

DERLEME

REVIEW

Optik Disk Ödemi Yapmayan Ön Optik Nöropatiler**Anterior Optic Neuropathies without Optic Disc Edema**¹Hatice DALDAL / ORCID No: 0000-0002-7350-3050²Ramazan BİRGÜL / ORCID No: 0000-0001-5097-3087¹Doç. Dr., Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları, Uşak, Türkiye²Opr. Dr., İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye**Geliş Tarihi/Received:** 31/05/2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10/08/2024 **DOI:** 10.37783/CRJ-0448**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara-İzmir Yolu 8. Km. 1 Eylül Kampüsü Yerleşkesi Uşak/Türkiye**Tel./Phone:** +905332420059 **E-posta/E-mail:** hatice.daldal@usak.edu.tr**ÖZ**

Optik disklerin normal görüldüğü ön optik nöropatiler arasında nutrisyonel optik nöropati, B12 vitamini veya folat eksiklikleri, ilaçlara ve ağır metallerle bağlı toksik optik nöropati ve herediter optik nöropati vardır. Bu durumlar kronikleştiğinde optik atrofi ortaya çıkabilir. Dramatik görme kaybı yapabilen bu hastalıkların tedavisi hızlı bir şekilde yapılmalı ve olabildiğince kalıcı nöron hasarı engellenmelidir. Bu nedenle açıklanamayan görme kayıplarında bu hastalık grubu klinisyenlerin daima aklında bulunmalıdır.

Anahtar kelimeler: Normal optik disk, nutrisyonel, toksik, herediter

Abstract

Anterior optic neuropathies in which the optic discs appear normal include nutritional optic neuropathy, vitamin B12 or folate deficiencies, toxic optic neuropathy due to drugs and heavy metals, and hereditary optic neuropathy. When these conditions become chronic, optic atrophy can occur. Treatment of these diseases, which can cause dramatic vision loss, should be done quickly and permanent neuronal damage should be prevented as much as possible. Therefore, this group of diseases should always be kept in mind by clinicians in cases of unexplained visual loss.

Keywords: Normal optic disc, nutritional, toxic, hereditary

Giriş

Çoğu optik nöropatide başlangıçta tamamen normal optik disk görünümü vardır, bunlar retrobulber nörit olarak sınıflandırılır. Bu durumda patolojik süreç lamina kribrozanın posteriorunda olduğu için optik disk görünümü normaldir. Retrobulber nörit dışında optik disklerin normal görüldüğü bilateral optik nöropatiler arasında nutrisyonel optik nöropati (tütün-alkol ambliyopisi dahil), B12 vitamini veya folat eksiklikleri, toksik optik nöropati (ağır metallerle bağlı), ilaçlara bağlı optik nöropati (kloramfenikol,

izoniazid, etambutol, klorpropamid vs bağlı) ve kalıtsal optik nöropatiler vardır. Bu durumlar kronikleştiğinde, optik atrofi ortaya çıkabilir.¹

Optik sinir, yaklaşık 1,2 milyon retinal ganglion hücresinin aksonlarının birleşmesiyle oluşur. Optik diskten gözü terk ederek, gözden gelen verilerin işlenerek görme haline getirildiği görsel kortekse gider.^{2,3} Mitokondriler retinal ganglion hücrelerinin yaşam döngüsünün sürdürülmesinde

önemli rol oynar. Mitokondri retinal ganglion hücresinin merkezi somatasında üretilir, aksonlardan aşağı taşınır ve ihtiyaç duyulan yerlere dağıtılır. Mitokondriyal DNA'daki genetik mutasyonlar, vitamin eksikliği, alkol-tütün kullanımı ve bazı ilaçların kullanımı mitokondrinin etkili bir şekilde taşınmasında bozukluklara neden olabilir ve bu da birincil veya ikincil optik nöropatiye neden olabilir.⁴

Hereditör, toksik ve nutrisyonel optik nöropatiler metabolik nöropati grubunun bir parçası olarak kabul edilmektedir. Tüm bu durumlar mitokondriyal metabolizma bozukluğu ile karakterize olup, ilk kategoride doğuştan, diğerlerinde ise edinilmiştir. Bunlar ATP üretiminin azalmasına neden olarak hücrelerin canlılığını yitirmesine yol açar. Akson demiyelinizasyonu, özellikle B12 ve folat eksiklikleri ve oksidatif stres gibi diğer bazı mekanizmalar beslenme eksiklikleri ile ilişkili sinir hasarını açıklayabilir.^{5,6}

Nutrisyonel Optik Nöropatiler

İkinci dünya savaşı sırasında Japon esirlerde görülen optik nöropati, Jamaikalı şeker kamışı işçilerinde görülen Strachan sendromu, Nijeryalılarda görülen tropikal ambliyopi, Küba ve Tanzania epidemik optik nöropatisi gibi salgınlar ile bu hastalık hakkında bilgi oluşmaya başlamış, sonrasında sporadik vakalarla bilgilerimiz artmıştır.^{6,7}

Nutrisyonel optik nöropati santral veya santroçekal skotom, diskromatopsi, kontrast duyarlılık kaybı ve temporal optik disk solukluğu ile karakterize subakut başlangıçlı, progresif, bilateral, simetrik, ağrısız santral görme bozukluğu ile kendini gösteren bir hastalıktır. Özellikle mitokondriyal metabolizma bozukluğuna duyarlı miyelinsiz liflerden oluşan papillomaküler demet etkilenmesini yansıtan klinik özellikler görülür.^{4,6,8}

Tipik olarak papillomaküler demet liflerinde kayıp vardır. Bunun muhtemel açıklaması, papillomaküler demette bulunan küçük parvoselüler retinal ganglion hücrelerinin daha büyük magnoselüler hücrelere kıyasla daha sınırlı mitokondriyal enerji rezervlerine sahip olması ve bunun küçük hücrelerin apoptoz eşiğinin daha düşük olmasına yol açmasıdır.⁹

Nutrisyonel optik nöropati diğer hereditör veya toksik optik nöropatilerden klinik olarak ayırt edilemez bu nedenle aile öyküsü, ilaç veya toksik maruziyet dahil tıbbi öyküsünü içeren kapsamlı anamnez alınmalıdır.⁵

Nutrisyonel optik nöropati bilateral ve simetrik olduğu için relatif afferent pupiller defekt (RAPD) genellikle mevcut değildir. Fundus muayenesinde tiamin eksikliği hariç erken

evrelerde normal veya hiperemik bir optik disk görülür ve aylar sonra soluklaşır; tiamin eksikliğinde ise optik diskte şişme tipik olarak hastalığın başlangıcında mevcuttur.¹⁰ Hastalığın geç döneminde önce temporalde sonrasında diffüz bir şekilde optik disk solukluğu gözlenir. Optik atrofi hastalığın son aşaması olarak ortaya çıkabilir, bu nedenle hastalığı erken tanımlamak ve kısa sürede müdahale etmek önemlidir.^{6,11}

Nutrisyonel optik nöropati açısından şüphelenildiğinde Ishihara testi gibi renkli görme testleri, görme alanı, görsel uyartılmış potansiyel (VEP), elektroretinografi (ERG), retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığı, manyetik rezonans (MR) görüntüleme uygulanmalıdır.⁶

Hastalığın en erken ve genellikle ilk belirtisi olan diskromatopsiyi ekarte etmek için Ishihara testi gibi bir renkli görme testi gereklidir. Görme alanı simetrik merkezi veya sentroçekal skotomu gösterir, periferik alan çoğunlukla korunur. VEP önemli ölçüde azalmış amplitüd ile normal veya normale yakın latans gösterir. Retinal bir hastalığı dışlamak için ERG ve optik koherens tomografi (OKT) kullanılabilir. OKT'nin tanı ve takipte kullanımı hala tartışmalıdır ancak fundus değişiklikleri ortaya çıkmadan önce RSLT'deki incelmeyi tespit etmede OKT yardımcı olabilmektedir. RSLT incelenmesi papillomaküler demette başlar ve daha sonra tüm kadrantları kapsar.^{6,12,13} Kompresif veya demiyelinizan bir lezyonu dışlamak için optik sinir, kiazma ve optik kanal, spinal MR görüntüleme alınmalıdır.¹⁴

