

DERLEME REVIEW

Diyabetik Optik Nöropatilerde Ayırıcı Tanılar: Diyabetik Papillopati, İskemik Optik Nöropati ve Optik Atrofi

Differential Diagnoses in Diabetic Optic Neuropathies: Diabetic Papillopathy, Ischemic Optic Neuropathy and Optic Atrophy

Ertuğrul Tan YASSA *, Berker BAKBAK **

* Uzman Doktor, Asya Göz Hastalıkları Merkezi, İstanbul

** Doçent Doktor, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

Geliş Tarihi/Received: 18.09.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 03.11.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ertuğrul Tan YASSA / Asya Göz Hastalıkları Merkezi, E-5 Yan Yol Üzeri Cihangir Mahallesi, Karacaoğlan Sokak, No:1 34310 Avcılar / İstanbul Tel./Phone: +90 212 593 9700 Faks/Fax: +90 212 593 3366

E-posta/E-mail: ertugrultanyassa@yahoo.com ORCID No: 0000-0002-7034-8040

ÖZ

Diyabetik retinopatinin yıkıcı etkileri iyi bilinmektedir. Diyabetes mellitus (DM), diyabetik retinopatiden daha nadir olarak optik sinir komplikasyonlarına yol açmaktadır. DM'nin yol açtığı damarsal değişiklikler non-arteritik iskemik optik nöropati ve diyabetik papillopati oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Optik atrofi, özgül bir bulgu değildir ve birçok optik nöropatinin kronik fazında ortaya çıkabilir. Bu derlemede, bahsi geçen optik sinir hastalıklarının klinik özellikleri, güncel tanı ve tedavi yaklaşımları, DM varlığı dikkate alınarak gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik papillopati, iskemik optik nöropati, optik atrofi.

ABSTRACT

The devastating blinding effects of diabetic retinopathy are well documented. Although individually less common, diabetes mellitus (DM) may cause optic nerve complications. The vascular effects of DM seem to contribute to non-arteritic ischemic optic neuropathy and diabetic papillopathy. The finding of optic atrophy is non-specific and might represent the chronic phase of any optic neuropathy. This review presents an overview of the current diagnostic and therapeutic approaches, as well as the clinical features, of these optic nerve diseases, with consideration given to the presence of DM.

Keywords: Diabetic papillopathy, ischemic optic neuropathy and optic atrophy

GİRİŞ

Dünya genelinde yaklaşık 240 milyon diyabetes mellitus (DM) hastası olduğu ve 2030 yılına kadar bu rakamın 340 milyonu bulabileceği tahmin ediliyor.^[1] DM'nin yol açtığı damarsal değişikliklerin, non-arteritik iskemik optik nöropati (NAİON) ve diyabetik papillopati (DP) oluşumuna etkisi olduğu bilinmektedir; ancak NAİON ve DP, farklı hastalıklar mı, yoksa aynı hastalık yelpazesinin içinde mi, henüz bilinmemektedir.

Optik atrofi, herhangi bir optik nöropati neticesinde gelişebilir, özgül bir bulgu değildir. Oküler birçok hastalık optik atrofiye yol açabilirken diyabetli bir hastada optik atrofi saptanırsa ek sistemik araştırmalara gerek duyulur. Bu derlemede; diyabetes mellitus zemininde gelişen NAİON, DP ve optik atrofi tartışıldı ve bu hastalıkların klinik özellikleri, güncel tanı ve tedavi yaklaşımları ele alındı.

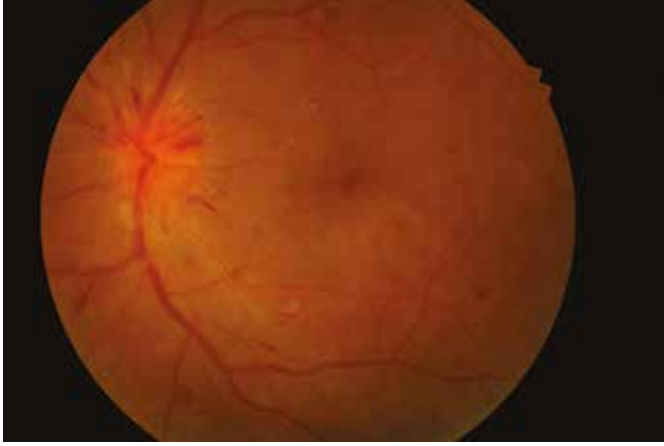
DİYABETİK PAPİLLOPATİ

Diyabetik papillopati, ilk olarak genç Tip 1 DM hastalarında görülen, belirti vermeden ya da hafif görme bozukluğu ile

birlikte seyreden tek veya iki taraflı optik disk ödemi (ODÖ) olarak tanımlanmıştır.^[2-6] Sonraki yıllarda, Tip 2 DM hastalarında da DP görüldüğü bildirilmiştir.^[7,8] DP teşhisi için genel kabul gören kriterler; DM varlığı, ODÖ, belirgin optik sinir işlev bozukluğunun olmaması, intrakraniyal basıncın normal olması ve optik sinirde inflamasyon, infiltrasyon veya enfeksiyon olmamasıdır.^[2,3,5,7]

