

DERLEME

REVIEW

Toksik ve Nutrisyonel Optik Nöropatiler

Toxic and Nutritional Optic Neuropathies

¹Hümeysra YILDIRIM / ORCID No: 0000-0003-3507-9057²Betül TUĞCU / ORCID No: 0000-0003-2858-6130¹Dr. Öğr. Üyesi, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye²Prof. Dr., Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı İstanbul, Türkiye**Geliş Tarihi/Received:** 09/06/2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10/08/2024 **DOI:** 10.37783/CRJ-0441**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı İstanbul, Türkiye**Tel./Phone:** +905324460681 **E-posta/E-mail:** betultugcu@gmail.com

ÖZ

Nutrisyonel ve toksik optik nöropatiler kalıtsal optik nöropatilerle birlikte metabolik mitokondriyal optik nöropatiler grubuna dahildir. Nutrisyonel ve toksik optik nöropatiler birçok ortak belirti ve bulgularının olması nedeniyle birlikte gruplandırılırlar. Mitokondriyal oksidatif fosforilasyon disfonksiyonu papillomakular demetin işlevinin bozulmasına neden olarak optik nöropatiye yol açar. Diskromatopsi, ağrısız bilateral progresif görme kaybı, santral yada çekosantral görme alanı defektleri ve ilerleyen dönemde optik diskde solukluk ortak klinik bulgulardır. Toksik bir madde ya da mitokondri fonksiyonu için kritik öneme sahip vitamin veya elementlerin yokluğu ya da eksikliği optik nöropatiye sebep olur.

Anahtar kelimeler: Toksik optik nöropati, nutrisyonel optik nöropati, mitokondriyal optik nöropati

Abstract

Nutritional and toxic optic neuropathies belong to the group of metabolic mitochondrial optic neuropathies together with hereditary optic neuropathies. Nutritional and toxic optic neuropathies are grouped together because they have many common signs and symptoms. Mitochondrial oxidative phosphorylation dysfunction leads to dysfunction of the papillomacular bundle, resulting in optic neuropathy. Common clinical findings include dyschromatopsia, painless bilateral progressive visual loss, central or cecocentral visual field defects, and progressive optic disc pallor. A toxic substance or lacking vitamins and elements critical for mitochondrial function can cause optic neuropathy.

Keywords: Toxic optic neuropathy, nutritional optic neuropathy, mitochondrial optic neuropathy

Giriş

Mitokondriyal optik nöropatiler, bir grup genetik ve edinilmiş (ilaçlar, beslenme yetersizlikleri, alkol, tütün, çevresel organofosfat pestisitler, karbondioksit, endüstriyel solventler ve ağır metaller gibi toksinler, kobalt, kurşun, cıva, talyum, arsenik ve galyum gibi metaller) nedenlerle ortaya çıkan hastalıklardır.¹ Nutrisyonel ve toksik optik nöropatiler; kalıtsal optik nöropatilerle birlikte metabolik mitokondriyal

optik nöropatiler grubuna dahil olup, mitokondri metabolizmasında bozulma söz konusudur.^{2,3} Nutrisyonel ve toksik optik nöropatiler; birçok ortak belirti ve bulgularının olması nedeniyle birlikte gruplandırılırlar. Papillomaküler demeti (PMD) tutan benzer klinik özellikler gösteren genetik ve edinsel kökenli bir grup optik nöropati grubuna da dahil edilebilmektedir. Leber'in kalıtsal optik nöropatisi (LHON)

ve dominant optik atrofi(DOA) genetik mitokondriyal optik nöropatilerde iki örnektir.^{4,5} Beslenme yetersizliğine örnek olarak da folik asit ve B12 vitamini eksikliği verilebilir. Beslenme yetersizliği ve toksisite kombinasyonlarına örnek ise tütün alkol ve Küba Salgını optik nöropatileridir.

Patofizyoloji

Mitokondriyal oksidatif fosforilasyon disfonksiyonu, PMD'nin işlevinin bozulmasına neden olarak optik nöropatiye yol açar. Mitokondri, hücrel enerjiyi büyük kısmını oksidatif fosforilasyon yoluyla sağlar. Bu işlem sırasında elektronlar bir kompleks zincirine aktarılır. Elektronlar süreç tamamlanmadığında, reaktif oksijen türleri bir yan ürün olarak üretilir. Enerji kombinasyonu tükenmesi ve oksidatif stres, mitokondriyal geçirgenlik geçiş gözenğine izin vererek apoptoz için önemli bir aktivatör olan sitokrom c sızıntısına yol açar. Papillomaküler demet lifleri, yüksek enerji talepleri, küçük ve miyelinsiz olmaları nedeniyle travmaya karşı çok hassastırlar.⁶

Klinik Özellikler

Klinik olarak yavaş ve ilerleyici olan bilateral görme kaybı, diskromatopsi, santral veya çekosantral skotomlar ve kontrast duyarlılığında kayıp gelişir. Hastalar genellikle görme kaybını merkezi bir pus veya kara bulut olarak tanımlar ve ağrı eşlik etmez. Oftalmoskopik bulgu olarak akut/subakut evrede genellikle hiperemik bir optik disk, peripapiller retina sinir lifi tabakasında ödem saptanırken optik diskte zamanla temporal solukluk gelişir. Simetrik optik sinir tutulumu nedeniyle rölatif afferent pupiller defekt gelişmez.³ Azalan görme keskinliği, diskromatopsi, ve merkezi görme alanı defektleri gibi klinik bulgular bu şekilde açıklanabilir.