Nutrisyonel optik nöropatiden sorumlu olduğu bilinen mikrobessinler B12 vitamini (kobalamin), folik asit (B9 vitamini), tiamin (B1 vitamini), bakır iken niasin (B3 vitamini), riboflavin (B2 vitamini) ve piridoksin (B6 vitamini) eksikliklerinin rolüne dair net bir kanıt bulunmamaktadır.⁷ B grubu vitaminler enzimatik reaksiyonlar için koenzim olarak önemli roller oynamaktadır ve nörotrofik vitaminler olarak adlandırılan B12, B6 ve B1 vitaminleri, optik sinir de dahil olmak üzere sinir sisteminin sağlığını korumak için gereklidir.¹⁵ Bazı hastalarda multifaktöriyel etiolojiler bir arada bulunabilir ve mikrobessin eksiklikleri alkol ve tütün kullanımı ile ilişkili olabilir.¹⁶

B12 vitamini, folik asit, tiamin ve bakır eksiklikleri gelişmiş ülkelerde nadirdir, ancak bariatrik cerrahi ve vegan diyet nedeniyle giderek yaygınlaşmaktadır.¹⁷⁻¹⁹

B12 Vitamini Eksikliği

B12 vitamini eksikliğinin ana nedeni, gelişmemiş ülkelerde uzun süreli yetersiz gıda alımı ve gelişmiş ülkelerde ise öncelikle mide parietal hücrelerinin atrofisi

ile karakterize otoimmün bir hastalık olan pernisiyöz anemi nedeniyle biyoyararlanımın azalması veya emilim, depolama, taşınmada bozukluğun olmasıdır.⁶

B12 vitamini miyelin sentezinde metil malonil-CoA mutaz reaksiyonunda bir koenzim görevi görür ve B12 vitamini eksikliği anormal yağ asitlerinin nöronal lipidlere katılmasına yol açarak sinir iletimini bozar.²⁰ Optik nöropati, optik sinir liflerinin miyelin lamellerinin dejenerasyonundan ve retinal gangliyon hücre aksonlarının hasar görmesinden kaynaklanır.⁶ Çalışmalarda B12 vitaminin hücre içi süperoksit temizleyicisi olarak görev yapabileceği gösterilmiş ve nöronal hücrelerde bir nöroprotektör olarak öneminin altı çizilmiştir.²¹⁻²³ B12 eksikliğinin retinal gangliyon hücrelerinde süperoksit kaynaklı hücre ölümünde artışa neden olduğu gösterilmiştir.²⁴

Optik nöropati kobalamin eksikliğinin ilk belirtisi olabilir ve hematolojik rahatsızlıktan önce gelişebilmektedir.²⁵

Folik Asit Eksikliği

Folik Asit (B9 Vitamini) türevleri çeşitli metilasyon reaksiyonlarında koenzim olarak görev alır ve tek karbonlu yapı taşları sağlayarak pirimidin ve pürin sentezinde rol oynar.²⁶

Düşük folik asit seviyesi görmede ciddi problemlere yol açabilir ve optik diskte solukluk, disk atrofi, görmede kademeli azalma ile ilişkilidir. Genellikle ağrısız bilateral veya bazen tek taraflı santral skotom ve diskromatopsi ile ortaya çıkan, ancak periferik alanda değişiklik olmayan ilerleyici görme kaybına yol açar.^{6,27}

Folat eksikliğinin optik nöropatiye neden olabileceği yollar ile ilgili çeşitli mekanizmalar üzerinde çalışılmıştır. Folat konsantrasyonundaki azalma homosistein birikimiyle ilişkilendirilmiştir, bu da retinal nöron ölümüne ve sonuç olarak retinal tabakaların değişmesine neden olarak makülopatiye yol açabilir, aynı zamanda lif tabakasının değişmesine ve dolayısıyla optik sinire zarar verebilir.²⁸ Ayrıca folat, öncelikle oligodendrosit olgunlaşmasında rol oynayan tetrahidrofolat redüktaz enziminin bileşenidir. Folat eksikliği, enzimin azalmasına ve oligodendrosit gelişiminde azalmaya ve dolayısıyla optik siniri de etkileyebilecek miyelinizasyon eksikliğine yol açar.²⁹ Ayrıca, folat eksikliği, elektron taşıma zincirini içeren folat yolundaki bir modifikasyon nedeniyle mitokondriyal metabolizmanın değişmesiyle ilişkili görünmektedir ve böylece ATP üretimini azaltmaktadır.³⁰ Deneyisel hayvan çalışmalarında

başka hipotezler de geliştirilmiştir; folat konsantrasyonu makrofaj aracılı enflamatuar yanıtla ilişkili olabilir ve ayrıca hem retinada hem de lenste hücre dışı matrisin bileşimini de etkileyebilir.^{31,32}

Bakır Eksikliği

Bakır elektron taşıma sistemi, antioksidan savunma ve demir metabolizmasını düzenlediği özellikle sinir sistemi gibi çeşitli dokularda yer alan enzimatik bir kofaktördür.³³

Yetersiz gıda alımına bağlı bakır eksikliği çok nadirdir. Daha sık olarak, çölyak hastalığı, inflammatuar bağırsak hastalığı ve kistik fibrozisdeki gibi malabsorpsiyonla ilişkilidir. Son zamanlarda, kısmi veya mide rezeksiyonu, ince bağırsak rezeksiyonları veya malabsorptif bariatrik cerrahi prosedürler sonrasında bakır eksikliğinden kaynaklanan komplikasyonlar artmaktadır.

Son zamanlarda, bakır eksikliğinin bir sonucu olarak optik nöropati ve görme kaybı da bildirilmiştir. Bariatrik cerrahiye bağlı optik nöropati nadirdir ve genellikle cerrahiden sonraki 1,5-3 yıl arasında ortaya çıkar, ancak 20 yıl sonra bile gelişebilir ve akut, subakut veya kronik olabilir.⁶

Optik sinir hasarına neden olan patofizyolojik mekanizma henüz tam olarak bilinmemektedir, ancak bugüne kadarki ana hipotez, bakır eksikliğinin, B12 vitamini eksikliğinde olduğu gibi bir demiyelinizasyona neden olacağıdır. Ayrıca mitokondriyal metabolizma bozukluğu ve nörolojik dokunun canlılığının azalmasından sorumlu oksidatif stresle de ilgili olabilir.^{6,34}

Toksik Optik Nöropati

Genellikle subakut başlangıçlı, bilateral ve ağrısız görme kaybı ile ortaya çıkar. Diskromatopsi ilk semptomlardan biridir, tipik olarak fiksasyon noktasında görme keskinliğinde bir kayıp vardır ve giderek görme keskinliğinde azalma olmaktadır. Periferik alan çoğunlukla korunurken, santral veya santroçekal skotom görülür. Erken evrelerde disk normal veya hafif hiperemik ve şişkindir. Değişken bir aralıktan sonra optik atrofi gelişebilir. Pupiller refleksler normaldir. Etiyolojide yer alan en yaygın maddelerden bazıları etambutol, takrolimus, siklosporin ve amiodaron gibi ilaçlar veya metanol, etilen glikol, tütün ve nitrozürelere gibi toksinlerdir.¹⁶

Etambutol

Antitüberküloz ilaç olan etambutole bağlı optik nöropati en yaygın toksik optik nöropatidir ve erken tespit edilmezse körlüğe yol açabilir. Demir içeren kompleks I ve bakır içeren kompleks IV ile etkileşime girerek oksidatif fosforilasyonu ve mitokondriyal fonksiyonu bozar ve nutrisyonel nöropatiler sırasında olana benzer bir hücre hasarına yol açar. İyi bilinen bir doz-cevap etkisi vardır, özellikle 60-100 mg/kg/gün dozda %50, 25 mg/kg/gün dozda %5-6 ve 15 mg/kg/gün altındaki dozda %1 olasılığında nöropati gelişme riski ile ilişkilidir.³⁵

