darah dua jam *post prandial* 218 mg/dL. Fungsi hati, ginjal, dan profil lipid dalam batas normal.

Berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik serta penunjang, pasien didiagnosis dengan neuropati optik bilateral akibat etambutol dan retinopati hipertensi derajat 2. Diagnosis lainnya ialah TBC paru gagal terapi, hipertensi derajat 1, dan diabetes melitus. Pemeriksaan penunjang lain yang dapat dilakukan untuk membantu menegakkan diagnosis ialah Farnsworth-Munsell 100-hue test, *visual evoked responses* (VER), *electroretinography* (ERG), dan *optical coherence tomography* (OCT).

Rencana terapi untuk pasien ini ialah pemberian neurovitamin dan kontrol teratur. Pasien juga dikonsulkan kembali ke Bagian Penyakit Dalam mengenai pengobatan alternatif untuk TBC yang rekuren serta pengobatan diabetesnya. Prognosis

pasien ini *dubia ad malam*.

BAHASAN

Pada anamnesis didapatkan pasien wanita berusia 60 tahun dengan keluhan kekaburan mata kiri sejak satu bulan lalu. Kedua mata sudah terasa mulai kabur yang berlangsung perlahan-lahan sejak satu tahun lalu sejak pasien mendapatkan obat TBC. Pada pemeriksaan oftalmologis didapatkan kedua mata pasien sudah kabur tetapi karena penglihatan mata kanan lebih jelas dibanding mata kiri maka pasien menganggap hanya mata kirinya saja yang kabur. Hal ini sesuai dengan acuan pustaka yang menyebutkan bahwa gejala intoksikasi etambutol biasanya menyerang kedua mata secara perlahan-lahan,^{4,7,11} onsetnya tidak harus bersamaan,³⁻⁵ dan dapat terjadi sejak beberapa bulan pengobatan hingga beberapa tahun setelah obat dihentikan.³⁻¹⁰ Penelitian Chan dan Kwok mengemukakan bahwa manifestasi intoksikasi etambutol terjadi paling sering antara bulan ke-3 hingga ke-5 pengobatan, meskipun pada sebagian kasus manifestasi ini baru tampak setelah bulan ke-12 hingga tahun ke-3 sejak pengobatan.⁴ Keluhan lain yang sering ditemukan ialah menurunnya persepsi warna serta kekaburan pada penglihatan sentral.^{3,4}

Pasien ini diberikan OAT dari puskesmas sebanyak empat jenis yang dikonsumsi setiap hari selama dua bulan dan dilanjutkan dengan dua jenis obat tiga kali seminggu selama empat bulan. Hal ini sesuai dengan standar pengobatan TBC di Indonesia untuk kasus TBC baru yakni 2HRZE/4H3R3. Dosis etambutol yang diberikan kepada pasien ini ialah 15-25 mg/kgBB/hari (maksimal 2,5 gram/hari).² Menurut penelitian, insidens neuritis akibat etambutol bervariasi yaitu 18% pada pasien yang mendapat dosis >35 mg/kgBB/hari; 5-6% bila dosis 25 mg/kgBB/hari; dan <1% bila dosis 15 mg/kgBB/hari.¹⁵ Toksisitas dapat ditemukan pada pemberian etambutol 12,3 mg/kgBB/hari, dan tidak terdapat patokan mengenai dosis aman yang dapat diberikan.⁸ Pada pemeriksaan fisik didapat-

kan ronki basah; hal ini sesuai dengan adanya TBC kronis.