Tanıda Yardımcı Testler

Görme kaybının derecesi hafif veya ağır olabilir. Bununla birlikte, çok ciddi görme kaybı veya ışık algısı olmaması nadiren gelişebilir. Renk görmede kayıp, görme keskinliğindeki kayıptan daha fazla olabilir. Kontrast duyarlılık testleri, subklinik toksik optik nöropatiyi saptamada daha etkili olabilir.⁷ Santral veya çekosantral skotomlar görme alanı defektlerinin ayırt edici özellikleridir. Kırmızı Amsler grid özellikle yararlı bir tarama testidir, optik koherans tomografi (OKT)'de erken dönemde, oftalmoskopik olarak görülebilen değişikliklerden önce OKT de lokalize, retina sinir lifi tabakasında kalınlaşma ve geç evrede ise lokalize ve sonra da yaygın inceltme görülebilir.⁸

Nutrisyonel Optik Nöropatiler

Nutrisyonel optik nöropatiler (NON), gelişmiş ülkelerde nadir görülmektedir. Ancak son yıllarda bariatrik cerrahinin

ve vegan beslenmenin yaygınlaşması ile birlikte görülme sıklığı artmaktadır. NON ile ilgili bilgiler savaş ve kıtlık dönemlerinde görülen epidemilerle elde edilmiştir. Besin eksikliğinin görülebilmesi için aylar süren yoksunluk gereklidir.^{9,10} Mitokondri fonksiyonu için kritik öneme sahip olan vitamin (B grubu) ve elementlerin (bakır) eksikliği nutrisyonel nöropatiye sebep olur. Nadiren tek bir besin eksikliği görülür, genelde birçok vitamin ve elementin birarada eksikliği söz konusudur. Beslenmenin düzenlenmesi ve takviye gıdaların alımıyla iyileşmenin görülmesi tanıyı destekler. Optik nöropatinin yanında periferik nöropati, keratit, mukoz membran ve deri bulguları, kilo kaybı tanıya yardımcı olur. Bariatrik cerrahi sonrası vitamin B1, B6, B12, D, folat, çinko, magnezyum ve bakır eksikliği görülebilir. Vegan diyet yapan kişilerde ise B kompleks vitaminleri, vit A, D, E, çinko ve selenyum düzeyleri düşük olabilir. NON şüphesi olan hastalarda vitamin ve mineral eksikliklerine yönelik laboratuvar testleri yapılmalıdır.^{11,12}

Vitamin B12

B12 Vitamini (kobalamin) suda çözünen temel bir vitamindir ve sindirim yoluyla et, balık ve yumurta gibi hayvansal kaynaklı gıdalardan elde edilir. Hücrel metabolizmadaki rolü folat ile yakından ilişkilidir. Midede, gastrik parietal hücreler tarafından üretilen intrinsik faktöre (IF) sıkıca bağlanır ve B12-IF kompleksi terminal ileumda emilir. Kan dolaşımında transkobalamin II'ye bağlanır ve vücudun tüm hücrelerine ve depolandığı karaciğere iletilir.¹³ Gelişmiş ülkelerde sıklıkla B12 eksikliği nedeni otoimmün bir hastalık olan midedeki parietal hücrelerin IF üretememesi nedeniyle gelişen pernisiyöz anemidir. Pernisiyöz anemiye bağlı ciddi nörolojik semptomlar ve megaloblastik anemi gelişir. Ayrıca gastrointestinal cerrahi, gastrik bypass, terminal ileum cerrahisi de B12 absorpsiyonunu olumsuz etkiler.⁹ Otizm Spektrum bozukluğunda görülen kalıplaşmış diyet (bazı renkli gıdaları ve dokuları reddetme) bağlı olarak da B12 ve diğer vitaminlerin eksikliği gelişebilir.¹⁴ Az gelişmiş ülkelerde B12 den zengin besinlerin yetersiz alımı,ve gastrointestinal enfeksiyonlarda B12 eksikliğine neden olabilir. Diğer risk faktörleri de Helikobacter pilori enfeksiyonu, uzun süreli proton pompa inhibitörlerinin, H2 reseptör agonistlerin ya da metformin kullanımı, alkolizm, ve sigaradır. B12 eksikliğinin klinik bulguları hematolojik yakınmalar (solgunluk, başdönmesi, taşikardi, nefes darlığı) gastrointestinal yakınmalar (kilo kaybı, ishal) nörolojik yakınmalar (parestezi, ataksi, periferik nöropati)'dir. Özellikle Vitamin B12 miyelin sentezinde kritik öneme sahiptir ve eksikliğinde nöronların lipid yapısında anormal yağ asitlerinin katılımıyla bozulma ve sinir iletiminde değişiklikler meydana gelir. Optik nöropati B12 eksikliğinin

ilk bulgusu olabilir. Optik sinir lifleri, miyelin lamelleri ve retinal gangliyon hücre aksonlarının hasar görmesi optik nöropatiye neden olur. B12 eksikliğinde retinal gangliyon hücrelerinde süperoksit kaynaklı hücre ölümünde artış olur. Serum B12 düzeyi normal olmasına rağmen, eksiklik sözkonusu olabilir o zaman metilmalonik asid düzeyinde artış görülebilir.¹⁵

Folik Asit

Folik asit (folat) suda çözünen bir B grubu vitamini olup baklagiller, maya, meyve ve yeşil yapraklı sebzeler gibi gıdalarda bulunur. Folat türevleri çeşitli metilasyon reaksiyonlarında koenzim olarak görev alır ve tek karbonlu yapı taşları sağlayarak pirimidin ve pürin sentezinde rol oynar.¹⁶ Hamilelik sırasında folat gereksinimi artar ve hem annenin sağlığı hem de fetal gelişim için çok önemlidir. Bu vitamin embriyonik gelişimde önemli bir rol oynar, ancak önemi sadece fetal dönemle sınırlı değildir. yetişkinler için de önemlidir. Folat yetersizliğinde homosistein düzeyi artar ve iç ve dış retinal tabakalarda değişikliklere yol açar ve retinal ganglion hücre tabakasını etkiler.¹⁷ Folik asid eksikliği retina sinir tabakasına zarar vererek nutrisyonel optik nöropatiye neden olabilir.¹⁸ Ayrıca folat, oligodendrosit olgunlaşmasında gerekli olan tetrahidrofolat redüktaz (THFR) enziminin önemli bir bileşenidir. Bu besin maddesinin eksikliği, enzimin aşağı regülasyonuna ve bunun sonucunda da oligodendrosit gelişiminde azalma ve miyelinizasyon eksikliğine yol açarak optik siniri de etkileyebilir Dahası, folat eksikliği mitokondriyal metabolizmanın değişmesiyle ilişkili görünmektedir.