Görme sorunları genellikle etambutol tedavisinin 4-12 ayı arasında görülür. Etambutol optik nöropatisinin kesin patofizyolojik mekanizması bilinmemektedir. Ancak, bunun sadece optik siniri değil, anormal multifokal ERG (mf-ERG) bulgularına dayanarak muhtemelen diğer retinal unsurları da etkilediği gösterilmiştir.³⁶

Oküler toksisite doza ve süreye bağlı olduğundan optik nöropatinin erken tanınması ve tedavinin hemen kesilmesi görme kaybının daha da ilerlemesinin önlenmesinde önemlidir. Etambutol kullanımının izlenmesine yönelik standart yöntemler arasında görme keskinliği değerlendirmesi, görme alanı testi, funduskopi, renkli görme testi, kontrast duyarlılığı ölçümü, OKT ve VEP yer almaktadır. 0,5° grid aralıklı 3D bilgisayar otomasyonlu eşik Amsler grid testi kullanımının, hem standart görme alanı testi yöntemleri hem de 1° grid aralıklı 3D bilgisayar otomasyonlu eşik Amsler grid testi gözden kaçırılan göreceli skotomları ortaya çıkardığı gösterilmiştir.³⁷

İzoniasid

Bu, toksik optik nöropatiyi tetikleyebilen bir başka antitüberküloz ilaçtır. Eş zamanlı bitemporal hemianopik skotomlarla birlikte bilateral optik disk şişmesi ile ilişkili olabilir.³⁸

İlaç kesildiğinde etambutoldan daha iyi olumlu cevap alınmaktadır.¹⁴

Metanol

Metanol, toksisitesinden sorumlu olan formik aside metabolize olur.^{39,40} Hiperemi, ödem ve optik sinir atrofi ile sonuçlanan görsel semptomların mitokondriyal hasar ve sitokrom oksidaz aktivitesini inhibe ederek

oksidatif metabolizmanın baskılanması ile ilgili olduğuna inanılmaktadır.⁴¹ Ayrıca metanolün retinanın hücre membranlarındaki rodopsinin moleküler yapısında ve oryantasyonunda değişiklik ve ERG'de bozulma dahil olmak üzere retina hasarına neden olduğu gösterilmiştir.^{42,43}

Metanol zehirlenmesi hayatı tehdit eden bir hastalıktır; bu nedenle oküler komplikasyonları genellikle ikincil öneme sahiptir. Bununla birlikte, görsel semptomlar tanı koymaya yardımcı olur ve böylece uygun tedavinin erken başlamasına yol açar. Prognoz, serum metanol konsantrasyonlarından ziyade asidozun ciddiyeti ile ilişkilidir.¹⁴

Metanol genellikle etil alkole eklenen bu renksiz ve kokusuz sıvının yanlışlıkla tüketimi nedeniyle gelişen optik nöropatinin başlıca nedenlerinden biridir. Bu hastalar bulantı, karın ağrısı, metabolik asidoz ve şiddetli ve bilateral görme kaybı ile başvururlar.⁶

Göz semptomları hastaların yarısında görülür. Bunlar, alımdan 6 saat veya daha uzun bir süre sonra gelişebilir. Bulanık görme, fotofobi, kar fırtınası gibi görsel halüsinasyonlar, kısmi veya tam görme kaybı ve nadiren göz ağrısı görülür. Genellikle normal veya daralmış görme alanı, reaktif olmayan pupiller, nistagmus, hiperemik optik diskler, papilödem, retinal ödem ve kanamalar görülür.⁴²

İşığa karşı pupiller reaktivitenin olmaması kötü prognoza işaret eder.⁸ Tedavi gastrik lavaj, diyaliz, asidoz tedavisi ve metanol metabolizmasını geciktirmek için etanol ve fomepizol gibi antidotlara dayanır. Antidot tedavisinin yanı sıra intravenöz steroid kullanımı da önerilmiştir. Müdahale çok erken olursa görsel iyileşme mümkündür.⁴⁴

Antitümör Nekroz Faktörü Alfa (TNF-α) Ajanları

TNF-α ajanları, romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, psöriatik artrit, refrakter üveit gibi çok çeşitli inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. TNF-α etkisini bloke eden dimerik bir füzyon proteini olan etanersept, kimerik bir monoklonal reseptör antikoru olan infliksimab, ve bir insan monoklonal TNF-α antikoru olan adalimumab klinik kullanımdadır.¹⁴

TNF-α inhibitörlerinin hem merkezi hem de periferik demiyelinizan bozukluklarla ilişkili olduğuna dair çok sayıda rapor bulunmaktadır. Multipl skleroz hastalarının beyin omurilik sıvısındaki yüksek TNF-α seviyeleri bu hastalığın şiddeti ve prognozu ile korelasyon gösterirken, TNF-α inhibitörlerinin MS tedavisindeki avantajı halen araştırılmaktadır.⁴⁵

TNF- α antagonistleri tedavisini takiben ortaya çıkan merkezi demiyelinizan bozukluklardan biri de akut optik nörittir. Literatüre bakıldığında infliksimab, etanersept, adalimumab ile ilişkili vakalar bildirilmiştir.⁴⁵⁻⁴⁷

Öte yandan, TNF- α inhibitörleri tedavisi ile müteakip demiyelinizasyon hastalığı arasındaki ilişkinin tesadüfi olabileceği ileri sürülmektedir. Genel popülasyondaki multipl skleroz insidansı ile karşılaştırıldığında TNF inhibitörlerine maruz kalan hastalarda demiyelinizan hastalık insidansında artış görülmemiştir.⁴⁸ Ayrıca, diğer bazı çalışmalar TNF- α inhibitörleri tedavisi gören hastalarda daha yüksek demiyelinizasyon oranının altta yatan bir yatkınlığa veya altta yatan hastalığa ikincil olabileceğini öne sürmüştür.^{49,50} TNF inhibitörlerinin kullanıldığı bazı enflamatuvar hastalıkların tek başına demiyelinizan hastalık gelişimi için daha yüksek risk oluşturduğu gösterilmiştir.⁴⁸

Ayrıca, anti-TNF veya biyolojik olmayan hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlarla tedavi edilen 60.000'den fazla hastayı kapsayan popülasyon temelli bir kohort çalışmasında optik nörit riskinin artmadığı gösterilmiştir.⁵¹

Sonuç olarak, TNF- α ve demiyelinizasyon bozuklukları arasındaki kesin bağlantı tartışmalı olmaya devam etmektedir. TNF- α inhibitörlerinin bu bozukluklara neden olup olmadığı, altta yatan bir hastalığı maskeleyip maskelemediği veya bağımsız olarak ortaya çıkıp çıkmadığı açık değildir.¹⁴

Amiodoron

Antiaritmik ilaç olan amiodaron kullanan hastaların üçte ikisinden fazlasında görülen en yaygın yan etki geri dönüşümlü kornea vertisillatıdır. Bunun görme üzerinde önemli bir etkisi yoktur. %50-60 oranında mavi-beyaz ön subkapsüler katarakt gelişebilir ve hafif mavi renk görme kusurlarına yol açabilir.^{52,53}

Ayrıca, ilacın non-arteritik iskemik optik nöropati (NAİON)'ye benzeyen bir optik nöropati ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Ancak NAİON genellikle tek taraflı iken, amiodaron vakalarının üçte ikisinde bu nöropati bilateralidir.⁵⁴

Amiodorona bağlı toksik optik nöropatiyi NAİON'dan ayırmak için bilateralite, başlangıç şekli, optik sinir disfonksiyonunun derecesi, tek taraflı vakalarda etkilenmemiş optik diskin yapısı ve sistemik toksik

etkilerin değerlendirilmesini içeren sistematik bir yaklaşım önerilmiştir.⁵⁵

Amiodaronun ayrı ayrı toksik optik nöropati ve NAİON oluşturma oluşturmayaacağı konusu hala tartışmalıdır.