DP hastalarında görme bozukluğu hafiftir ya da yoktur. Bu hastalarda gelip geçici görme kararmaları oluşabilir. Ağrı tipik olarak yoktur. Optik diskte nonspesifik hiperemik ödem veya belirgin vasküler dilatasyon izlenir.^[9] Optik disk yüzeyindeki vasküler genişleme, optik diskin neovaskülarizasyonu (NVD) ile karıştırılabilir (Resim 1). Bu vasküler yapıların radyal patern göstermesi ve optik disk yüzeyine sınırlı olması, NVD'den ayırt edilmelerine yardımcı olur. Fundus florescein anjiyografi (FFA), DP'de optik diske sınırlı iken NVD'de papilla dışına taşan hiperfloresans gösterir. DP hastalarının %60-80'inde diyabetik retinopati bulguları mevcuttur.^[10] Diğer gözde çoğunlukla optik disk çukurluğu/optik disk alanı oranı 0.2'nin altındadır ve optik disk küçüktür (kalabalık optik disk).^[7]

NVD'ye ek olarak, ODÖ yapan diğer nedenler de DP ayı-



Resim 1: Diyabetik Papillopati

ricı tanısında düşünülmelidir. Papilodem, yüksek intrakraniyal basınç semptomları ile ayırt edilebilirse de görüntüleme yöntemleri ve lomber ponksiyon bazı olgularda gerekebilir. Sistemik hipertansiyona bağlı ODÖ'de vasküler genişleme tipik değildir, çoğunlukla hipertansif retinopati bulguları mevcuttur ve hastalarda sistemik kan basıncı yüksektir. Diyabetik hastalarda ODÖ yapan diğer sebeplerden papillit ve NAİON; afferent pupil defekti ve görme alanı kayıpları ile kendini gösterir ve optik sinirde belirgin işlev bozukluğuna yol açar.

DP'nin patogenezi henüz net olarak bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar, glukoz metabolizmasındaki bozukluğa bağlı toksik etkilerin ve/veya vasküler bozukluğa bağlı mikrovasküler sızıntının ODÖ'ye neden olduğunu öne sürmektedir.^[3-6] DP'ye, hafif ve geçici optik sinir başı iskemisinin yol açtığını düşünen araştırmacılar da vardır.^[6,11] Bu nedenle DP ve NAİON'un aynı hastalık yelpazesinde yer aldığı ileri sürülebilir.

DM'nin süresi, DP gelişimi için risk faktörü olarak belirtilmiştir.^[3-5,7,8] Bayraktar ve ark.,¹⁶ DP hastasından oluşan serilerinde, hastalarının büyük çoğunluğunda 8 yıldan uzun süredir DM bulunduğunu tespit etmiştir.^[8] Regillo ve ark. tarafından kan glikozunun hızla düşürülmesinin DP için risk faktörü olduğu bildirilmiştir.^[7] Uzun dönem sıkı glisemik kontrolünün diyabetik retinopati prognozunu olumlu etkilediği bilinmektedir fakat DP'ye özgü böyle bir çalışma yoktur. Bayraktar ve ark.,¹⁶ hastanın 7'sinde DP gelişmeden evvel, yetersiz metabolik kontrol bulunduğunu ve bu durumun DP'ye neden olan etkenlerden biri olabileceğini bildirmiştir.^[8]

DP'nin proliferatif diyabetik retinopati (PDR) ile birlikte görülebileceği hatta DP'nin PDR öncüsü olabileceği ileri sürülmüştür.^[12] Optik sinir başı iskemisinin DP'ye yol açabileceği de hatırlandığında, DP hastalarının PDR açısından dikkatle takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

DP tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir yöntem yoktur. Pek çok göz hekimi hastalarını tedavi vermeden izlemekle yetinmektedir. El Haddad ve ark., DP'ye bağlı bilateral görme azalması olan hastalarına intravitreal triamsinolon asetonid uygulamış ve görme keskinliğinde belirgin artış olduğunu bildirmişlerdir.^[13] Mansour ve ark. ise 5 hastanın 6 gözüne perioküler betametazon uygulamış ve gözlemedikleri iyileşmeyi steroidin anti ödem ve anjiostatik etkilerine bağlamışlardır.^[14] Anti vasküler endotelial growth faktör (Anti-VEGF) inhibitörleri DP tedavisinde uygulanmıştır. Örnek ve ark., DP teşhis ettikleri hastalarında, intravitreal bevasizumab (İVB) tedavisi

uyguladıktan sonra görme keskinliğinin arttığını ve ODÖ'nün azaldığını bildirmişlerdir.^[15] Yıldırım ve ark. ve Kim ve ark. ise DP teşhis ettikleri hastalarında intravitreal ranibizumab (İVR) uygulamışlardır.^[16,17] Tedavinin ODÖ'yü azalttığı ve görme keskinliğini arttırdığını bildirmişlerdir.^[16,17] Sonuç olarak intravitreal steroid, perioküler steroid, İVB ve İVR tedavilerinin etkinliğinin kanıtlanması için kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Göz hekimi; öykü, görme düzeyi ve tutulumun tek gözde veya iki gözde olması gibi değerlendirmelerinin neticesinde bu tedavileri uygulamaya karar verebilir.

DP'de görme prognozu çoğunlukla eşlik eden diyabetik retinopatiye bağlıdır. Tedavide kan şekeri regülasyonu ile diyabetik retinopatinin kontrolü yeterlidir.^[18] Çoğu hastada ODÖ, 2-10 ay içerisinde geriler, silik tarzda optik atrofi ve minimal görme alanı kaybı ile remisyon sağlanır.