Tiamin

Tiamin veya B1 vitamini, suda çözünen bir B vitamini olup tahıl, hayvansal gıdalar, baklagiller ve fındık, ayçekirdeği gibi yağlı gıdaların alınmasıyla elde edilir. Gastrointestinal sistemde emildikten sonra vücutta tiamin difosfat olarak depolanır. Tiamin difosfat, Krebs döngüsü, glikoliz ve pentoz fosfat yollarındaki çeşitli enzimler için temel bir kofaktör olarak enerji üretimine katılır. B1 vitamini; nükleik asitler, nörotransmitterler ve miyelin sentezinde rol oynar ve sinir hücreleri üzerinde antioksidatif bir etkiye sahiptir. Tiamin eksikliği, hücresel enerji yetmezliği, fokal laktik asidoz, kan-beyin bariyerinin bozulması, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres gibi farklı mekanizmaların etkisiyle seçici nöronal hücre ölümüne yol açar. Tiamin eksikliği ile ilişkili en yaygın risk faktörleri; alkolizm, dengesiz beslenme, bariatrik cerrahi, hipertiroidizm ve gebeliktir. Tiamin eksikliğinin en sık görülen belirtisi Wernicke Korsakof ensefalopatisidir. Bu ensefalopatinin bulguları akut konfüzyonel durum, ataksi ve oftalmoparezidir. Oküler bulgular ise nistagmus, oküler kas

felci, konjuge bakış paralizi ve daha nadir olarak anizokori, ve optik nöropatidir.¹⁹ Optik nöropati, B1 eksikliğinde de nadir olarak rastlanır ve genellikle bilateral olup optik disk ödemi ile karakterizedir. Tiamin eksikliğine bağlı gelişen optik nöropatinin mekanizması hala bilinmemektedir, ancak temel olarak mitokondriyal disfonksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir.

Bakır

Bakır, hücre oksidasyonunda ve sinyal sistemlerinde rol oynar. Mide ve duodenumda emilir ve eksikliğinde tipik olarak hematolojik (anemi ve nötropeni) ve nörolojik (miyelopati ve periferik nöropati) bozukluklar görülür. İnflamatuvar bağırsak hastalığı, çölyak hastalığı, uzun süreli total parenteral beslenme, ve gastrik bypass ameliyatı bakır eksikliğinin tipik nedenleridir.²⁰ Ayrıca, kronik çinko alımı bağırsaklardaki bakır emilimine olumsuz etki ederek bakır eksikliğine neden olabilir. Bilateral görme kaybı, diskromatopsi, çekosentral skotom ve optik diskde solukluk olan hastaların araştırılmasına serum bakır seviyesinin dahil edilmesi önemlidir. Yine, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stresin, retinal gangliyon hücre aksonu ve gövdesinin hasarının altında yatan mekanizma olduğu düşünülmektedir.²¹

Epidemik Nutrisyonel Optik Nöropati

İkinci Dünya Savaşı sırasında Japon savaş esirlerinde besin alımının azalmasından bir süre sonra optik nöropatinin belirtileri ortaya çıkmıştır. Simetrik, ani görme kaybı, ekstremitelerde duyuşsal kayıp, işitme kaybı görülmüştür. Santral ve çekosantral görme alanı kaybı tespit edilmiştir. Beslenmenin düzenlenmesi ile patolojik bulguların çoğunluğu gerilemiştir.⁹

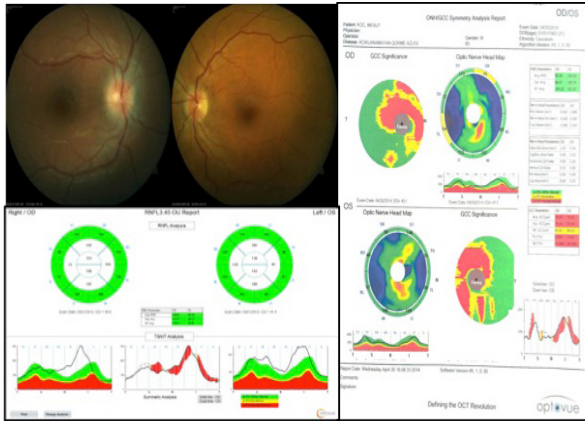
1992-1993 yıllarında Küba'da ekonomik ambargo döneminde yaklaşık 50000 insanda epidemik olarak optik nöropati ve periferik nöropati görülmüştür. Nutrisyonel yetersizlik, B12 ve folik asid eksikliği aynı zamanda siyanür ve düşük doz metanole maruz kalmanın format düzeyini yükselterek optik nöropati gelişimini kolaylaştırdığı ileri sürülmüştür. Tütün ve cassava bitkisinde bulunan siyanürün detoksifikasyonunda B12 vitamini önemlidir. B12 eksikliği siyanür toksisitesine bağlı hasar eşliğini de düşürmektedir. Bu olgularda gerekli besin desteğinin oral ve parenteral olarak sağlanmasıyla kısmi ve tam düzelme sağlanmıştır.²²