Vigabatrin

İnfanıl spazmlar ve refrakter kompleks parsiyel nöbetler için kullanılan antiepileptik bir ilaçtır. Görme alanı defektleri bebeklerin %15-31'inde, çocukların %15'inde ve yetişkinlerin %25-30'unda görülür.⁵⁶ Genellikle bilateral nazal defektler olarak başlar ve santral görme korunarak konsantrik bilateral görme alanı daralması oluşur. Vigabatrin ile ilişkili görme alanı defektleri geri dönüşümsüz olabilir. Görme alanı defektlerinin başlama zamanı yaşa ve süreye bağlıdır: Bebeklerde 3 ay, çocuklarda 11 ay ve yetişkinlerde 9 aydır.⁵⁶ Bu görme alanı değişiklikleri muhtemelen hem retina hem de optik sinir toksisiteleriyle ilişkilidir. Vigabatrin ile tedaviye başlamadan önce ve sonrasında düzenli olarak 6 aylık aralıklarla (bebeklerde 3 aylık aralıklarla) görme alanlarının izlenmesi önerilir. Eğer vigabatrinin kümülatif dozu 3 kg'dan fazla ise, dozaj-toksiste ilişkisi nedeniyle görme alanı kontrolleri daha sık yapılmalıdır.⁵⁷

Görme alanı daralması vakalarında mümkünse tedavi durdurulmalıdır. Eş zamanlı taurin alımının ve ışıktan korunmanın vigabatrinin bu olumsuz etkisini azaltabileceğine dair ipuçları vardır. Taurin eksikliği vigabatrin kaynaklı retinal fototoksitenin bir nedenidir.⁵⁸

Fosfodiesteraz Tip 5 İnhibitörleri

Sildenafil, tadalafil ve vardenafil gibi fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleriyle ilişkili en yaygın görsel sorunlar, mavi-yeşil, mavi-mor aralığında doza bağlı ve geri dönüşümlü renk görme sorunları ve ışığa karşı artan hassasiyettir.^{59,60}

Diğer nadir oftalmik komplikasyonlar arasında santral seröz koryoretinopati, retinal arter dal tıkanıklığı, üçüncü sinir felci, non-arteritik iskemik optik nöropati yer almaktadır.⁶¹⁻⁶⁴

Yapılan bir çalışmada günde üç kez 80 miligrama kadar olan dozlarda sildenafilin oküler yan etkilerle ilişkili olmadığı gösterilmiştir.⁶⁵

Fosfodiesteraz 5 inhibitörlerinin kullanımı ile optik nöropati riski ilişkisi henüz net değildir.

Etilen Glikol

Metanol intoksikasyonuna benzer ama görme kaybı daha az görülmesine rağmen ışık reaksiyonuna cevapsız dilate pupilin gözleendiği ağır görme kaybı olabilmektedir. Başlangıçta beyin ödemeine bağlı papil ödem oluşabilir, bazen de optik disk normal görünümde olabilmektedir. Sonrasında optik diskte solukluk gözlenebilmektedir. Nistagmus ve oftalmopleji gelişebilmesi ile metanol intoksikasyonundan ayrılmaktadır. Tedavisi metanol toksikasyonu ile aynıdır.⁶⁶

Tütün-Alkol Ambliyopisi (Tütün-Alkol Optik Nöropatisi)

Tütün-alkol ambliyopisi İkinci Dünya Savaşı'ndan önce sıklıkla ağır tütün ve etanol tüketimi olan hastalarda tanımlanmıştır. Günümüzde, tütün-alkol ambliyopisi ya çok daha az yaygındır ya da nadiren kontrol edilmekte ve rapor edilmektedir.^{67,68}

Tütün-alkol optik nöropatisi için mekanizma hala belirsizdir. Ancak, B12 vitamini ve folat eksiklikleri ve tütündeki siyanür optik sinirin demiyelinizasyonuna yol açabilir.⁶⁹ Ayrıca, tütünden kaynaklanan siyanür ve serbest radikallerin mitokondriyal döngüyü bozduğu, DNA'ya zarar verdiği ve mitokondriyal morfolojide patolojik değişikliklere yol açtığı düşünülmektedir.⁷⁰⁻⁷²

Alkolik ambliyopi, alkol bağımlılığı ile birlikte ağrısız iki taraflı görme kaybı olarak ortaya çıkar. Hastaların çoğunluğu aynı zamanda sigara içmektedir.⁷³

Bu bozukluğun klinik paterni oldukça stereotipiktir. Neredeyse tüm hastalar görmeye bulanıklık ve küçük yazıları okumada zorluktan şikayetçidir. Nadiren hastalar kırmızı-yeşil renk ayırt etmekte güçlük çektiklerinden şikayet edebilirler. Hastalık genellikle birkaç hafta ila birkaç aylık bir süre içinde gelişir. Fundus muayenesi normal olabilir veya en belirgin optik disklerin temporal yarısında hafif-orta derecede solukluk gösterebilir.

Polinöropati veya Wernicke-Korsakoff sendromu gibi eşlik eden diğer hastalıklara işaret eden bulgular dışında başka nörolojik anormallik bulunmaz. Yeterli diyet ve vitamin alımı sonrası neredeyse her zaman görme keskinliğinde iyileşme gözlenir. Tütün-alkol ambliyopisi teriminde ima edilen toksisite unsuruna rağmen, kanıtların büyük kısmı bu hastalığın beslenme kaynaklı olduğunu desteklemektedir.

Hastaların hepsi olmasa da çoğunun beslenme geçmişi kötüdür ve genellikle beslenme yetersizliği belirtilerini gösterirler. Alkolik polinöropati, Wernicke ensefalopatisi gibi beslenme kaynaklı olduğu bilinen hastalıklar ile ambliyopi birlikteliği sık gözlenir. Ancak spesifik diyet eksikliği henüz belirsizdir, tiamin ve riboflavin eksikliği suçlanmıştır.⁷⁴

Wernicke-Korsakoff sendromu olmayan hastaların %23'ünde ve Wernicke-Korsakoff sendromlu hastaların %37'sinde anormal görsel uyarılmış yanıtlar bulunmuştur. Tüm alkolik grupların ana VEP anormallikleri uzamış latans ve azalmış P100 bileşen amplitüdüdür.⁷⁵

Kronik alkol kullananların OKT ile değerlendirilmesinde RSLT temporal kadranda inceltme görülmüştür.⁷⁶

Uygun tedavi olarak tütünden uzak durma ve oral ve intramüsküler B vitaminleri, özellikle de B1 ve B12 vitaminleri önerilmiştir.⁷⁷

Bunlardan başka dapson, siprofloksasin, linezolid, talyum, disülfiram, halojenli hidrokinolonlar, dijitaler, penisilamin, karbonmonoksit, siklosporin ile ilişkili toksik optik nöropati bildirilmiştir.^{14,66}

Kalıtsal Optik Nöropatiler

Kalıtsal optik atrofiler otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı resesif veya maternal (mitokondriyal DNA defektleri) olabilir. Sendromik olmayan optik atrofilerde optik sinir dejenerasyonu hastalığın tek özelliğidir. Sendromik optik atrofilerde ise çeşitli nörolojik ve sistemik anormallikler mevcuttur. Bugüne kadar karakterize edilen tüm sendromik olmayan optik atrofiler mitokondri ile ilişkili proteinleri kodlayan genlerdeki kusurlardan kaynaklanmaktadır. Sendromik olmayan optik atrofinin en sık görülen formları otozomal dominant OPA1 bağlantılı OPA ve mitokondriyal DNA bağlantılı maternal kalıtmı Leber herediter optik nöropatidir.^{78,79}