Pada pemeriksaan oftalmologik didapatkan visus mata kanan 2/60 *pinhole* (-), visus mata kiri 1/60 *pinhole* (-). Menurut acuan pustaka, penurunan tajam penglihatan dapat bervariasi tergantung pada dosis dan durasi pemberian obat, bahkan pada beberapa kasus bisa asimtomatis. Pemeriksaan segmen anterior mata kanan dan kiri memperlihatkan lensa agak keruh (C₁P₂), sedangkan lain-lainnya dalam batas normal dengan RAPD (-). Umumnya segmen anterior pasien dengan intoksikasi etambutol tampak normal dengan RAPD (-), meski kadang-kadang dapat ditemukan reaksi pupil yang agak lambat.⁴ Intoksikasi etambutol akut biasanya menyebabkan neuritis optik yang kemudian berkembang menjadi neuropati optik dalam selang waktu 15 hari sampai dua tahun bila penyebab tidak dihentikan.^{3,8} Pemeriksaan segmen posterior kedua mata pada pasien ini didapatkan papil nervus optikus berbatas tegas, berwarna agak pucat terutama pada bagian temporal; hal ini dimungkinkan mengingat saat ini sudah satu tahun sejak pemberian obat sehingga papil sudah mengalami atrofi. Pada pasien ini juga ditemukan *drusen*, arteriosklerosis, *crossing phenomenon* yang sesuai dengan kriteria retinopati hipertensi derajat 2. Pada pemeriksaan dengan Amsler Grid bisa didapatkan adanya skotoma sentral, yang tidak tampak pada pasien ini. Dengan pemeriksaan Ishihara didapatkan skor kedua mata pasien 1/38 (pasien hanya dapat melihat Gambar no.1). Pasien tidak dapat membedakan warna merah dan hijau tetapi dapat melihat warna jingga dan biru. Gejala awal pasien dengan intoksikasi etambutol ialah diskromatopsia atau abnormalitas persepsi warna, sehingga tes warna seringkali dijadikan skrining untuk pasien dengan terapi etambutol jangka panjang. Gangguan warna yang paling sering ialah warna merah dan hijau.^{4,16} Pada perimetri mata kanan pasien didapatkan skotoma sentral dan temporal yang sesuai dengan acuan pustaka yang menyebutkan defek lapang pandang dari intoksikasi etambutol biasa-

nya berupa skotoma sentral (paling sering), defek bitemporal, dan konstiksi periferall secara keseluruhan.^{3,4,9} Perimetri mata kiri tidak dapat dinilai karena kesulitan pasien untuk fiksasi.

Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan ialah Farnsworth-Munsell 100-hue test, *visual evoked responses* (VER), *electroretinography* (ERG) dan *optical coherence tomography* (OCT). Dengan Farnsworth-Munsell 100-hue test, terdapatnya diskromatopsia dapat dideteksi lebih jelas, terutama warna merah dan hijau. Defek warna biru-kuning juga pernah dilaporkan cukup bermakna pada pasien dengan intoksikasi etambutol.¹⁷ Singh et al. mengemukakan bahwa pengukuran P₁₀₀ *latency* dari VER juga dapat mendeteksi dini neuritis optik akibat etambutol.¹⁸ Pada beberapa penelitian, selain pada papil optik, juga terdapat defek pada retina. Penelitian tersebut melaporkan bahwa amplitudo rata-rata ERG pada intoksikasi etambutol menurun secara bermakna.^{6,14} Pemeriksaan penunjang lain yang dapat dilakukan ialah OCT. Ketebalan *nerve fiber layer* (NFL) retina rata-rata terutama pada bagian temporal dapat ditemukan berkurang pada intoksikasi etambutol.⁷

Penatalaksanaan utama dari intoksikasi etambutol ialah penghentian pemakaian obat segera setelah didapatkan tanda-tanda intoksikasi. Penghentian etambutol merupakan satu-satunya penanganan yang efektif untuk mencegah progresivitas hilangnya tajam penglihatan dan bahkan memperbaikinya. Selain itu, jika toksisitas etambutol berat terjadi, sebaiknya pemakaian isoniazid juga dihentikan dan dipertimbangkan untuk menggunakan OAT yang lain.¹⁹

Prognosis pasien ini *dubia ad malam*. Reversibilitas toksisitas etambutol masih diperdebatkan. Pada awalnya dikatakan kondisi ini reversibel setelah obat dihentikan (kesembuhan dalam beberapa minggu hingga bulan), tetapi adanya cacat penglihatan permanen tanpa penyembuhan juga telah dilaporkan di berbagai penelitian dengan beberapa periode *follow-up*, walau terapi etambutol telah dihentikan sesegera

mungkin.^{6,7,9-12} Selain itu, pada penelitian lain didapatkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna dari angka kesembuhan intoksikasi etambutol pada pasien kelompok usia di atas 60 tahun dan di bawah 60 tahun. Kelompok usia di atas 60 tahun memiliki angka kesembuhan hanya 20% dibanding yang di bawah 60 tahun yakni 80%.²⁰