İSKEMİK OPTİK NÖROPATİ

İskemik optik nöropati; etiyolojik, patogenetik ve klinik olarak 5 farklı antiteyi içerir. Bunlar; non-arteritik anterior iskemik optik nöropati (NA-AİON), non-arteritik posterior iskemik optik nöropati (NA-PİON), arteritik anterior iskemik optik nöropati (A-AİON), arteritik posterior iskemik optik nöropati (A-PİON) ve cerrahi posterior iskemik optik nöropati (C-PİON). A-AİON ve A-PİON dev hücreli arterite bağlı gelişirken C-PİON, cerrahiye sekonder olarak gelişir. Bu yazıda, iskemik optik nöropati (İON) başlığı altında, NA-AİON ve NA-PİON tartışılacaktır.

NA-AİON, 50 ve üzeri yaşlarda daha sık olmakla birlikte genç hastalarda da görülür ve belirgin görme bozukluğuna neden olur.^[19-21] Bugüne kadar elde edilen bulgular, NA-AİON ve NA-PİON'nin multifaktöriyel hastalıklar olduğunu düşündürmektedir. NA-AİON ve NA-PİON'li hastalarda; DM, arteriyel hipertansiyon, noktürnal arteriyel hipotansiyon, iskemik kalp hastalığı, hiperlipidemi ve ateroskleroz, toplumun geri kalanından daha sık görülür.^[22-26] Karotis oklüzyonu ve protrombotik hastalıklar, kanıtlanmış risk faktörü değildir. Hiperkoagülasyon durumu, uyku apne sendromu ve fosfodiesteraz inhibitörleri (ör: sildenafil) kullanımı, NA-AİON ile ilişkili olduğu düşünülmektedir fakat henüz kanıtlanmamıştır. Optik disk çukurluğunun olmaması ya da küçük olması (riskli disk) ve optik disk druzeni, NA-AİON için oküler risk faktörleridir.^[27,28]

DM ve NAİON arasındaki ilişki tartışmalıdır. DM'nin NAİON oluşma riskini arttırdığını bildiren çalışmalar olduğu gibi DM ve NAİON arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.^[29-32] Chen ve ark. 12 vaka-kontrol çalışmasını içeren meta-analizlerinde DM'nin NAİON riskini arttırdığı sonucuna varmışlardır.^[33] Lee ve ark. DM ve NAİON arasındaki ilişkiyi inceleyen, 25,515 yeni teşhis almış DM hastası ve 25,515 kontrol hastasını içeren ve hastaların ortalama 7,6 yıl takip edildiği bir veri tabanı çalışması yapmışlardır.^[29] Bu çalışma sonucunda DM, NAİON gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir.

DM hastalarında görülen hiperglisemi; poliol yolu, ileri glisasyon son ürünleri, artmış oksidatif stres, protein kinaz C (PKC)-β yolunun ve anjiogenik faktörlerin aktivasyonu gibi çeşitli biokimyasal değişiklikler yapar.^[34,35] Bu biokimyasal değişiklikler, vasküler endotelium ve perisitlerde hücre hasara ve bunun sonucunda da vazostatik perfüzyon yetersizliğine yol

Tablo 1: Nonarteritik anterior iskemik optik nöropati ve optik nörit ayırıcı tanısı

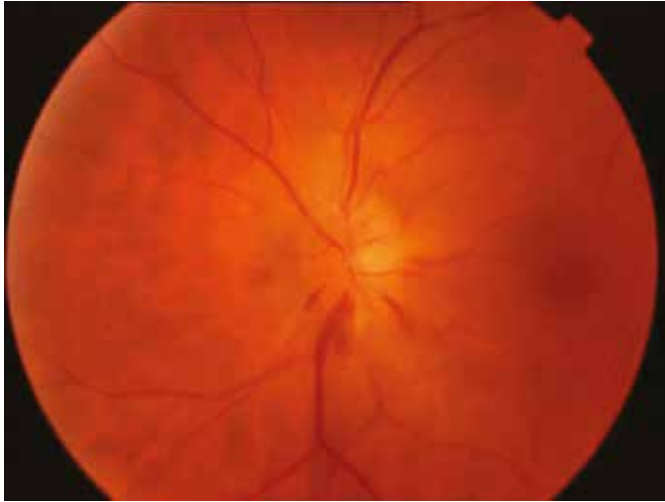
	NA-AİON	ON
YAŞ	50 ve üzeri	40 ve altı
AĞRI	Nadir	Göz hareketleri ile var
PUPİL	RAPD +	RAPD +
OPTİK DİSK BULGULARI	Ödem sıklığı %100, bazen soluk	Ödem sıklığı %33
GÖRME ALANI DEFEKTİ	Altitudinal, İnferonazal	Santral
RETİNAL KANAMA	Sık	Nadir
FLORESEİN ANJİOGRAFİK BULGULAR	Disk dolumunda gecikme var	Disk dolumunda gecikme yok
MR BULGULARI	Optik diskte gadolinyum artışı yok	Optik diskte gadolinyum artışı var

NA-AİON: Nonarteritik anterior iskemik optik nöropati

ON: Optik nörit

açabilir. Hiperglisemi, lökostazise yol açarak da kapiller oklüzyona neden olabilir.^[34,36] DM hastalarında görülen bu değişiklikler, optik siniri -NAİON gelişimi ile sonuçlanan- perfüzyon yetersizliğine açık hale getirebilmektedir.

