

Vigabatrin Kullanımına Bağlı Gelişen Optik Atrofi: OKT ile Değerlendirme

Optic Atrophy Secondary to Vigabatrin; Evaluation by OCT

Senem SALAR¹, Levent Tahsin ÖZDÖKER¹, Aylin ARDAGİL AKÇAKAYA², Sevil ARI YAYLALI², Hasan Hasbi ERBİL³

Olgu Sunumu

Case Report

ÖZ

Gaba amino bütirik asit (GABA) transaminaz enzim inhibitörü antiepileptik ajan Vigabatrin, tünel vizyona kadar ilerleyebilen ciddi görme alanı daralmasına, retina sinir lifi tabakasında (RSLT) harabiyete ve optik nöropatiye neden olabilir. Bu çalışmada Vigabatrin kullanımına bağlı görme alanı daralmaları, Optik Koherens Tomografi (OKT) ile tespit edilmiş RSLT kaybı ve optik nöropatileri olan iki olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Vigabatrin, optik nöropati, RSLT kaybı.

ABSTRACT

Vigabatrin, a GABA (gama amino butyric acid) transaminase enzyme inhibitor, used as an antiepileptic agent, may result in visual field loss that may lead to tunnel vision at the end. It may also cause optic neuropathy and damage to the retina nerve fiber layer (RNFL). In this paper we report two cases with optic neuropathy secondary to Vigabatrin use and associated visual field defects and also Optic Coherence Tomography detected RNFL loss.

Key Words: Vigabatrin, optic neuropathy, RNFL loss.

Ret-Vit 2008;17:213-216

GİRİŞ

GABA transaminaz enzim inhibitörü olan Vigabatrin, epilepsi tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Özellikle infantil spazmlar ve parsiyel epilepsilerdeki etkinliği kullanımını yaygınlaştırmıştır. Fakat neden olduğu tünel vizyona kadar dahi ilerleyebilen genellikle bilateral semptomatik veya asemptomatik, ne yazık ki geri dönüşümsüz görme alanı daralması kullanımını sınırlamıştır.² Vigabatrin'in göz üzerindeki bu ana yan etkisinin prevalansının %14 ile %92 arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir.¹ Bu görme alanı kayıplarının günlük veya kümülatif doza veya tedavinin süresine bağımlı olup olmadığı konusunda ve ortaya çıkış süreleri hakkında hayli değişkenlik gösteren sonuçlara ulaşılmıştır.

Vigabatrin ilişkili görme alanı kaybı tamamen normal optik sinir başı ve retina varlığında görülebileceği gibi^{1,3} silik retinal anormalliklerin eşlik edebileceği optik sinir başı solukluğu⁴⁻⁷ ile birliktelik gösterebilir. Bu silik retinal anormallikler; yüzey kırışıklık retinopatisi^{7,8}, periferik retinal arteriyel atenüasyon^{5,8}, maküladan anormal pigmentasyon⁸, periferik pigmenter değişiklikler^{5,9}, periferik^{6,7} ve peripapiller¹⁰ retina sinir lifi (RSL) incelenmesi olarak sıralanabilir.

Bu çalışmada Vigabatrin kullanımına bağlı gelişen optik atrofi, görme alanı daralmaları ve optik koherens tomografi (OCT: Stratus OCT; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) tetkiki ile tespit edilen RSL anormallikleri olan iki olgu sunulmuştur.

Geliş Tarihi : 30/06/2008

Kabul Tarihi : 08/09/2008

Received : June 30, 2008

Accepted : September 08, 2008

- 1- S. B. Göztepe Eğitim Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Asist. Dr.
- 2- S. B. Göztepe Eğitim Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Uzm. Dr.
- 3- S. B. Göztepe Eğitim Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Prof. Dr.