Tütün-alkol ambliopisi terimi gerçek bir ambliyopi olmadığı için yanıltıcıdır. Tarihsel olarak, izole olarak gelişen bilateral optik nöropati, alkol ve tütün ürünlerinin sinerjik etkilerine bağlanmıştır. Geçmişte bu şekilde teşhis edilen hastaların aslında Leberin herediter optik nöropati

mutasyon taşıyıcısı ya da inflamatuvar optik nöropati olduğu düşünülmektedir. Alkol bağımlısı ve sigara içen bireylerin yetersiz beslenme eğiliminde olmaları da tabloyu daha da karmaşık hale getirmektedir.^{2,23}

Toksik Optik Nöropatiler

Toksik optik nöropati (TON) optik sinirin farklı toksinlere maruz kalarak hasarlanması sonucu gelişir. Organik çözücüler (etilen glikol, toluene), methanol, bazı ilaçlar, metaller (civa, kurşun, talyum) karbon dioksit, ve tütün gibi ajanlar optik sinire zarar verebilir (Şekil 1). TON'da bilateral giderek artan ağrısız görme kaybı, diskromatopsi, görme alanında santral veya çekosantral skotomlar görülür. Optik sinirler erken dönemde normal veya hafif hiperemik görünür. Toksik maddeye maruziyet devam ederse; sonunda yaygın bir solukluk ve total optik atrofi ortaya çıkar. Bazı vitaminlerin (Thiamin, riboflavin, niasin, piridoksin, kobalamin, folik asit) ve proteinlerin eksikliğinde TON tablosunun gelişimi kolaylaşabilir.



Şekil 1: Tiner intoksikasyonu olgusunda akut dönemde bilateral hiperemik optik disk ve OKT de retina sinir lifinde hafif kalınlık artışı mevcut. Geç dönemde ise OKT de retina sinir lifi tabakasında ve ganglion hücre kompleksinde kayıplar gözlenmektedir.

Optik nöropatinin etiyolojisinin tam belirlenemediği hastalarda anamnezde görme yollarına toksik olduğu bilinen maddelerin sorgulanması gereklidir. Şüphelenilen ilaç kesildiğinde bulgulara düzelme oluyorsa tanı doğrulanmış olur. Toksik maddeye maruz kaldıktan sonra gelişen görme kaybının varlığı akla TON'u getirmeli ve hasta kullandığı ilaçlar, ve toksik maddeler açısından sorgulanmalıdır.

Metanol

Metanol, odunun damıtılmasıyla elde edilen bir alkol türü olup renksiz ve oldukça zehirli bir organik çözücüdür. Endüstride çözücü ve temizleyici olarak yaygın bir şekilde kullanılmasına rağmen yasadışı olarak üretilen alkollü içki yapımında kullanılır. Metanol zehirlenmesi yaşamı tehdit eden klinik bir durum olup gelişmekte olan ülkelerde hala

önemli bir halk sağlığı sorunudur. Metanol zehirlenmesi genellikle metanolün ağız yoluyla alınmasından kaynaklanır. Metanol zehirlenmesi bununla birlikte, metanolün kazara veya intihar amaçlı yutulmasından sonra da ortaya çıkabilir.²⁴ Metanol zehirlenmesi deri veya solunum yoluyla da meydana gelebilir. Toksik etken metanolün kendisinden ziyade metabolitleri sorumludur. Metanol gastrointestinal sistemden, solunum yollarından ve deriden hızla emilir.

Metanolün serum seviyesi, ağız yoluyla alındıktan 30-90 dakika sonra maksimuma ulaşır. Karaciğerde daha toksik olan metabolitlere metabolize olur. Metanol, alkol dehidrojenaz tarafından formaldehite dönüştürülür.²⁵ Formaldehit çok kısa yarılanma ömrüne sahip bir ara üründür ve sonrasında daha stabil ve toksik olan formik asit oluşur. Formik asit idrarla atılır ve bir kısmı da 10-formiltetrahidrofolat sentetaz tarafından karbondioksit ve suya dönüştürülür.²⁶ Metanol vücuttan etanole göre daha yavaş atılır, bu da birikmesini ve toksik etkilerin oluşmasını kolaylaştırır.

Metanol zehirlenmesi merkezi sinir sisteminde depresyon, görme bozuklukları ve sistemik metabolik asidoz gibi çeşitli semptom ve bulgulara neden olabilir. Etkilenen kişi başlangıçta bilinç kaybı yaşayabilir ve bunu 12-24 saat süren bir latent dönem izleyebilir. Bu dönemde baş ağrısı, bulanık görme, görme keskinliğinde azalma, diskromatopsi, fotofobi, vertigo, konfüzyon, bulantı, karın ağrısı ve kusma gibi semptomlar gelişebilir.²⁷

Metanole bağlı optik nöropati, optik sinirin yanı sıra görme sisteminin diğer yapılarında (retina, kiazma, optik traktus) önemli ve geri dönüşü olmayan hasara neden olan çok ciddi bir durumdur (Şekil 2).²⁷ Metanole bağlı optik nöropatinin tedavisinde öncelikler metabolik asidozun düzeltilmesi, uygun antidotlarla (fomepizole, etanol) metanolün daha toksik metabolitlerine ayrışmasının önlenmesi ve oluşan metabolitlerin vücuttan atılımının kolaylaştırılmasıdır.²⁶ Son yıllarda eritropoetin ve steroid tedavisi de metanole bağlı optik nöropatinin tedavisinde kullanılmaktadır.²⁸



Şekil 2: Metil alkol zehirlenmesinde geç dönemde bilateral optik atrofi gözlenmektedir. Görme keskinliği bilateral el hareketi olan olgunun retina sinir lifi tabası, erken dönemde normal iken geç dönemde ağır kayıba bağlı incelme mevcut.