NA-AİON; günler ya da saatler içerisinde gelişen, çoğunlukla sabah saatlerinde fark edilen ağrısız ve tek taraflı görme bozukluğu ile ortaya çıkar.^[37] Hastanın görme keskinliği değişmemiş olabilir ama özgün görme alanı defektleri (en sık altitudinal ve inferior nazal defektler) her hastada bulunur.^[38,39] Hastalık tek tarafta ise, rölatif afferent pupil defekti (RAPD) görülür. ODÖ, görme kaybı ile birlikte ya da öncesinde gelişir, 6-8 hafta içerisinde geriler ve optik atrofiyle neticelenir.^[40] Optik disk ödemi ile birlikte, sıklıkla optik disk üzerinde ya da çevresinde kıymıksı kanama görülür (Resim 2).



Resim 2: Nonarteritik anterior iskemik optik nöropati

FFA'da erken koroidal arteriyel fazda, peripapiller koroidal dolum gecikmesi görülür.^[41] NA-AİON'nin optik nörit (ON)'den ayırımı önemlidir (Tablo 1). Magnetik rözenans görüntüleme (MR), tanının konulamadığı durumlarda yardımcı olur. MR'de NA-AİON doğal görünüm verirken, optik nöritte gadolinyum kontrast artışı izlenir.

NA-PİON nadir bir hastalıktır. NA-PİON hastalarında, başlangıçta RAPD dışında muayene bulgusu yoktur. Disk solukluğu, 6-8 hafta içinde gelişir ve çoğunlukla disk temporalinde daha belirgindir.^[42] NA-PİON'yi düşündüren diğer bulgular ise; görme keskinliği kaybının eşlik ettiği ya da etmediği ani ge-

lişen görme bozukluğu, optik sinirle ilişkili görme alanı defektleri, hastalık tek taraflı ise RAPD, görme kaybını açıklayacak oküler, orbital ya da nörolojik bulguların yokluğu ve 6-8 hafta sonra gelişen disk solukluğudur.

DM hastalarında, NA-AİON'nin optik disk değişiklikleri özgündür. Başlangıç aşamasında, optik disk ödemi ile birlikte, disk çevresinde belirgin, dilate ve çoğunlukla telenjektatik damarlar ve diyabeti olmayanlara göre daha fazla retina içi kanama görülür.^[43,44] Bu görünüm diyabete bağlı NVD ile karıştırılabilir. ODÖ gerilediğinde, telenjektatik damarlar ve retina içi kanamalar kendiliğinden geriler.

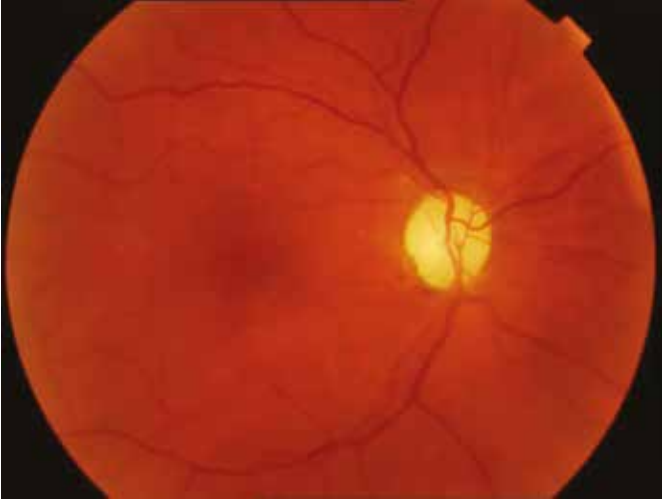
Diyabetli hastalarda, NA-AİON ile birlikte diyabetik retinopati (DR) görülme oranı farklı serilerde %30 ve %36 olarak belirtilmiştir.^[26,45] NA-AİON hastalarında, görmeyi tehdit eden diyabetik retinopati (GTDR) %11 oranında görülür.^[45] Epidemiyolojik çalışmalarda, DM teşhis edildikten 5 yıl sonra DR görülme oranı % 40 tespit edilmiştir.^[46] Diyabetin süresi, NA-AİON hastalarında DR ve GTDR oluşumu için önemli bir risk faktörüdür.^[45] NA-AİON'lu hastaların birçoğunda GTDR görülmemesi, retinal hipoperfüzyonun DR gelişimini azaltıcı etki yaptığı sonucunu düşündürmektedir.^[45]

Bazı yazarlar, görme kaybı olmaksızın NA-AİON belirti ve bulgularını taşıyan hastaları tanımlamak için insipient (yeni başlayan) NA-AİON deyimini kullanmaktadırlar. İnsipient NA-AİON hastalarının %25'i klasik NA-AİON'a ilerler. İnsipient NA-AİON hastalarında diyabet, klasik NA-AİON hastalarından daha sık görülür.^[21]

NA-AİON tedavi edilmese dahi, hastaların %31'inde snellen görme keskinliğinde en az 3 sıra artış olur.^[47] Altıncı ayda görme keskinliği, hastaların %35'inde 20/64'den iyi, %36'sında 20/200'den kötüdür.^[10] NA-AİON hastalarında DM mevcudiyeti, prognozu olumsuz etkilemez.^[26] Diğer gözde 5 yıl içerisinde NA-AİON oluşma ihtimali %15'dir; DM hastalarında diğer göz tutulma ihtimali daha fazladır.^[10,44] Aspirin kullanımı, diğer gözde NA-AİON gelişme ihtimalini azaltmamaktadır.^[48]

NA-AİON ve NA-PİON'un kabul görmüş tedavileri yoktur. İskemik optik nöropati dekompresyon çalışması, NA-AİON hastalarına uygulanan optik sinir dekompresyonunun faydasız olduğunu ortaya çıkarmıştır.^[49]