- 1- M.D., Göztepe Education and Research Hospital, Department of Ophthalmology İstanbul/TURKEY
SALAR S., senemsalar@gmail.com
ÖZDÖKER L.T., levent-tahsin@yahoo.com
- 2- M.D., Göztepe Education and Research Hospital, Department of Ophthalmology İstanbul/TURKEY
AKÇAKAYA A.A., aardagil@gmail.com
YAYLALI S.A., sevilaylali@gmail.com
- 3- M.D. Professor, Göztepe Education and Research Hospital, Department of Ophthalmology İstanbul/TURKEY
ERBİL H., h.erbil@hotmail.com

Correspondence: M.D., Senem SALAR
Sağlık Sokak No: 22/8 İdealtepe, İstanbul/TURKEY

OLGU SUNUMU

Olgu 1

Sekiz senedir 2 gram /gün Vigabatrin ve 1200 mg/gün Karbamazepin kullanan 44 yaşında erkek hasta Mart 2006'da hastanemiz nöroloji kliniği tarafından kliniğimize refere edildi. En iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri sağ gözde 0.7, sol gözde 0.9 idi. Göz içi basıncı (GİB) Goldmann aplanasyon tonometresi ile sağda 14 mmHg, solda ise 15 mmHg olarak ölçüldü. Biyomikroskopik muayenesinde sağ gözde kornea alt kadranında tespit edilen keratit presipitatlar dışında özellik yoktu. Dilate fundus muayenesinde her iki göz optik sinir başlarında solukluk tespit edildi. Yapılan bilateral görme alanı testinde (HFA; Humphrey field analyzer 745; Carl Zeiss Meditec, 30-2 santral eşik testi) bilateral konsantrik daralma tespit edildi.

Hastanın OKT tetkikinde sağ göz ortalama RSL kalınlığı 59 mikron (nazal kadran 42 mikron, temporal kadran 72 mikron, süperior kadran 49 mikron, inferior kadran 72 mikron), sol göz ortalama RSL kalınlığı 55 mikron (nazal kadran 35 mikron, temporal kadran 73 mikron, süperior kadran 43 mikron, inferior kadran 72 mikron) olarak ölçüldü. Her iki gözde temporal kadran dışındaki tüm kadranlarda RSL tabakası kalınlıklarının normal değerlerin altında olduğu görüldü.

Olgu 2:

Yedi senedir Vigabatrin 1g/gün ve Karbamazepin 800 mg/gün kullanan 43 yaşında bayan hasta Nisan 2006'da hastanemiz Nöroloji kliniği tarafından kliniğimize refere edildi. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği sağ ve sol gözlerde 1.0 dı. GİB Goldmann aplanasyon tonometresi ile sağda 15 mmHg, solda 17 mmHg olarak ölçüldü. Biyomikroskopik muayenesinde özellik tespit edil-