Etilen Glikol

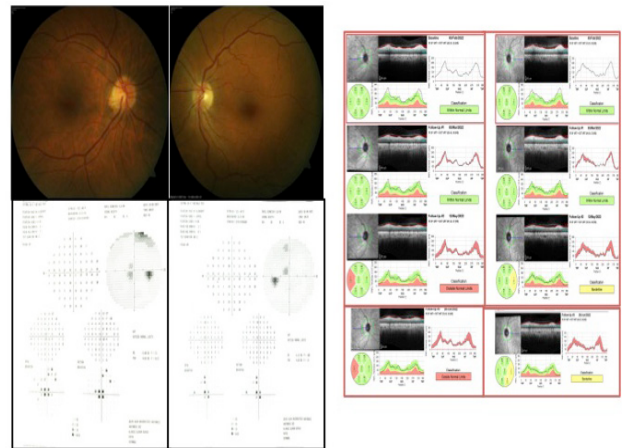
Etilen glikol (EG) polyester elyaf ve film üretiminde, antifriz ve vitrifikasyon formülasyonlarında ve endüstride çok sayıda uygulamada kullanılan önemli bir kimyasaldır.

Etilen glikol, yutulduktan sonra ağızda hafif bir sıcaklık hissi bırakan acı-tatlı tada sahip bir dihidrik alkoldür. Kokusuz ve renksiz olup suda çözünür ve antifriz özelliğine sahiptir. EG'nin yutulması nadirdir, ancak ciddi zehirlenmelere neden olabilir. Gastrointestinal kanaldan kolayca emilerek maksimum kan konsantrasyonuna 1-4 saat içinde ulaşılır ve yarı ömrü 3-8 saattir. Deri veya akciğer yoluyla emilim minimum düzeydedir. EG'nin tahmini öldürücü dozu yaklaşık 1,4 ml/kg'dır.²⁹ EG'nin etanole benzer sarhoş edici bir etkisi vardır. Kendi başına düşük toksisiteye sahiptir, ancak in vivo olarak karaciğer enzimi alkol dehidrogenaz tarafından dört organik aside parçalanır: glikokaldehit, glikolik asit, gliksilik asit ve oksalik asit. Bu metabolitler, oksidatif metabolizmayı baskılayarak merkezi sinir sisteminin depresyonuna, kardiyopulmoner ve böbrek yetmezliğine neden olan hücre toksinleridir. Oküler bulgular; diplopi, nystagmus, anizokori, azalan görme ekstremiteleri ve optik atrofidir.³⁰ Etilen glikol metabolizmasındaki hız sınırlayıcı adım, glikolik asidin gliksilik aside dönüşmesidir. Bu da kanda glikolik asit birikimine yol açar. Glikolik asit şiddetli asidoza neden olur ve dokularda kalsiyum oksalat olarak çöker. Tedavide methanol toksisitesinde toksik metabolitlerin oluşmasını engelleyen etanol ve fomepizole yanında ek olarak destek tedavi uygulanır.

Etambutol

Etambutol tuberküloz tedavisinde birinci basamak ilaç olarak kullanılır ve toksik optik nöropatinin en önemli etkenidir. Yaklaşık her yıl 100000 kişi Etambutol optik nöropatisinden etkilenmektedir.³¹ Bir metal şelatörü olarak Mikobakteri duvar sentezinde önemli olan arabinosil transferazı inhibe ederek bakterileri yok eder. Memeli mitokondrisinde, etambutol oksidatif fosforilasyonu ve mitokondriyal fonksiyonu demir içeren kompleks I'e, bakır içeren kompleks IV'e ve kofaktör olarak bakır içeren sitokrom C oksidaz'a müdahale ederek bozar. İn vitro çalışmalar ve hayvan modellerinde gösterildiği üzere retina ganglion hücrelerinde süperoksit seviyelerini yükseltir.³² Etambutol, tedavinin dozu ve süresi ile ilişkili olabilen oküler toksisiteye neden olabilir. Belirtiler böyle bir etkiyi gösteriyorsa, ilacın derhal kesilmesini gerektirir. Bununla birlikte, geri dönüşü olmayan körlük vakaları da bildirilmiştir.⁶ Olası optik nöropati riski nedeniyle, tedavi süresince görme keskinliği, renk görme ve görme alanı testleri periyodik olarak yapılmalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün tuberküloz için günlük önerdiği ethambutol dozu 15-20 mg/kg/gün dür ve bu dozlarda optik nöropati görülme oranı %1-3 tür. Toksik optik nöropatinin ortaya çıkması doza bağlıdır; 15mg/kg/gün doz için görülme oranı %1 den az iken, 25mg/kg/gün dozda %5-6, 35 mg/kg/gün doz üzerinde ise %18 dir. Çocuk yaş grubunda ise ethambutole bağlı optik nöropati görülme sıklığı (%0.05) erişkin yaş grubuna göre daha düşüktür.³³ Etambutol sıklıkla tuberküloz tedavisinin yanında başka mikobakteryum enfeksiyonlarında da farklı dozlarda kullanılmaktadır. Genellikle başka bir TON etkeni olan izoniazidle birlikte kullanımı hasta için riski artırmaktadır. Eğer etambutolün kesilmesine rağmen tablo artarak devam ediyorsa, izoniazidin de kesilmesi önerilir. Görme kaybı genelde ilaç kullanılmaya başlandıktan 7 ay sonra ortaya çıkar, ama 2 aydan önce de görülebilir. Diskromatopsi genellikle ilk semptomdur. Ağrısız, subakut ve simetrik görme kaybı gelişir Kontrast sensitivite kaybı eşlik eder. Santral ve çekosantral skotom mevcuttur ancak bitemporal ve peripheral defektler de görülebilir.^{34,23} VEP de p100 dalgasının amplitüd ve latansında anormallikler görülebilir.³⁵ Etambutol alan hastalar üzerinde yapılan iki büyük çalışmada multifokalERG de P1amplitüdünde azalma ve P1latansında gecikme tespit edilmiştir ve bu hastaların hiçbirinde görsel semptomlar henüz gelişmemiştir.^{36,37} Optik disk başlangıçta normal görünür. Zamanla optik atrofi gelişir (Şekil 3). Eğer optik atrofi başlangıçta mevcutsa vizyon açısından kötü bir prognoz işareti olarak kabul edilebilir. İlacın kesilmesinin dışında etkili bir tedavi yöntemi yoktur. Etambutol böbrekler yoluyla vücuttan atılır ve böbrek fonksiyonlarının bozuk olması optik nöropati için risk faktörü oluşturur.