Buna karşın, otozomal resesif optik atrofi formları daha az sıklıkta görülür ve çoğu vaka sendromiktir (örneğin, OPA3 veya Tip III 3-metilglutakonik asidüri, Wolfram sendromu, ödemli progresif ensefalopati, hipsaritmi ve optik atrofi sendromu). İzole veya sendromik olmayan otozomal resesif optik atrofilerin son derece nadir olduğuna inanılmaktadır. OPA1'e bağlı optik nöropatiden resesif kalıtım modeli, daha erken başlangıç yaşı (konjenital veya 3 yaşından önce) ve genellikle nistagmus ve şiddetli diskromatopsi gibi daha şiddetli bulgular ile ayrılır.⁸⁰

Leber'in Kalıtsal Optik Nöropatisi(LHON)

LHON, gençlerde her iki gözde körlüğe neden olan kalıtsal bir hastalıktır.^{81,82} LHON'un klinik prezentasyonu, akut veya subakut başlangıçlı, eş zamanlı veya ardışık ağrısız görme kaybıdır ve buna merkezi görme alanında defekt ve renkli görme bozukluğu eşlik eder.⁸³

LHON için etkili bir tedavi yoktur ve hastalık ortaya çıktıktan sonra, etkilenen bireylerin yalnızca küçük bir kısmı kendi kendine iyileşirken, çoğu hasta sonunda tamamen kör olmaktadır.⁸⁴

Bazı araştırmacılar LHON'un etiyolojisini ve mekanizmalarını moleküler düzeyde incelemiştir. 1988 yılında Wallace ve arkadaşları mitokondriyal DNA'da (mtDNA) MT-ND4'te (m.11778G>A) LHON ile ilişkili bir mutasyon bulmuştur. Bu keşifle LHON'un ana etiyopatolojisini mitokondriyal bir bozukluk olduğu gösterilmiştir.⁸⁵ Bu mutasyonun tanımlanmasını m.3460G>A [10] ve m.14484T>C gibi diğer mtDNA mutasyonlarının keşfi izlemiştir. Daha sonra, araştırmacılar LHON ile ilişkili 50'den fazla mtDNA mutasyonu bulmuşlardır.⁸⁴

2007 yılında üç grup Leber konjenital amorozi (LCA) için gen tedavisi üzerine klinik çalışmalar yapılmış ve tatmin edici sonuçlar elde etmiştir. Bu çalışmalar gen terapisinin kullanımında referanslar sağlamıştır.^{86,87}

LHON herhangi bir yaş grubunda ortaya çıkabilir, ancak çoğunlukla gençlerde görülür ve başlangıç yaşı 15-20 arasındadır.^{88,89} Hastalığın iki ana özelliği inkomplet penetransın olması ve çoğunlukla erkeklerde görülmesidir.⁸⁴

LHON'un klinik prezentasyonu, her iki gözde akut veya subakut ağrısız görme kaybının eş zamanlı veya ardışık olarak başlamasıdır. Hastalığın seyri, hastalığın ilerlemesine göre presemptomatik, akut ve atrofik evreler olarak sınıflandırılır. Hastalar normalde belirgin klinik bulgular olmaksızın aile taraması sırasında presemptomatik evrede teşhis edilir. Akut evrede hastaların görmesi hızla azalır ve görme keskinliği 4-6 haftada en düşük seviyeye ulaşır. %25'inde her iki gözde eş zamanlı, %75'inde ardışık görme kaybı görülür.^{81,90} Bu aşamada, çoğu hasta optik disk etrafındaki sinir lifi tabakasının şişmesi, sirkumpapiller telanjiektatik mikroanjyopati ve flöresein anjiyografide floresan sızıntısının olmamasından oluşan klasik bir triad ile başvurur. Görme alanında merkezi defekt ve renkli görme kusurları görülebilir. Atrofik evre sırasında, ana patolojik süreçler optik sinir atrofisi ve RSLT'nin incelmesidir ve başka spesifik klinik bulgu yoktur. LHON'lu bazı hastaların

görme alanı ve renkli görmenin iyileşmesi de dahil olmak üzere görme iyileşmesi yaşadığı bildirilmiştir.⁹¹ Bu aşama bir iyileşme aşaması olarak kabul edilebilir; ancak bu tür hastalar çok azdır. Birkaç çalışma, görme iyileşmesinin spesifik mtDNA mutasyonları ile ilişkili olduğunu bulmuştur. M.14484T>C'nin neden olduğu LHON'lu hastaların görme iyileşmesi yaşama olasılığı en yüksektir ve bunu m.3460G>A'yı barındıran hastalar takip etmektedir. Buna karşılık, m.11778G>A'lı hastalar en az görme iyileşmesine sahiptir.^{82,89,92,93}

Bazı çevresel risk faktörlerinin, etkilenmemiş taşıyıcılarda aktif LHON'a dönüşümün önemli tetikleyicileri olabileceği unutulmamalıdır. 332 LHON hastasının soyağacı üzerinde yapılan bir çalışmada, yüksek alkol veya tütün tüketimi ile hastalık riskinin iki katına çıktığı gösterilmiştir.^{94,95}

Ayrıca 402 LHON hastası üzerinde yapılan bir başka çok merkezli araştırmada da tütün ve alkol kullanımının hastalığın ortaya çıkma riskinde önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir.⁹⁶

Bununla birlikte, LHON'u tetiklediğinden şüphelenilen siyanürler, metanol, pestisitler, fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri, etambutol, kloramfenikol, linezolid, aminoglikozitler ve antiretroviral ilaçlar (HIV için) gibi antibiyotikler gibi daha birçok madde vardır. Bunların çoğunun mitokondri fonksiyonunu etkilediği bilinmektedir.¹⁴

LHON ciddi merkezi görme kaybıyla sonuçlanır ve görsel prognoz kötüdür, çoğu hasta hayatlarının geri kalanında yasal olarak kör kalır.⁹⁷

Şu anda LHON için sınırlı tedavi seçeneği vardır; mitokondriyal nöroproteksiyon, mitokondriyal biyogenez, mitokondriyal replasman, gen tedavisi ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır.

Son yıllarda idebenon, sisteamin bitartrat, KH176 gibi mitokondriyal elektron taşıma zincirini modüle eden ajanlar, elamipretid gibi retina ganglion hücre apoptozisini inhibe eden ajan ve retinal doku rejenerasyonu için kök hücre tedavisini de içeren çalışmalar yapılmıştır.⁹⁸

Karnitin, kreatin ve L-arginin gibi takviyeler ve multivitaminler mitokondriyal disfonksiyon için kullanılmıştır, ancak etkinlikleri için kanıtlar zayıftır.^{99,100}

Ubikinin, iç mitokondriyal membran içindeki temel bir taşıyıcıdır.¹⁰¹ Ko-enzim Q10 (CoQ10) ve idebenon, mitokondriyal hastalığı olanlarda kullanılan iki iyi bilinen ubikinin analogudur. CoQ10 idebenonun aksine kan-beyin bariyerini geçemez.¹⁰² Bu nedenle idebenon ile ilgili

çalışmalar yapılmış ve idebenon LHON'dan kaynaklanan görme kaybı olan hastalarda kullanılmak üzere 2015'de onaylanmıştır.¹⁰³ Görme kaybı bir yıldan az olan LHON hastalarında idebenona mümkün olan en kısa sürede (günde üç kez 300 mg dozunda) başlanması tavsiye edilmiştir. Tedavi etkisinin olup olmadığını belirlemek için bu rejime en az bir yıl devam edilmeli ve klinik olarak anlamlı bir yanıt gözlenirse, plato aşamasına ulaşıldıktan sonra tedaviye bir yıl daha devam edilmelidir.¹⁰⁴