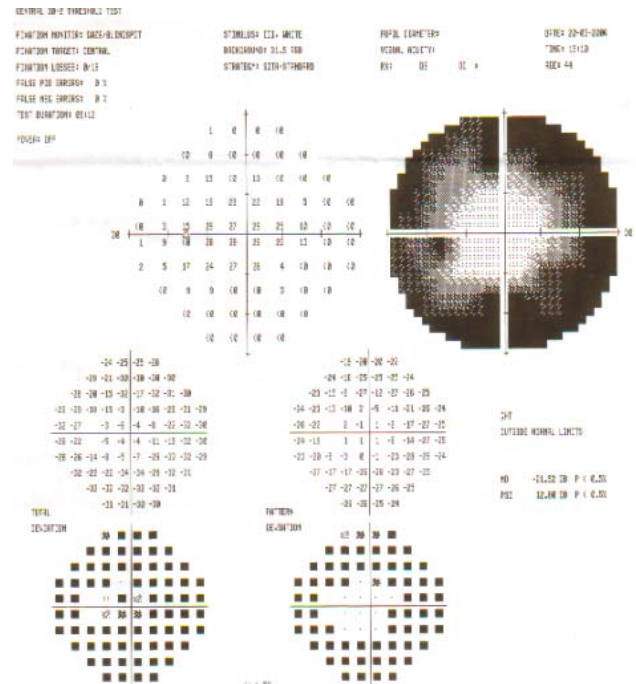
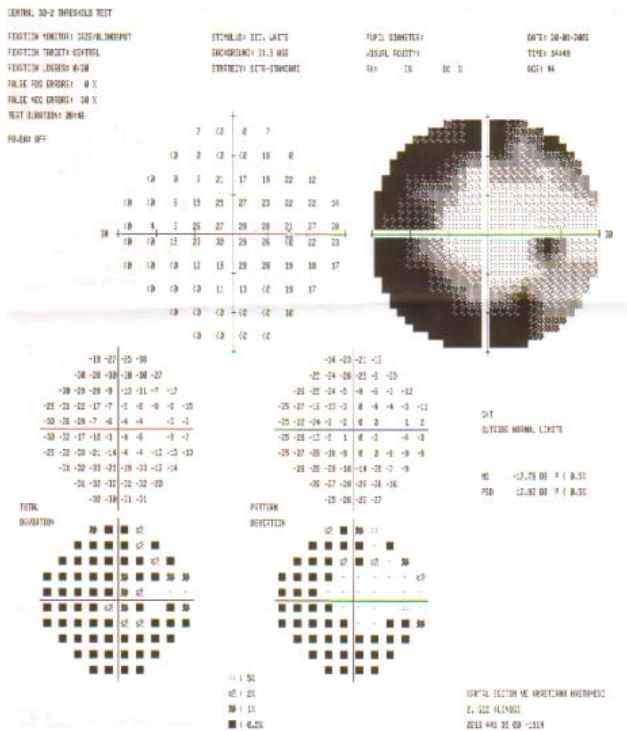
medi. Dilate fundus muayenesinde optik sinir başları bilateral soluk izlendi. Yapılan bilateral görme alanı testinde (HFA; Humphrey field analyzer 745; Carl Zeiss Meditec, 30-2 santral eşik testi) bilateral konsantrik daralma tespit edildi.

Hastanın optik koherens tomografi tetkikinde sağ göz ortalama RSL kalınlığı 65 mikron (nazal kadran 31 mikron, temporal kadran 67 mikron, süperior kadran 69 mikron, inferior kadran 90 mikron) sol göz ortalama RSL kalınlığı 76 mikron (nazal kadran 36 mikron, temporal kadran 63 mikron, süperior kadran 111 mikron, inferior kadran 88 mikron) olarak kaydedildi. Yine temporal kadran hariç tüm kadranlarda RSL kalınlığının normal değerlerin altında olduğu görüldü.