SIMPULAN

Telah dilaporkan kasus seorang wanita dengan neuropati optik bilateral pasca terapi etambutol. Etambutol sebenarnya merupakan salah satu obat anti-tuberkulosis yang cukup aman. Efek samping etambutol yaitu neuritis optik cukup jarang terjadi, tetapi dapat berakibat buruk. Mekanisme toksisitas masih belum diketahui tetapi diduga berhubungan dengan dosis dan durasi pemakaian obat. Meskipun toksisitas dikatakan bersifat reversibel, pada berbagai penelitian didapatkan defek yang progresif dan permanen. Pencegahan dan deteksi dini intoksikasi okular dari etambutol harus lebih diperhatikan termasuk tanda-tanda intoksikasi etambutol, baik oleh dokter umum yang merawat pasien tuberkulosis maupun tenaga medis yang membantu penatalaksanaan perawatan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Health Systems: Global Tuberculosis Control. World Health Report; 2000. Geneva: WHO; 2000. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr12_main.pdf
2. Epidemiologi TBC di Indonesia [homepage on the Internet]. Nodate [cited 2010 Jan 10]. Available from: <http://www.tbindonesia.or.id/tbnew/epidemiologi-tb-di-indonesia/article/55/00100150017/2>.
3. **Kokkada SB, Barthakur R, Natarajan M.** Ocular side effects of antitubercular drugs - A focus on prevention, early detection and management. Kathmandu University Medical Journal. 2005;12:438-41.
4. **Chan RYC, Kwok AKH.** Ocular toxicity of ethambutol. Hong Kong Med J. 2006;12:56-60.
5. **Lim SA.** Ethambutol-associated optic neuropathy. Ann Acad Med Singapore. 2006;35:274-8.
6. **Kumar A, Sandramouli S, Verma L.** Ocular ethambutol toxicity: Is it reversible? J Clin Neuro-ophthalmol. 1993;1(13):15-18.
7. **Menon V, Jain D, Saxena R, Sood R.** Prospective evaluation of visual function for early detection of ethambutol toxicity. Br J Ophthalmol. 2009;93:1251-4.
8. **Choi SY, Hwang JM.** Optic neuropathy associated with ethambutol in Koreans. Korean J Ophthalmol. 1997;11:106-10.
9. **Melamud A, Kosmorsky GS, Lee MS.** Ocular ethambutol toxicity: a case report. Mayo Clin Proc. 2003;78:1409-11.
10. American Academy of Ophthalmology. Neuro-ophthalmology, Basic and Clinical Science Course Section 5, 2008-2009. San Fransisco, 2008.
11. **Kanski JJ.** Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach (Sixth Edition). London: Elsevier, 2007.
12. **Ryan SJ, Hinton DR, Scachat AP, Wilkinson CP.** Retina (Fourth Edition). London: Elsevier, 2006.
13. **Kidd DP, Newman NJ, Biouesse V.** Neuro-Ophthalmology: Blue Book of Neurology (First Edition). China: Elsevier, 2008.
14. **Chan JW.** Optic Nerve Disorders: Diagnosis and Management (First Edition). New York: Springer, 2007.
15. **Leiboid JE.** The ocular toxicity of ethambutol and its relation to dose. Ann NY Acad Sci. 1966;135:904-9.
16. **Trusiewicz D.** Farnsworth 100-Hue test in diagnosis of ethambutol-induced damage to optic nerve. Ophthalmologica. 1975;171:425-31.
17. **Polak BC, Leys M, van Lith GH.** Blue-yellow colour vision changes as early symptoms of ethambutol oculotoxicity. Ophthalmologica. 1985;191:223-6.
18. **Singh S, Sood S, Sethi J.** Validity of visual evoked response in measuring ethambutol induced optic neuritis in tuberculosis patients: evaluation using Receiver Operating Characteristic (ROC) curves. Pak J Physiol. 2007;3(2).

- 19. Orssaud C, Roche O, Dufier JL.** Nutritional optic neuropathies. *J Neurol Sci.* 2007;262(1-2):158-64.
- 20. Tsai RK, Lee YH.** Reversibility of ethambutol optic neuropathy. *J Ocul Pharmacol Ther.* 1997;13:473-7.