Bozulmuş mitokondriyal biyoenerjetik ve oksidatif hasarın LHON'daki başlıca patofizyolojik rolleri olduğu göz önüne alındığında, EPI-743 ve MTP-131 de dahil olmak üzere nöroprotektif özelliklere sahip diğer moleküller de değerlendirilmektedir.^{105,106}

Otozomal Dominant Optik Atrofi (Kjer Optik Atrofi)

En yaygın kalıtsal optik nöropatilerden biridir ve tahmini prevalansı dünya çapında 1:10,000 ile 1:30,000 arasında değişmektedir.¹⁰⁷⁻¹¹⁰

Temel olarak erken çocukluk döneminde retinal ganglion hücrelerinin ve aksonlarının dejenerasyonunun neden olduğu ilerleyici simetrik ağrısız görme bozukluğu ve optik atrofi ile karakterizedir. %20'sinden fazlasında nörosensoriyel işitme kaybı, progresif eksternal oftalmopleji, pitozis, periferik nöropati, katarakt veya ataksi, sendromik Parkinsonizm ve demans gibi bir veya daha fazla ek özellik bulunabilir.¹¹¹

Otozomal dominant optik atrofi hastaları tipik olarak yavaş ilerleyen, sinsi bir görme azalması yaşarlar, bu azalma nadiren asimetrik olabilir, ancak yetişkinlerde de hızlı düşüş bildirilmiştir.^{108,112} Görme bozukluğu geri döndürülemez, genellikle orta düzeydedir (görme keskinliği: 6/10-2/10) ve aileler arasında ve aile içinde oldukça değişkendir. Bununla birlikte, aşırı ciddi (yasal körlük) veya görme keskinliğinde hafif subklinik azalma ile karşılaşılabilir.^{78,113}

Fundus muayenesinde, optik sinire giren retina ganglion hücre liflerinin kaybı görülür, optik disk tipik olarak temporal tarafında bilateral ve simetrik bir solukluk gösterir. Optik sinir kenarı atrofiktir ve sıklıkla temporal gri bir hilal mevcuttur. Optik disk ekskavasyonu gözlenir ancak klinik özellikleri çoğu vakada glokomdan farklıdır. OKT peripapiller RSLT'nin kalınlığının dört kadranda da azaldığını ortaya koyar, ancak diğer retina tabakalarında değişiklik göstermez.^{114,115}

Görme alanı tipik olarak çekosantral skotom ve daha az sıklıkla santral veya parasantral skotom gösterirken,

periferik görme alanı normal kalır. Daha da önemlisi, spesifik bir tritanopi, hastalığın güçlü bir göstergesi olan mavi-sarı renk görme bozukluğu vardır.^{116,117} Ancak ağır vakalarda veya konjenital diskromatopsisi olan hastalarda renk görme kusurunun yorumlanması daha zor olabilir. Pupiller refleks ve sirkadiyen ritimler etkilenmez, bu da retinal ganglion hücrelerinin hastalığın seyri sırasında korunduğunu düşündürür.^{118,119}

Hastalığın penetransı farklı mutasyonlara sahip farklı ailelerde %43-100 arasında değişmektedir.¹⁰⁹ Bugüne kadar OPA1, OPA2, OPA3, OPA4, DNMI1, OPA6, TMEM126A, OPA8, ACO2, RTN4IP1, YME1L1, AFG3L2, SSBP1 dahil olmak üzere 13 genin kalıtsal optik atrofi ile ilişkili olduğu bulunmuştur.^{120,121}

İzole Resesif Optik Atrofi

Otozomal dominant optik atrofiden farkı santral skotom yokluğu ve periferik görme alanının etkilenememesidir. Nistagmus ve akromatopsi gözlenir. Optik disk çukurlaşması belirgindir veya tamamıyla atrofiktir. ROA1 geni ile ilişkisi bulunmaktadır.⁸⁰

X'e bağlı Optik Atrofi

Erken çocuklukta başlaması, yavaş ilerleyici olmasıyla LHON'dan ayrılır. Diskromatopsi mevcuttur. Optik diskte çukurlaşmaya ek olarak anormal vaskülarizasyon da bulunabilir.¹²²

Sonuç

Çok geniş bir spektrumda olan optik disk ödemi yapmayan ön optik nöropatilerin tanısı diğer optik nöropatlere göre daha kolay atlanabilir. Hastaların başta görme düzeyleri olmak üzere RAPD, renkli görme, görme alanı, elektrofizyolojik testler, kullandığı ilaçlar, bağımlılıklar ve aile hikayesi tanıda çok önemlidir. Bazı durumlarda dramatik görme kaybı yapan bu hastalıkların tedavisi de hızlı bir şekilde yapılmalı ve olabildiğince kalıcı nöron hasarı engellenmelidir. Bu nedenle açıklanamayan görme kayıplarında bu hastalık grubu klinisyenlerin daima aklında bulunmalıdır.

Açıklama

Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması olmadığını bildirmektedir.

Kaynaklar

- Prasad S., Balcer LJ. Abnormalities of the Optic Nerve and Retina. Daroff R. B., Jankovic J., Mazziotta J. C., Pomeroy S. L et al. Bradley's Neurology in Clinical Practice E-Book. Birleşik Krallık, Elsevier Health Sciences, 2015, volume 1, ch 17, p 163-79.
- Sadun AA. Neuroanatomy of the human visual system: Retinal projections to the LGN and pretectum as demonstrated with a new method. *Neuro-Ophthalmology*. 2009;6(6):353-361.
- Jonas JB, Schmidt AM, Müller-Bergh JA, Schlötzer-Schrehardt UM, Naumann GO. Human optic nerve fiber count and optic disc size. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33(6):2012-2018.
- Carelli V, Ross-Cisneros FN, Sadun AA. Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. *Prog Retin Eye Res*. 2004;23(1):53-89.
- Sadun AA. Metabolic optic neuropathies. *Semin Ophthalmol*. 2002;17(1):29-32.
- Roda M, di Geronimo N, Pellegrini M, Schiavi C. Nutritional optic neuropathies: state of the art and emerging evidences. *Nutrients*. 2020;12(9):2653.
- Jefferis JM, Hickman SJ. Treatment and outcomes in nutritional optic neuropathy. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21(1):5.
- Van Stavern GP. Metabolic, hereditary, traumatic, and neoplastic optic neuropathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2014;20(4):877-906.
- Chun BY, Rizzo JF 3rd. Dominant optic atrophy: updates on the pathophysiology and clinical manifestations of the optic atrophy 1 mutation. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016;27(6):475-480.
- Suzuki S, Kumanomido T, Nagata E, Inoue J, Niikawa O. Optic neuropathy from thiamine deficiency. *Intern Med*. 1997;36(7):532.
- Pilz YL, Bass SJ, Sherman J. Revisión de las neuropatías ópticas mitocondriales: De las formas hereditarias a las adquiridas. *J Optom*. 2017;10:205-214.
- Vieira LM, Silva NF, Dias dos Santos AM, et al. Retinal ganglion cell layer analysis by optical coherence tomography in toxic and nutritional optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2015;35(3):242-245.
- Grzybowski A, Obuchowska I, Arndt C. OCT in Toxic and Nutritional Optic Neuropathies. OCT and Imaging in Central Nervous System Diseases. Springer International Publishing; Cham, Switzerland: 2016:p.375-400.
- Grzybowski A, Zülsdorff M, Wilhelm H, Tonagel F. Toxic optic neuropathies: An updated review. *Acta Ophthalmol*. 2015;93:402-410.
- Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther*. 2020;26(1):5-13.
- Mustafa S, Pandit L. Approach to diagnosis and management of optic neuropathy. *Neurol India*. 2014;62(6):599-605.
- Parrott J, Frank L, Rabena R, Craggs-Dino L, Isom KA, Greiman L. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(5):727-741.
- Rizzo G, Laganà AS, Rapisarda AM, et al. Vitamin B12 among vegetarians: status, assessment and supplementation. *Nutrients*. 2016;8(12):767.
- Milea D, Cassoux N, LeHoang P. Blindness in a strict vegan. *N Engl J Med*. 2000;342(12):897-898.
- Briani C, Dalla Torre C, Citton V, et al. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients*. 2013;5(11):4521-4539.
- Suarez-Moreira E, Yun J, Birch CS, Williams JH, McCaddon A, Brasch NE. Vitamin B(12) and redox homeostasis: cob(II)alamin reacts with superoxide at rates approaching superoxide dismutase (SOD). *J Am Chem Soc*. 2009;131(42):15078-15079.
- Moreira ES, Brasch NE, Yun J. Vitamin B12 protects against superoxide-induced cell injury in human aortic endothelial cells. *Free Radic Biol Med*. 2011;51(4):876-883.
- Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol*. 2003;552(2):335-344.
- Chan W, Alm Mérida asieh M, Catrinescu MM, Levin LA. Cobalamin-associated superoxide scavenging in neuronal cells is a potential mechanism for vitamin B12-deprivation optic neuropathy. *Am J Pathol*. 2018;188(1):160-172.
- Phillips PH. Toxic and deficiency optic neuropathies. Miller NR, Newman NJ. Walsh & Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, PA, USA: 2005, volume 1, ch 10; p 447-465.
- Blom HJ, Smulders Y. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(1):75-81.
- de Silva P, Jayamanne G, Bolton R. Folic acid deficiency optic neuropathy: a case report. *J Med Case Rep*. 2008;2:299.
- Sijlmasi O. Folic acid deficiency and vision: a review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(8):1573-1580.
- Weng Q, Wang J, Wang J, et al. Folate Metabolism Regulates Oligodendrocyte Survival and Differentiation by Modulating AMPKa Activity. *Sci Rep*. 2017;7(1):1705.
- Aleyasin A, Ghazanfari M, Houshmand M. Leber hereditary optic neuropathy: do folate pathway gene alterations influence the expression of mitochondrial DNA mutation? *Iran J Public Health*. 2010;39(3):53-60.
- Mérida S, Palacios E, Navea A, Bosch-Morell F. Macrophages and uveitis in experimental animal models. *Mediators Inflamm*. 2015;2015: 671417.
- Sijlmasi O, López-Alonso JM, Barrio Asensio MDC, Del Río Sevilla A. Alteration of lens and retina textures from mice embryos with folic acid deficiency: image processing analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(1):111-123.
- Lazarchick J. Update on anemia and neutropenia in copper deficiency. *Curr Opin Hematol*. 2012;19(1):58-60.
- 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(8):1025-1027.
- Wang MY, Sadun AA. Drug-related mitochondrial optic neuropathies. *J Neuroophthalmol*. 2013;33(2):172-178.
- Kardon RH, Morrissey MC, Lee AG. Abnormal multifocal electroretinogram (mfERG) in ethambutol toxicity. *Semin Ophthalmol*. 2006;21(4):215-22.
- Kim JK, Fahimi A, Fink W, Nazemi PP, Nguyen D, Sadun AA. Characterizing ethambutol-induced optic neuropathy with a 3D computer-automated threshold Amsler grid test. *Clin Exp Ophthalmol*. 2008;36(5):484-488.