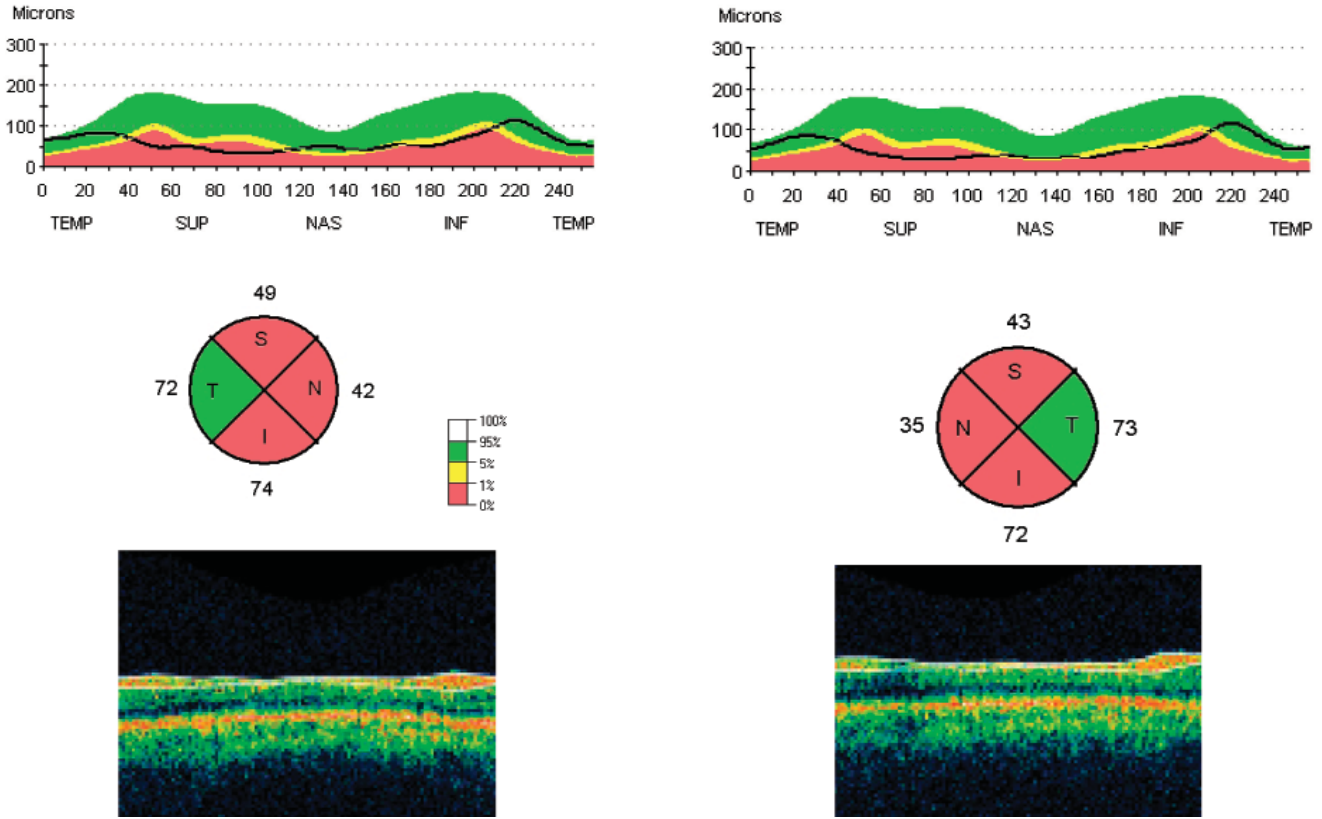
TARTIŞMA

Vigabatrin retina ve kortekste major inhibitör nörotansmitter olan GABA'nın inaktivasyonunda rol oynayan GABA transaminaz enzimini selektif ve geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek GABA seviyesi artışına sebep olan bir ajandır.¹⁵ Antiepileptik etkinliğinin bu şekilde olduğu düşünülmektedir.

Hayvan çalışmalarında, vigabatrinin oral alımdan sonra kan retina bariyerini geçerek retinada beyine göre 18.5 kat daha fazla biriktiği gösterilmiştir.^{11,12} Gabaerjik nöronlarda eksprese edilen yüksek afiniteli Gaba taşıyıcıları (GAT 1-4; Gaba transporter) yolu ile hücre içine alındığı düşünülmektedir.¹³ Retinadaki temel gabaerjik nöronlar amakrin ve horizontal hücrelerdir. Artmış GABA konsantrasyonunun bu hücrelere etkisi retina toksisitesinin sebebi olabilir. Vigabatrinin bu farmakolojik yolda rol oynayan proteinleri kodlayan genlerdeki kişiler arasındaki değişkenlikler, retinopatiye yol açan fonk-



Resim 1: Birinci olguya ait; **OD:** Görme alanında sağ gözde konsantrik daralma izleniyor. **OS:** Görme alanında sol gözde konsantrik daralma izleniyor.