Şekil 3: Etambutol toksisitesi olan olguda bilateral çekosantral görme alanı defektleri mevcut. Bilateral optik disk sınırlarında hafif siliklik ve kabarıklık. OKT de retina sinir lifi tabakasında erken dönemde hafif kalınlık artışı saptanırken, takiplerde kayıplara bağlı incelme izlenmektedir.

İzoniazid

İzoniazid antimikobakteriyal ajandır ve mikobakteryum tuberculosis enfeksiyonu tedavi ve profilaksisinde kullanılır. İzoniazid kullanımına bağlı sık görülen yan etkiler periferik nöropati ve hepatitdir, optik nöropati nadir olarak görülür. Malnütrisyon ve renal yetmezlik gibi ek patolojilerin varlığı optik nöropati insidansını arttırabilir. Oftalmolojik muayene de bilateral görme kaybı, diskromatopsi, görme alanında bitemporal hemianopsi veya çekosantral skotomlar, fundus muayenesinde hiperemik optik disk görülebilir, nadiren disk doğalda görünebilir. Tuberkuloz tedavisi sırasında etambutolün kesilmesine rağmen görme düzelmiyorsa izoniazidin optik nöropatiden sorumlu olabileceği akla getirilmelidir.³⁸

Amiodaron

Amiodaron atrial fibrilasyon, ventriküler fibrilasyon / taşikardi tedavisinde yaygın olarak kullanılan antiaritmik bir ilaçtır. Amiodaronun yüksek oranda yağda çözünürlüğü olması nedeniyle, yağ dokusu rezervuar görevi görür, tüm vücut boşluklarına dağılır. Yarı ömrü 20-100 gün arasında değişmektedir. En sık görülen oküler yan etki vorteks keratopatidir ve amiodaron kullanan hastaların %70-%100'ünde görülmektedir. Fotosensitivite, progresif seyir gösteren bilateral görme kaybı ve bilateral optik diskte ödem toksisiteye bağlı gelişir. İlacın kesilmesine rağmen görme kaybı ve diskteki ödem aylarca devam edebilir. Amiodaron ile tedavi edilen hastalar aynı zamanda kardiyovasküler risk faktörlerine sahip olduklarından dolayı gelişen optik nöropatinin amiodorona bağlı toksik etkiden mi yoksa non arteritik iskemik optik nöropati (NAION) kaynaklı olduğunu ayırt etmek gerekir. NAION da ani gelişen tek taraflı görme kaybı ve optik disk ödeminin olması, sıkışık disk varlığı belirgin iken; amiodaron optik nöropatisinde ise yavaş ve ilerleyici bilateral görme kaybının olması, optik disk ödeminin aylarca sürmesi ayırt etmeyi sağlayabilir.^{39,40}

Amiodaron tedavisine başlanacak olan hastaların öncesinde ayrıntılı oftalmolojik muayeneden geçmeleri ve belli aralıklarla kontrol olmaları gereklidir.

Linezolid

Oksazolidinon sınıfının üyesi bir anti-mikrobiyal ajandır. Metisiline dirençli stafilokok, vankomisine dirençli enterokok ve ilaca dirençli tüberküloz olgularında tercih edilir. Bakteriyal protein sentezini inhibe eder. Myelosupresyon, periferik ve optik nöropati, laktik asidoz ve serotonin sendromu gibi yan etkilere yol açabilmektedir. Önerilen tedavi süresi 28 gün olup, daha uzun süreli linezolid kullanımı sonrası optik nöropati olguları bildirilmiştir.^{41,42}

Siprofloksasin

Florokinolon grubu bir antibiyotik olup kronik enfeksiyon nedeniyle uzun süreli kullanımı sonrası toksik optik nöropati olgusu bildirilmiştir. İlacın kesilmesinden sonra klinik tablo düzelmesine rağmen optik diskte sektörel optik atrofi gelişmiştir. Uzun süreli ve yüksek doz siprofloksasin kullanımında 6 ayda bir görme keskinliği kontrolü, renk görme ve görme alanı testi önerilmektedir.⁴³

Kloramfenikol

Bakteriyel protein sentezini inhibe eden bir antibiyotiktir. Günümüzde toksik etkileri nedeniyle çok tercih edilmemekle birlikte geçmişte kistik fibrozlu çocukların tedavisinde uzun süreli kullanılmıştır. Doza bağlı optik nöropati ve periferik nöropati bildirilmiştir. İlacın kesilmesi ve B vitamin kompleksi desteği görsel fonksiyonların düzelmesini sağlar.^{44,45}

Takrolimus

Takrolimusa bağlı optik nöropati nadir görülür ve hafif görme kaybı ve tam körlük de dahil olmak üzere ciddi görme kayıpları da görülebilir. Olguların çoğunda bilateral optik nöropati gelişmiş olup; bunların bir kısmında başlangıçta tek taraflı semptom ve bulgular görülürken tutulum günler veya haftalar içinde bilateral olmuştur. Optik disk görünümü değişkendir ve normalden optik disk ödeme (peripapiller hemoraji olsun ya da olmasın) ve optik disk solukluğuna kadar değişebilir. Bu olgular nonarteritik iskemik anterior optik nöropatideki optik disk görünümü ile karışabilir. Optik nöropatinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Venetti ve arkadaşlarının bildirdiği bir olguda optik sinirde myelin kaybı görülmüş ve bunun da muhtemel oligodendroglial hücrelerde hasara bağlı olduğu belirtilmiştir.⁴⁶

Ayırıcı Tanı

Toksik ve Nutrisyonel Optik Nöropati olgularında nutrisyonel durumu değerlendirmek için serum vitamin seviyeleri (vit B12, folik asid, metil malonik asid, homosistein, eritrosit pirüvat düzeyi) ve ağır metal intoksikasyonuna yönelik de 24 saatlik idrar analizi yapılmalıdır. Toksik ve nutrisyonel optik nöropatilerde ağrı olmaz ağrının olması başka olasılıkları düşündürmelidir.