38. Kocabay G, Erelel M, Tutkun IT, Ecder T. Optic neuritis and bitemporal hemianopsia associated with isoniazid treatment in end-stage renal failure. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(12):1418-1419.
39. Hayreh MS, Hayreh SS, Baumbach GL, et al. Methyl alcohol poisoning III. Ocular toxicity. *Arch Ophthalmol*. 1977;95(10):1851-1858.
40. Martin-Amat G, Tephly TR, McMartin KE, et al. Development of a model for ocular toxicity in methyl alcohol poisoning using the rhesus monkey. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1978;45: 201-208.
41. Sadun A. Acquired mitochondrial impairment as a cause of optic nerve disease. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1998;96:881-923.
42. Baumbach GL, Cancilla PA, Martin-Amat G, et al. Methyl alcohol poisoning. IV. Alterations of the morphological findings of the retina and optic nerve. *Arch Ophthalmol*. 1977;95(10):1859-1865.
43. Gawad AEDA, Ibrahim AE. Effect of methanol intoxication on the function of retina of rabbit. *J Am Sci*. 2011;7:491-496.
44. Abrishami M, Khalifeh M, Shoayb M, Abrishami M. Therapeutic effects of high-dose intravenous prednisolone in methanol-induced toxic optic neuropathy. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2011;27(3):261-263.
45. Li SY, Birnbaum AD, Goldstein DA. Optic neuritis associated with adalimumab in the treatment of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010;18(6):475-481.
46. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2862-9.
47. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. 2003 meeting of the Arthritis Advisory Committee. Safety update meeting on TNF blocking agents. 2003
48. Magnano MD, Robinson WH, Genovese MC. Demyelination and inhibition of tumor necrosis factor (TNF). *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(5 Suppl 35):134-140.
49. Winthrop KL, Chen L, Fraunfelder FW, et al. Initiation of anti-TNF therapy and the risk of optic neuritis: from the safety assessment of biologic ThERapy (SABER) Study. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(1):183-9.e1.
50. Gupta G, Gelfand JM, Lewis JD. Increased risk for demyelinating diseases in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2005;129(3):819-826.
51. Prahalad S, Shear ES, Thompson SD, Giannini EH, Glass DN. Increased prevalence of familial autoimmunity in simplex and multiplex families with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(7):1851-1856.
52. Lloyd MJ, Fraunfelder FW. Drug-induced optic neuropathies. *Drugs Today (Barc)*. 2007;43(11):827-836.
53. Reeks GA, Ang GS. Follow-up of suspected ocular adverse drug reactions. *Acta Ophthalmol*. 2010;88(7):e279-280.
54. Passman RS, Bennett CL, Purpura JM, et al. Amiodarone-associated optic neuropathy: a critical review. *Am J Med*. 2012;125(5):447-453.
55. Purvin V, Kawasaki A, Borruat FX. Optic neuropathy in patients using amiodarone. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(5): 696-701.
56. Kedar S, Gbate D, Corbett JJ. Visual fields in neuro-ophthalmology. *Indian J Ophthalmol*. 2011;59(2):103-9.
57. Viestenz A, Viestenz A, Mardin CY. Vigabatrin-associated bilateral simple optic nerve atrophy with visual field constriction. A case report and a survey of the literature. *Ophthalmology*. 2003;110(5):402-405.
58. Jammoul F, Wang Q, Nabbout R, et al. Taurine deficiency is a cause of vigabatrin-induced retinal phototoxicity. *Ann Neurol*. 2009;65(1):98-107.
59. Kerr NM, Danesh-Meyer HV. Phosphodiesterase inhibitors and the eye. *Clin Exp Ophthalmol*. 2009;37(5):514-523.
60. Laties AM. Vision disorders and phosphodiesterase type 5 inhibitors: a review of the evidence to date. *Drug Saf*. 2009;32(1):1-18.
61. Fraunfelder FW, Pomeranz HD, Egan RA. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and sildenafil. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(5):733-734.
62. Felekis T, Asproudis I, Katsanos K, Tsianos E. A case of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy of a male with family history of the disease after receiving sildenafil. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:1443-1445.
63. Hayreh SS. Pathogenesis of some controversial non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. In: SS Hayreh (ed.). *Ischemic optic neuropathies*, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2011; p 317-336.
64. Pomeranz HD, Bhavsar AR. Nonarteritic ischemic optic neuropathy developing soon after use of sildenafil (viagra): a report of seven new cases. *J Neuroophthalmol*. 2005;25(1):9-13.
65. Wirostko BM, Tressler C, Hwang LJ, Burgess G, Laties AM. Ocular safety of sildenafil citrate when administered chronically for pulmonary arterial hypertension: results from phase III, randomised, double masked, placebo controlled trial and open label extension. *BMJ*. 2012;344:e554.
66. Özer A. Toksik ve Nutrisyonel Optik Nöropati. *Turk Clin J Ophthalmol Special Topics*. 2009;2(3):83-89.
67. Behbehani R, Sergott RC, Savino PJ. Tobacco-alcohol amblyopia: a maculopathy? *Br J Ophthalmol*. 2005;89(11):1543-1544.
68. Kesler A, Pianka P. Toxic optic neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2003;3(5):410-414.
69. Smiddy WE, Green WR. Nutritional amblyopia. A histopathologic study with retrospective clinical correlation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1987;225(5):321-324.
70. Pryor WA. Biological effects of cigarette smoke, wood smoke, and the smoke from plastics: the use of electron spin resonance. *Free Radic Biol Med*. 1992;13(6):659-676.
71. Ballinger SW, Boudier TG, Davis GS, Judice SA, Nicklas JA, Albertini RJ. Mitochondrial genome damage associated with cigarette smoking. *Cancer Res*. 1996;56(24):5692-5697.
72. Kennedy JR, Elliott AM. Cigarette smoke: the effect of residue on mitochondrial structure. *Science*. 1970;168(3935):1097-1098.
73. Cook CC, Hallwood PM, Thomson AD. B Vitamin deficiency and neuropsychiatric syndromes in alcohol misuse. *Alcohol Alcohol*. 1998;33(4):317-336.
74. Mancall EL. Some unusual neurologic diseases complicating chronic alcoholism. *Am J Clin Nutr*. 1961;9:404-413.
75. Krumsiek J, Krüger C, Patzold U. Tobacco-alcohol amblyopia neuro-ophthalmological findings and clinical course. *Acta Neurol Scand*. 1985;72(2):180-187.
76. Bhatnagar A, Sullivan C. Tobacco-alcohol amblyopia: can OCT predict the visual prognosis? *Eye (Lond)*. 2009;23(7):1616-1618.
77. Younge BR. Toxic and nutritional optic neuropathy. *Ophthalmol Monographs*. 1996;p163-177.
78. Votruba M, Moore AT, Bhattacharya SS. Clinical features, molecular genetics, and pathophysiology of dominant optic atrophy. *J Med Genet*. 1998;35:793-800.
79. Chinnery PF, Johnson MA, Wardell TM, et al. The epidemiology of pathogenic mitochondrial DNA mutations. *Ann Neurol*. 2000;48:188-193.