Jonas ve ark. NA-AİON teşhis etkileri 3 hastaya uyguladıkları intravitreal triamsinolon asetonid (İVTA) tedavisini faydasız bulmuşlardır.^[50] Kaderli ve ark. ise, İVTA tedavisi uyguladıkları 4 NA-AİON hastasında görme keskinliğinde artma saptarken görme alanı defektlerinde azalma olmadığını bildirmişlerdir.^[51]



Resim 3: Primer optik atrofi

Bennett ve ark., NA-AİON teşhis ettikten sonra İVB uyguladıkları hastasında görme keskinliğinin arttığını ve ODÖ'nün azaldığını bildirmişlerdir.^[52] Prospektif kontrollü başka bir çalışmada ise, NA-AİON tespit edilen 25 hastanın 17 gözüne İVB uygulanmış, 8 göz tedavi edilmeden takip edilmiştir.^[53] Çalışmanın sonucunda görme alanı ve görme keskinliği değerleri açısından iki grup arasında fark tespit edilmemiştir. İVB tedavisinin komplikasyonu olarak NA-AİON geliştiğini bildiren 2 olgu da bildirilmiştir.^[54,55]

NA-AİON'lu hastaların tedavisinde İVR de denenmiştir. Bajin ve ark., NA-AİON tespit ettikleri 4 hastanın 4 gözüne İVR uygulamış; 4 hastada da görme keskinliğinde artış tespit ederken sadece 1 hastada görme alanında hafif iyileşme tespit etmişlerdir.^[56] Battaaglia ve ark., diyabetik maküler ödem tedavisi için 4 defa İVR uyguladıkları hastalarında son tedaviden 1 ay sonra NA-AİON, santral retinal arter oklüzyonu ve santral retinal ven oklüzyonu komplikasyonlarının geliştiğini bildirmişlerdir.^[57]

Kinori ve ark. intravenöz megadoz steroid uyguladıkları hastalar ile tedavi almayan hastalar arasında, görme keskinliği ve görme alanı değerleri açısından fark olmadığını bildirmişlerdir.^[58] Hayreh ve ark. 700 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, görme keskinliği 20/70'den az olan hastalarda, iki hafta 80 mg ve sonrasında azalan dozlarda prednizon uygulamasının, -tedavi almayan hastalara göre- anlamlı olarak daha fazla görme keskinliği ve görme alanı iyileşmesi sağladığını bildirmişlerdir.^[59]

NA-AİON ve NA-PİON hastalarında tedavi yaklaşımının temelini mevcut sistemik hastalıkların tedavisi oluşturmaktadır.^[21] Nokturnal hipotansiyonun, etyolojideki payı mutlaka hatırlanmalıdır, varlığı araştırılmalıdır ve tedavisi sağlanmalıdır.^[21] İntravitreal steroid, perioküler steroid, İVB ve İVR tedavilerinin etkinliğinin kanıtlanması için kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

OPTİK ATROFİ

Optik atrofi, herhangi bir optik nöropatinin neticesinde gelişebilir, özgül bir bulgu değildir. Optik atrofi tespit edildiğinde; görme keskinliği, renk görme ve bilgisayarlı görme alanı değerlendirilerek optik sinir işlevi ortaya konur. Fundus fotoğrafı ve optik kohorens tomografi (OKT) takipte faydalıdır.



Resim 4: Sekonder optik atrofi

Öykü ve klinik muayene sonucunda optik atrofinin nedeni ortaya konamadıysa beyin ve orbita MR incelemesi gereklidir. İzole ve açıklanamayan optik atrofi olan 98 erişkin hastanın incelendiği bir çalışmada, hastaların %20'sinde kompresif patolojiler belirlenmiştir.^[60] Sifiliz, vitamin B-12 yetersizliği, folat eksikliği, vaskülit, sarkoidoz ve ağır metal zehirlenmesi gibi hastalıkların araştırılması nadir de olsa teşhis koydurucudur.

Diabete sekonder gelişen NA-AİON, NA-PİON ve DP değişen şiddette optik atrofiye yol açarlar. Herediter veya konjenital hastalıklarda görülen optik atrofide (primer optik atrofi) optik disk sınırları belirgin iken (Resim 3), NA-AİON ve DP gibi sekonder hastalıklar sonucunda gelişen optik atrofide (sekonder optik atrofi) disk sınırları silik izlenir (Resim 4).

Wolfram sendromu; juvenil diabetes mellitus, diabetes insipidus, optik atrofi, işitme kaybı ve nörodejenerasyon ile karakterize otozomal resesif genetik hastalıktır.^[61,62] Bu hastalıklardan; DM ve optik atrofi ilk on yaşta, diabetes insipidus ve sensörinöral işitme kaybı ikinci on yaşta ortaya çıkar.^[63]

Wolfram sendrom'lu hastalarda nörodejenerasyon süreci ilerleyicidir.^[64] Köktekir ve ark. Wolfram sendrom'lu hastalarda OKT kullanarak retinal hasarın kantifiye ve takip edilebileceğini bildirmişlerdir.^[65] Bu çalışma Wolfram sendrom'lu hastalarda retina sinir lifi kalınlığını (RSLK) kantitatif olarak değerlendiren ilk çalışmadır. Köktekir ve ark. bu hastalarda RSLK ve maküler kalınlık değerlerinin sırasıyla ortalama 42.2±5.6 µm ve 145±15 µm olarak bildirerek, değerlerin beyaz ırk ortalama-sının altında olduğunu öne sürmüşlerdir.^[66]