Ailede optik sinir hastalık öyküsü, optik disk etrafında telanjiektatik damarlar ve her iki gözünde tutulması akla LHON'sini getirmelidir. Bu olgularda genetik testlere başvurulabilir. Geç çocuklukta başlayan aile öyküsü olan olgularda ise DOA akla gelmelidir. Optik nöritde bilateral santral ve çekosantral skotomlara neden olabilir, ancak semptom ve bulguların bir süre sonra kaybolması, kraniyal görüntüleme beyaz maddede lezyonlar, multipl skleroz

öyküsü, optik nörit lehinedir. Parestezi, ataksi, işitme kaybı, multifaktöryel, mikst nutrisyonel optik nöropatileri akla getirir. Kon distrofileri de, progresif santral görme kaybı ve diskromatopsi ile seyreder, ama elektrofizyoloji testleri ile kon disfonksiyonu ve de optik sinir fonksiyonunun korunması ile optik nöropatiden ayırt edilebilir. Bilateral tutulum gösteren enfeksiyöz ya da demyelinizan optik nöropatilerde görüntüleme yöntemleri, ayrıntılı laboratuvar testleri ve beyin omurilik sıvı incelemesi ayırıcı tanıda yardımcı olur.

Tedavi

NON'nin tedavisi, eksik olan vitamin ve minerallerin takviye edilmesidir. Bu nedenle, hangi besin maddelerinin eksik olduğunu tespit etmek esastır, ama çoğunlukla birden fazla mikro besin eksikliği söz konusudur. Uygun besin desteğine ve toksinlerin uzaklaştırılmasına rağmen tedaviye yanıt vermeyen hastalarda LHON akla getirilmelidir. Çünkü LHON ve toksik ya da nutrisyonel optik nöropatilerin klinik bulguları benzerdir. Bu durumda LHON için en sık rastlanan 3 mitokondriyal nokta mutasyonu için genetik testlerin uygulanması önerilir.

Beslenme yetersizliği durumunda güvenli sınırlarda alınan toksinler tehlike yaratabilir. Bu nedenle optik nöropati varlığında hastaların alkol ve sigara tüketimini sonlandırması önerilir. Toksik optik nöropati şüphesinde toksik ajanın ortamdaki uzaklaştırılması, ilaç alımına son verilmesi ve gerekli besin takviyelerinin yapılması önerilmektedir.

Sonuç

Toksik ve nutrisyonel optik nöropatiler klinikler arası multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Nutrisyonel optik nöropatiler görme kaybının nadir bir nedeni olarak kabul edilmesine rağmen bariatrik cerrahi ve katı vejetaryen veya vegan diyetlerin yaygınlaşması nedeniyle sıklığı giderek artmaktadır. Yeni ilaçların kullanıma girmesi ve uzun süreli ilaç kullanımında kümülatif toksik yükün artması nedeniyle hastalar olası TON konusunda uyarılmalıdırlar. Bu olgularda erken tanı ve tedavi; bilateral, ilerleyici ve simetrik olan görme kaybının prognozunu değiştirebilir.

Kaynaklar

1. Sadun AA. Mitochondrial optic neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2002;72:423-425.
2. Sadun AA. Metabolic optic neuropathies. *Seminars Ophthalmol.* 2002;(17):129-32.
3. Wang MY, Sadun AA. Drug-related mitochondrial optic neuropathies. *J Neuro-Ophthalmol.* 2013;(33):172-178.

4. Wallace DC, Singh G, Lott MT, et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science.* 1988;242(4884):1427-1430.
5. Oliveira C. Toxic-metabolic and hereditary optic neuropathies. *Neuro-ophthalmology.* 2019;(25):1265-1288.
6. Carelli V, Ross-Cisneros F, Sadun AA. Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. *Prog Retinal Eye Res.* 2004;(23):53-89.
7. 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.
8. Grzybowski, Andrzej, Iwona Obuchowska, and Carl Arndt. "OCT in toxic and nutritional optic neuropathies." *OCT and Imaging in Central Nervous System Diseases: The Eye as a Window to the Brain* 2020:375-400.
9. Roda M, di Geronimo N, Pellegrini M, Schiavi C. Nutritional optic neuropathies: state of the art and emerging evidences. *Nutrients.* 2020;12(9):2653.
10. Parrott J, Frank L, Rabena R. et al. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated health nutritional guidelines for the surgical weight loss patient 2016 update: micronutrients. *Surg Obesity Relat Dis.* 2017;(13):727-741.
11. Rizzo G, Laganà AS, Rapisarda AMC, et al. Vitamin B12 among vegetarians: status, assessment and supplementation. *Nutrients.* 2016;(8):767.
12. Moss HE. Bariatric surgery and the neuro-ophthalmologist. *J Neuro-Ophthalmol.* 2016;36(1):78-84.
13. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 deficiency: recognition and management. *Am Fam Physician.* 2017;(96): 384-389.
14. Pineles SL, Avery RA, Liu GT. Vitamin B12 optic neuropathy in autism. *Pediatrics.* 2010;126(4):967-970.
15. Briani C, Dalla Torre C, Citton V, et al. cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients.* 2013;5:4521-4539.
16. Ebara S. Nutritional role of folate. *Congenit Anom.* 2017;(57):138-141.
17. Blom, H.J.; Smulders, Y. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects. *J Inherit Metab Dis.* 2011;(34):75-81.
18. De Silva P, Jayamanne G, Bolton R. Folic acid deficiency optic neuropathy: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2008;(2):2-4.
19. Gratton, S.M., Lam B.L. Visual loss and optic nerve head swelling in thiamine deficiency without prolonged dietary deficiency. *Clin. Ophthalmol.* 2014;(8):1021-1024.
20. Yarandi SS, Griffith DP, Sharma R, Mohan A, Zhao VM, Ziegler TR. Optic neuropathy, myelopathy, anemia, and neutropenia caused by acquired copper deficiency after gastric bypass surgery. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(10):862-865.
21. Naismith RT, Shepherd JB, Weihl CC, Tutlam NT, Cross, AH. Acute and bilateral blindness due to optic neuropathy associated with copper deficiency. *Arch Neurol.* 2009;(66): 1025-1027.
22. Sadun AA, Martone JF, Muci-Mendoza R, et al. Epidemic optic neuropathy in Cuba: eye findings. *Arch Ophthalmol.* 1994;112:691-699.
23. Grzybowski, A.; Zülsdorff, M.; Wilhelm, H.; Tonagel, F. Toxic optic neuropathies: an updated review. *Acta Ophthalmol.* 2015;(93):402-410.
24. IPCS, Health and Safety Guide No. 105. Methanol; World Health Organization: Geneva, 1997;105.
25. Eells, J. T., McMartin, K. E., Black, K., Virayotha, V., Tisdell, R. H., and Tephly, T. R. Formaldehyde poisoning: rapid metabolism to formic acid. *J Am Med Assoc.* 1981;(246):1237-1238.