Resim 2: Birinci olgunun OKT tekikinde sağ göz ortalama RSLT kalınlığı 58 mikron, sol göz ortalama RSLT kalınlığı 57 mikron olarak ölçüldü. Değerler yaşa ve cinsiyete göre normal dağılım grafiğinde belirlenen persentillere göre temporal kadranda %1 persentilin altında bulunmuştur.

siyonel değişikliklerin kişiden kişiye farklılık göstermesini açıklayabilir. Bazı hastaların vigabatrine daha yüksek derecede afinite gösteren Gaba taşıyıcılarına sahip olduğunu bildiği ve böylece retinalarında daha fazla miktarda ilaç biriktiği ileri sürülmüştür.¹⁶

Vigabatrin, bizim olgularımızda da tespit ettiğimiz üzere diğer optik nöropatilerin tersine daha sıklıkla nazal optik atrofiye neden olur.⁷ Karakteristik nazal veya invers optik atrofiye eşlik eden periferik retina atrofişi vigabatrin toksisitesini tanımlar. Vakalarımızda uzun süreli Karbamazepin kullanımı öyküsü de olmasına rağmen, hastalardaki bulgular tipik olarak vigabatrin toksisitesini gösteriyordu. Yapılan sınırlı sayıda vaka çalışmasında optik koherens tomografi ile ölçülen RSL kalınlıkları sırasıyla nazal ve superior sonra inferior kadrantlarda incelenmiş, temporal kadranda normal olarak tespit edilmiştir.¹⁷ Bu tarzda bir doku kaybı retinanın santral veya maküler kısmının korunduğu, invers veya nazal optik atrofi tanımı ile uyumluluk göstermektedir. Sunulan olgularımızda da RSL tabakası kayıpları temporal kadranda belirgindi. Normal RSL kalınlığı değerleri 328 sağlıklı birey ile yapılan bir çalışma esas alınarak belirlendi.¹⁹

Yine kısıtlı sayıda vaka ile yapılan çalışmalarda görme alanı kayıpları ile optik koherens tomografi ile tespit edilen retina sinir tabakası atrofişi arasında uyumluluk gösterilmiştir:¹⁷ Scanning lazer oftalmoskop (SLO) ile OKT arasındaki karşılaştırmalı bir çalışmada da retinal sinir lifi kaybını tespit etmede OKT nin çok daha hassas bir yöntem olduğu açıklanmıştır.¹⁸