Wolfram sendromu'nun ayırıcı tanısında; mitokondrial hastalıklar, mutant WFS1 geni ile ortaya çıkan sağırılık, otozomal dominant optik sinir atrofi, Friedreich ataksi, Bardet-Biedl sendromu ve Alström sendromu düşünülmelidir. Öykü, aile öyküsü ve tıbbi muayene teşhiste esastır. Özellikle 16 yaştan küçük hastalarda optik atrofi ve DM birlikte görüldüğünde Wolfram sendromundan şüphelenilmelidir. Kesin teşhis için WFS1 ve WFS2 mutasyonlarının araştırıldığı genetik testler mevcuttur.^[67] Tip 1 DM teşhisi alan hastaların %5'inde gerçek teşhisin Wolfram sendromu olduğu bildirilmiştir.^[68]

Wolfram sendromlu hastalarda görülen DM, insülin bağımlıdır fakat Tip 1 DM'ye göre mikrovasküler komplikasyonlara daha az rastlanır.^[69] Wolfram sendromunun, henüz kesin tedavisi yoktur ama erken teşhisi hastaların yaşam kalitesini artırır.^[70]

Diyabet hastalarında optik atrofi değerlendirilirken, diyabetik retinopati tedavisi amacıyla uygulanan panretinal fotokoagülasyon (PRF) ve pars plana vitrektominin de (PPV) optik atrofiye neden olabileceği hatırlanmalıdır. PRF tedavisi geçiren gözlerde peripapiller sinir lifi katında inceleme olduğu tespit edilmiştir.^[71] PRF esnasında; lazerin optik disk üzerine veya yakınına uygulanması neticesinde optik nöropati gelişebilir, retinanın ince olduğu ya da artmış pigmentasyon nedeniyle enerjinin fazla absorbe edildiği alanlarda retina sinir lifi hasarı meydana gelebilir.

Komplikasyonsuz neticelenen PPV operasyonları sonrasında, çoğunlukla optik disk solukluğu veya optik atrofinin eşlik ettiği, açıklanamayan görme alanı defektleri görülme oranı %14'dür.^[72] Ortaya çıkan optik sinir değişikliklerinin, PPV esnasında oküler perfüzyonun azalması ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.^[73]

SONUÇ

Dünyada ve ülkemizde DM prevalansı giderek artmakta olduğundan göz hekimlerinin DM'ye bağlı optik sinir komplikasyonları ile daha sık karşılaşacağı beklenmektedir. Diyabetin eşlik ettiği DP ve NA-İÖN durumlarında, glisemik kontrol, uygulanacak en önemli ve etkili adımdır. DP ve NA-İÖN tedavisinde İVTA, İVB ve İVR uygulamaları ve megadoz intravenöz steroid uygulamaları ile olumlu sonuçlar bildiren olgu serileri mevcuttur fakat bu tedavi yöntemleri henüz kontrollü çalışmalar ile değerlendirilmemiştir.

Optik atrofi değerlendirilirken, öykü ve klinik muayene çoğunlukla nedeni ortaya koymamızı sağlar. Öykü ve klinik muayene ile teşhis konulamayan olgularda MR gereklidir. DM ve optik atrofi tespit edilen 16 yaştan genç hastalarda Wolfram sendromu mutlaka düşünülmelidir. Wolfram sendromu teşhisi için çoğu zaman öykü ve klinik muayenenin yeterli olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(1):4-14.
- Lubow M, Makley TA. Pseudopapilledema of juvenile diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol.* 1971;85(4):417-422.
- Appen RE, Chandra SR, Klein R, Myers FL. Diabetic papillopathy. *Am J Ophthalmol.* 1980;90(2):203-209.
- Barr CC, Glaser JS, Blankenship G. Acute disc swelling in juvenile diabetes. Clinical profile and natural history of 12 cases. *Arch Ophthalmol.* 1980;98(12):2185-2192.
- Pavan PR, Aiello LM, Wafai MZ, Briones JC, Sebestyen JG, Bradbury MJ. Optic disc edema in juvenile-onset diabetes. *Arch Ophthalmol.* 1980;98(12):2193-2195.
- Hayreh SS, Zhoruk RM. Anterior ischemic optic neuropathy. VI. In juvenile diabetics. *Ophthalmologica.* 1981;182(1):13-28.
- Regillo CD, Brown GC, Savino PJ, et al. Diabetic papillopathy. Patient characteristics and fundus findings. *Arch Ophthalmol.* 1995;113(7):889-895.
- Bayraktar Z, Alacali N, Bayraktar S. Diabetic papillopathy in type II diabetic patients. *Retina.* 2002;22(6):752-8.
- Arnold AC, Costa RM, Dumitrescu OM. The spectrum of optic disc ischemia in patients younger than 50 years (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2013;111:93-118.
- Giuliani GP, Sadaka A, Chang PY, Cortez RT. Diabetic papillopathy: current and new treatment options. *Curr Diabetes Rev.* 2011;7(3):171-5.
- Gordon RN, Burde RM, Slamovits T. Asymptomatic optic disc edema. *J*

Neuro-Ophthalmol. 1997;17(1):29-32.