26. The American Academy of Clinical Toxicology Ad Hoc Committee on the Treatment Guidelines for Methanol Poisoning: Donald G. Barceloux, G. Randall Bond, Edward P. Krenzelok, Hannah Cooper J. Allister Vale (2002) American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Methanol Poisoning, *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;(40):415-446.
27. Liberski, S.; Kaluzny, B.J.; Koci ęcki, J. Methanol-induced optic neuropathy: a still-present problem. *Arch Toxicol.* 2022;(96):431-451.
28. Pakravan, M.; Esfandiari, H.; Sanjari, N.; Ghahari, E. Erythropoietin as an adjunctive treatment for methanol-induced toxic optic neuropathy. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2016;(42): 633-639.
29. McQuade DJ, Dargan PI, Wood DM. Challenges in the diagnosis of ethylene glycol poisoning. *Ann Clin Biochem.* 2014;(51):167-178.
30. Porter, W.H. Ethylene glycol poisoning: Quintessential clinical toxicology; analytical conundrum. *Clin Chim Acta.* 2012;(413): 365-377.
31. Sadun AA, Wang MY. Ethambutol optic neuropathy: How we can prevent 100,000 new cases of blindness each year. *J Neuro-Ophthalmol.* 2008;28(4):265-268.
32. 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(2):83-87.
33. Donald PR, Maher D, Maritz JS, Qazi S. Ethambutol dosage for the treatment of children: literature review and recommendations. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10:1318-1330.
34. Lee E J, Kim SJ, Choung HK, Kim JH, Yu YS. Incidence and clinical features of ethambutol-induced optic neuropathy in Korea. *J Neuro-Ophthalmol.* 2008;28(4):269-277.
35. Kim KL, Park SP. Visual function test for early detection of ethambutol-induced ocular toxicity at the subclinical level. *Cutaneous Ocular Toxicol.* 2016;(35):228-232.
36. Lai TY, Ngai JW, Lai RY, Lam DS. Multifocal electroretinography changes in patients on ethambutol therapy. *Eye.* 2009;23(8):1707-1713.
37. Kandel H, Adhikari P, Shrestha GS, et al. Visual function in patients on ethambutol therapy for tuberculosis. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012;28:174-178.
38. Kulkarni HS, Keskar VS, Bavdekar SB, Gabhale Y. Bilateral optic neuritis due to isoniazid (INH). *Indian Pediatrics.* 2010;(47): 533-535.
39. Wang AG, Cheng HC. Amiodarone-associated optic neuropathy: clinical review. *Neuro-Ophthalmol.* 2017;41(2): 55-58.
40. Passman RS, Bennett CL, Purpura JM, et al. Amiodarone-associated optic neuropathy: a critical review. *Am J Med.* 2012;125(5):447-453.
41. Kulkarni K, Del Priore LV. Linezolid-induced toxic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(12):1664-1665.
42. Javaheri M, Khurana RN, O'Hearn TM, Lai MM, Sadun AA. Linezolid-induced optic neuropathy: a mitochondrial disorder?. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(1):111-115.
43. Samarakoon N, Harrisberg B, Ell J. Ciprofloxacin-induced toxic optic neuropathy. *Clin Exp Ophthalmol.* 2007;(35):102-104.
44. Hill CG. Blood dyscrasias associated with chloramphenicol. *Can Med Assoc J.* 1972;106(2): 147-150.
45. Godel V, Nemet P, Lazar M. Chloramphenicol optic neuropathy. *Arch Ophthalmol.* 1980;98(8):1417-1421.
46. Venneti S, Moss HE, Levin MH, et al. Asymmetric bilateral demyelinating optic neuropathy from tacrolimus toxicity. *J Neurol Sci.* 2011;(301):112-115.



Dr. Öğr. Üyesi Hümeysra Yıldırım

Erzincan doğumludur. Tıp eğitimini İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İngilizce bölümünde tamamladı. Göz Hastalıkları uzmanlık eğitimini Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tamamladı. 2001-2019 yılları arasında sırasıyla Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Van 100. Yıl Ü. Tıp Fakültesi Göz Kliniği ve Balıkesir Devlet Hastanesinde çalıştı. Halen Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Kliniği'nde Dr. Öğr. Üyesi olarak görev yapmaktadır.