Vigabatrin ile ilgili bir başka çarpıcı nokta klorokin, etambutol gibi bir çok toksik ajan için uyguladığımız 10-2 'lik görme alanı protokolünün vigabatrin için geçerli olmamasıdır. Daneshvear ve ark. Vigabatrin kullanan her hasta için yapılan görme alanı testinin, vigabatrine bağlı görme alanı daralmasının daha sıklıkla asemptomatik olması sebebi ile periferik 60 dereceyi kapsamaması gerektiğini önermişlerdir.⁴ Öte yandan görme alanı testinin subjektif yapısı, hasta kooperasyonuna dayanması, pediatrik hasta grubundaki uygulama güçlüğü ve OKT'nin RSL kaybını daha objektif ve erken tespit etmesi, OKT nin vigabatrin toksisitesinde erken teşhis modalitesi olarak kullanım bulabileceği fikrini doğrulamıştır. Bu konuda karara varılabilmesi için geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gerek nörologlar ve oftalmologlar arasındaki iletişim eksikliği gerekse hastaların görme alanları iyice daralana kadar gözlerindeki değişiklikleri farketmemeleri bu tarz dramatik tablolar ile karşılaşmamıza neden olmaktadır. Bu nedenle vigabatrin kullanan hastaların 3 ila 6 ay aralarla sistemik göz muayenesinden geçmeleri gerekir. Vigabatrin kullanımı ile ilgili yayınlanan hasta takip ve tarama yönergelerinin klinisyenlerce daha titizlikle incelenmesi, nörologlar ile işbirliğinin güçlendirilmesi ve geniş serili çalışmalar ile erken tedavi yöntemlerinin keşfi ümit ediyoruz ki hastalarımızın 85'i aşkın ülke tarafından kullanılan bu ilacın göz üzerindeki zararlı etkilerinden korunmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Kalviainen R, Nousiainen I, Mantyjarvi M, et al.: Vigabatrin, a gamma-aminobutyric acid (GABA) antiepileptic drug, causes concentric visual field defects. *Neurology*. 1999;53:922-926.
2. Acaroğlu Gölge, Güven Alev, Köse Gülşen, ve ark.: Çocukluk çağı epilepsisinde Vigabatrin ve görme alanı. *MN Oftalmol*, 2004,11:243-247.
3. Newman WD, Tocher K, Acheson JF.: Vigabatrin associated visual field loss: a clinical audit to study prevalence, drug history and effects of drug withdrawal. *Eye*. 2002;16:567-571.
4. Daneshvar H, Racette L, Coupland SG, et al.: Symptomatic and asymptomatic visual loss in patients taking vigabatrin. *Ophthalmology*. 1999;106:1792-1798.
5. Wild JM, Martinez C, Reinshagen G, Harding GF.: Characteristics of a unique visual field defect attributed to vigabatrin. *Epilepsia*. 1999;40:1784-1794.
6. Frisen L, Malmgren K.: Characterization of vigabatrin-associated optic atrophy. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003;81:466-473.
7. Buncic JR, Westall CA, Panton CM, et al.: Characteristic retinal atrophy with secondary "inverse" optic atrophy identifies vigabatrin toxicity in children. *Ophthalmology*. 2004;111:1935-1942.
8. Krauss GL, Johnson MA, Miller NR.: Vigabatrin-associated retinal cone system dysfunction: electroretinogram and ophthalmologic findings. *Neurology*. 1998;50:614-618.
9. Lawden MC, Eke T, Degg C, et al.: Visual field defects associated with vigabatrin therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67:716-722.
10. Miller NR, Johnson MA, Paul SR, et al.: Visual dysfunction in patients receiving vigabatrin: clinical and electrophysiologic findings. *Neurology*. 1999 10;53:2082-2087.
11. Hilton EJ, Cubbidge RP, Hosking SL, et al.: Patients treated with vigabatrin exhibit central visual function loss. *Epilepsia*. 2002;43:1351-1359.
12. Nousiainen I, Kalviainen R, Mantyjarvi M.: Color vision in epilepsy patients treated with vigabatrin or carbamazepine monotherapy. *Ophthalmology*. 2000;107:884-888.
13. Ozkul Y, Gurler B, Uckardes A.: Visual functions in epilepsy patients on valproate monotherapy. *J Clin Neurosci*. 2002;9:247-250.
14. Fledelius HC.: Vigabatrin-associated visual field constriction in a longitudinal series. Reversibility suggested after drug withdrawal. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003;81:41-46.
15. Ben-Menachem E.: Vigabatrin. *Epilepsia*. 1995;36:95-104.
16. Kinirons P, Cavalleri GL, O'Rourke D, et al.: Vigabatrin retinopathy in an Irish cohort: lack of correlation with dose. *Epilepsia*. 2006;47:311-317.
17. Rebolleda G, García Pérez JL, Muñoz Negrete FJ, et al.: Vigabatrin toxicity in children. *Ophthalmology*. 2005;112:1322-1323.
18. Wild JM, Robson CR, Jones AL, et al.: Detecting vigabatrin toxicity by imaging of the retinal nerve fiber layer. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:917-924.
19. Budenz DL, Anderson DR, Varma R, et al.: Determinants of normal retinal nerve fiber layer thickness measured by Stratus OCT. *Ophthalmology*. 2007;114:1046-1052.