- Stransky TJ. Diabetic papillopathy and proliferative retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1986;224(1):46-50.
- Al-Haddad CE, Jurdi FA, Bashshur ZF. Intravitreal triamcinolone acetate for the management of diabetic papillopathy. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(6):1151-3.
- Mansour AM, El-Dairi MA, Shehab MA, Shahin HK, Shaaban JA, Antonios SR. Periocular corticosteroids in diabetic papillopathy. *Eye.* 2005;19(1):45-51.
- Ornek K, Ogurel T. Intravitreal bevacizumab for diabetic papillopathy. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2010;26(2):217-8.
- Yildirim M, Kilic D, Dursun ME, Dursun B. Diabetic papillopathy treated with intravitreal ranibizumab. *Int Med Case Rep J.* 2017(22);10:99-103.
- Kim M, Lee JH, Lee SJ. Diabetic papillopathy with macular edema treated with intravitreal ranibizumab. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:2257-60.
- Bakbak B. Optik sinir hastalıklarında ayırıcı tanı: Nöroretinit, papilloflebit ve diyabetik papillopati. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol.* 2009;2(3):114-117.
- Johnson LN, Arnold AC. Incidence of nonarteritic and arteritic anterior ischemic optic neuropathy. Population-based study in the state of Missouri and Los Angeles County, California. *J Neuroophthalmol.* 1994;14(1):38-44.
- Hattenhauer MG, Leavitt JA, Hodge DO, Grill R, Gray DT. Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol.* 1997;123(1):103-107.
- Hayreh SS. Management of ischemic optic neuropathies. *Indian J Ophthalmol.* 2011;59(2):123-36.
- Hayreh SS. Ischemic optic neuropathy. *Prog Retin Eye Res.* 2009;28(1):34-62.
- Repka MX, Savino PJ, Schatz NJ, Sergott RC. Clinical profile and long-term implications of anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol.* 1983;96(4):478-83.
- Guyer DR, Miller NR, Auer CL, Fine SL. The risk of cerebrovascular and cardiovascular disease in patients with anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol.* 1985;103(8):1136-42.
- Jacobson DM, Vierkant RA, Belongia EA. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: A case-control study of potential risk factors. *Arch Ophthalmol.* 1997;115(11):1403-7.
- Hayreh SS, Zimmerman MB. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: Clinical characteristics in diabetic patients versus non diabetic patients. *Ophthalmology.* 2008;115(10):1818-25.
- Beck RW, Servais GE, Hayreh SS. Anterior ischemic optic neuropathy: IX. Cup-to-disc ratio and its role in pathogenesis. *Ophthalmology.* 1987;94(11):1503-8.
- Hayreh SS, Zimmerman MB. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: Refractive error and its relationship to cup/disc ratio. *Ophthalmology.* 2008;115(12):2275-81.
- Lee MS, Grossman D, Arnold AC, Sloan FA. Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: increased risk among diabetic patients. *Ophthalmology.* 2011;118(5):959-963.
- Salomon O, Huna-Baron R, Kurtz S, Steinberg DM, Moisseiev J, Rosenberg N, et al. Analysis of prothrombotic and vascular risk factors in patients with nonarteritic anterior or ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology.* 1999;106(4):739-742.
- Giambene B, Sodi A, Sofi F, Marcucci R, Fedi S, Abbate R, et al. Evaluation of traditional and emerging cardiovascular risk factors in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a case-control study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247(5):693-697.
- Felekis T, Kolaitis NI, Kitsos G, Vartholomatos G, Bourantas KL, Aspridis I, et al. Thrombophilic risk factors in the pathogenesis of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010;248(6):877-884.
- Chen T, Song D, Shan G, Wang K, Wang Y, Ma J, et al. The association between diabetes mellitus and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;30(9):8.
- Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care.* 2003;26(9):2653-2664.
- Ciulla TA, Harris A, Latkany P, Piper HC, Arend O, Garzoni H, et al. Ocular perfusion abnormalities in diabetes. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002;80(5):468-477.
- Miyamoto K, Ogura Y. Pathogenetic potential of leukocytes in diabetic

retinopathy. *Semin Ophthalmol.* 1999;14(4):233-239.

37. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: Time of onset of visual loss. *Am J Ophthalmol.* 1997;124(5):641-7.

38. Hayreh SS, Zimmerman MB. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: Natural history of visual outcome. *Ophthalmology.* 2008;115(2):298-305.

39. Hayreh SS, Zimmerman MB. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: Role of systemics corticosteroid therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246(7):1029-46.

40. Hayreh SS, Zimmerman MB. Optic disc edema in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245(8):1107-21.

41. Hayreh SS. Inter-individual variation in blood supply of the optic nerve head: Its importance in various ischemic disorders of the optic nerve head, and glaucoma, low-tension glaucoma and allied disorders. *Doc Ophthalmol.* 1985;59(3):217-46.

42. Hayreh SS. Posterior ischaemic optic neuropathy: Clinical features, pathogenesis, and management. *Eye (Lond).* 2004;18(11):1188-206.

43. Hayreh SS, Zimmerman MB. Optic disc edema in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245(8):1107-21.

44. Hayreh SS, Zahoruk RM. Anterior ischemic optic neuropathy: VI. In juvenile diabetics. *Ophthalmologica.* 1981;182(1):13-28.

45. Reddy D, Rani PK, Jalali S, Rao HL. A study of prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in patients with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NA-AION). *Semin Ophthalmol.* 2015;30(2):101-4.

46. Klein R, Klein BE, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992;15(12):1875-1891.

47. Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group. Characteristics of patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy eligible for the Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial. *Arch Ophthalmol.* 1996;114(11):1366-1374.

48. Beck RW, Hayreh SS, Podhajsky PA, Tan E-S, Moke PS. Aspirin therapy in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol.* 1997;123(2):212-7.

49. Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group. Optic nerve decompression surgery for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) is not effective and may be harmful. *JAMA.* 1995;273(8):625-32.

50. Jonas JB, Spandau UH, Harder B, Sauder G. Intravitreal triamcinolone acetate for treatment of acute nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245(5):749-50.

51. Kaderli B, Avci R, Yucel A, Guler K, Gelissen O. Intravitreal triamcinolone improves recovery of visual acuity in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neu-roophthalmol.* 2007;27(3):164-8.

52. Bennett JL, Thomas S, Olson JL, Mandava N. Treatment of nonarteritic anterior is-chemic optic neuropathy with intravitreal bevacizumab. *J Neuroophthalmol.* 2007;27(3):238-40.

53. Rootman DB, Gill HS, Margolin EA. Intravitreal bevacizumab for the treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a prospective trial. *Eye.* 2013;27(4):538-44.

54. Hosseini H, Razeghinejad MR. Anterior ischemic optic neuropathy after intravitreal injection of bevacizumab. *J Neuroophthalmol.* 2009;29(2):160-1.

55. Ganssauge M, Wilhelm H, Bartz-Schmidt K-U, Aisenbrey S. Non-arteritic

anterior is-chemic optic neuropathy (NA-AION) after intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for treatment of angioid streaks in pseudoxanthoma elasticum. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247:1707-10.

56. Bajin MS, Selver OB, Taskin O, Yaman A, Saatci AO. Single intravitreal ranibizumab injection in eyes with acute non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Clin Exp Optom.* 2011;94(4):367-70.

57. Battaglia Parodi M, Iacono P, Cascavilla ML, Zucchiatti I, Kontadakis DS, Vergallo S, et al. Sequential anterior ischemic optic neuropathy and central retinal artery and vein occlusion after ranibizumab for diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol.* 2010;20(6):1076-8.

58. Kinori M, Ben-Bassat I, Wasserzug Y, Chetrit A, Huna-Baron R. Visual outcome of mega-dose intravenous corticosteroid treatment in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy - retrospective analysis. *BMC Ophthalmol.* 2014;14:62.

59. Hayreh SS, Zimmerman MB. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: role of systemic corticosteroid therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246(7):1029-1046.

60. Lee AG, Chau FY, Golnik KC, Kardon RH, Wall M. The diagnostic yield of the evaluation for isolated unexplained optic atrophy. *Ophthalmology.* 2005;112(5):757-759.

61. Barret TG, Bunday SE. Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *J Med Genet.* 1997;34(10):838-41.

62. Batoğlu F, Şimşek T, Şimşek E, Atmaca L. Wolfram sendromu. *MN-Of-talmoloji Dergisi.* 1998;5(2):205-8.

63. Bekir NA, Gungor K, Guran S. A DIDMOAD syndrome family with juvenile glaucoma and myopia findings. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000;78(4):480-2.

64. Langwinska-Wosko E, Broniek-Kowalik K, Szulborski K. A clinical case study of a Wolfram syndrome-affected family: pattern visual evoked potentials and electro-retinography analysis. *Doc Ophthalmol.* 2012;124(2):133-41.

65. Köktekir BE, Bakbak B, Gönül Ş, Gedik Ş. Optical Coherence Tomography Findings in Patients with Wolfram Syndrome. *Turk J Ophthalmol* 2014;44:212-215.

66. Budenz DL, Anderson DR, Varma R, Schuman J, Cantor L, Savell J, et al. Determinants of normal retinal nerve fiber layer thickness measured by Stratus OCT. *Ophthalmology.* 2007;114(6):1046-52.

67. Urano F. Wolfram Syndrome: Diagnosis, Management, and Treatment. *Curr Diab Rep.* 2016;16(1):6.

68. Blanco-Aguirre ME, la Parra DR, Tapia-Garcia H, Gonzalez-Rodriguez J, Welschen D, Arroyo-Yllanes ME et al. Identification of unsuspected Wolfram syndrome cases through clinical assessment and WFS1 gene screening in type 1 diabetes mellitus patients. *Gene.* 2015;566(1):63-7.

69. Scolding NJ, Kellar-Wood HF, Shaw C, Shneerson JM, Antoun N. Wolfram syndrome: hereditary diabetes mellitus with brainstem and optic atrophy. *Ann Neurol.* 1996;39(3):352-60.

70. Bakbak B, Önder F. Wolfram (Didmoad) sendromlu iki olgu sunumu. *Haseki Tıp Bülteni.* 2004;2:162-164.

71. Cankaya AB, Ozdamar Y, Ozalp S, Ozkan SS. Impact of panretinal photocoagulation on optic nerve head parameters. *Ophthalmologica.* 2011;225(4):193-9.

72. Taban M, Lewis H, Lee MS. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and 'visual field defects' following vitrectomy: could they be related? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245(4):600-605.

73. Rossi T, Querzoli G, Angelini G, Rossi A, Malvasi C, Iossa M, Ripandelli G. Ocular perfusion pressure during pars plana vitrectomy: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(12):8497-505.



Uzm. Dr. Ertuğrul Tan YASSA

Tıp eğitimini 1993-1999 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde almış ve Göz Hastalıkları ihtisasını 2000-2005 yılları arasında İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tamamlamıştır. 2008 yılından itibaren İstanbul Asya Göz Merkezi'nde refraktif cerrahi ve retina alanlarında çalışmalarını sürdürmektedir. 2017 yılında FEBO (Fellow of European Board of Ophthalmology) ünvanını almaya hak kazanmıştır. Evlidir ve iki çocuk sahibidir.