80. Barbet F, Gerber S, Hakiki S, et al. A first locus for isolated autosomal recessive optic atrophy (ROA1) maps to chromosome 8q. *Eur J Hum Genet.* 2003;11:966-971.
81. Yu-Wai-Man P, Turnbull DM, Chinnery PF. Leber hereditary optic neuropathy. *J Med Genet.* 2002;39(3):162-169.
82. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Brown DT, Howell N, Turnbull DM, Chinnery PF. The epidemiology of Leber hereditary optic neuropathy in the North East of England. *Am J Hum Genet.* 2003;72(2):333-339.
83. Newman NJ, Wallace DC. Mitochondria and Leber's hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol.* 1990;109(6):726-730.
84. Zhang Y, Tian Z, Yuan J, et al. The Progress of Gene Therapy for Leber's Optic Hereditary Neuropathy. *Curr Gene Ther.* 2017;17(4):320-326.
85. Wallace DC, Singh G, Lott MT, et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science.* 1988;242(4884):1427-1430.
86. Hauswirth WW, Aleman TS, Kaushal S, et al. Treatment of leber congenital amaurosis due to RPE65 mutations by ocular subretinal injection of adeno-associated virus gene vector: short-term results of a phase I trial. *Hum Gene Ther.* 2008;19(10):979-990.
87. Hufnagel RB, Ahmed ZM, Corrêa ZM, Sisk RA. Gene therapy for Leber congenital amaurosis: advances and future directions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012;250(8):1117-1128.
88. Testa F, Maguire AM, Rossi S, et al. Three-year follow-up after unilateral subretinal delivery of adeno-associated virus in patients with Leber congenital Amaurosis type 2. *Ophthalmology.* 2013;120(6):1283-1291.
89. Fulda S, Küfer MU, Meyer E, van Valen F, Dockhorn-Dworniczak B, Debatin KM. Sensitization for death receptor- or drug-induced apoptosis by re-expression of caspase-8 through demethylation or gene transfer. *Oncogene.* 2001;20(41):5865-5877.
90. Meunier I, Lenaers G, Hamel C, Defoort-Dhellemmes S. Hereditary optic neuropathies: from clinical signs to diagnosis. *J Fr Ophtalmol.* 2013;36(10):886-900.
91. Nikoskelainen EK, Huoponen K, Juvonen V, Lamminen T, Nummelin K, Savontaus ML. Ophthalmologic findings in Leber hereditary optic neuropathy, with special reference to mtDNA mutations. *Ophthalmology.* 1996;103(3):504-514.
92. Klopstock T, Yu-Wai-Man P, Dimitriadis K, et al. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain.* 2011;134(9):2677-2686.
93. Mackey D, Howell N. A variant of Leber hereditary optic neuropathy characterized by recovery of vision and by an unusual mitochondrial genetic etiology. *Am J Hum Genet.* 1992;51(6):1218-1228.
94. Sadun AA, Carelli V, Salomao SR, et al. A very large Brazilian pedigree with 11778 Leber's hereditary optic neuropathy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2002;100:169-178.
95. Sadun AA, Carelli V, Salomao SR, et al. Extensive investigation of a large Brazilian pedigree of 11778/haplogroup J Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(2):231-238.
96. Kirkman MA, Yu-Wai-Man P, Korsten A, et al. Gene-environment interactions in Leber hereditary optic neuropathy. *Brain.* 2009;132(9):2317-2326.
97. Kirkman MA, Korsten A, Leonhardt M, et al. Quality of life in patients with leber hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(7):3112-3115.
98. Zuccarelli M, Vella-Szjij J, Serracino-Inglott A, Borg JJ. Treatment of Leber's hereditary optic neuropathy: An overview of recent developments. *Eur J Ophthalmol.* 2020;30(6):1220-1227.
99. Yu-Wai-Man P, Votruba M, Moore AT, Chinnery PF. Treatment strategies for inherited optic neuropathies: past, present and future. *Eye (Lond).* 2014;28(5):521-537.
100. Pfeiffer G, Majamaa K, Turnbull DM, Thorburn D, Chinnery PF. Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(4):CD004426.
101. Lenaz G, Fato R, Genova ML, Bergamini C, Bianchi C, Biondi A. Mitochondrial Complex I: structural and functional aspects. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1757(9-10):1406-1420.
102. Yu-Wai-Man P, Soiferman D, Moore DG, Burté F, Saada A. Evaluating the therapeutic potential of idebenone and related quinone analogues in Leber hereditary optic neuropathy. *Mitochondrion.* 2017;36:36-42.
103. Jurkute N, Yu-Wai-Man P. Leber hereditary optic neuropathy: bridging the translational gap. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017;28(5):403-409.
104. Carelli V, Carbonelli M, de Co IF, et al. International Consensus Statement on the Clinical and Therapeutic Management of Leber Hereditary Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol.* 2017;37(4):371-381.
105. Sadun AA, Chicani CF, Ross-Cisneros FN, et al. Effect of EPI-743 on the clinical course of the mitochondrial disease Leber hereditary optic neuropathy. *Arch Neurol.* 2012;69(3):331-338.
106. Karaa A, Haas R, Goldstein A, Vockley J, Weaver WD, Cohen BH. Randomized dose-escalation trial of elamipretide in adults with primary mitochondrial myopathy. *Neurology.* 2018;90(14):e1212-e1221.
107. Eiberg H, Kjer B, Kjer P, Rosenberg T. Dominant optic atrophy (OPA1) mapped to chromosome 3q region. I. Linkage analysis. *Hum Mol Genet.* 1994;3(6):977-980.
108. Kjer B, Eiberg H, Kjer P, Rosenberg T. Dominant optic atrophy mapped to chromosome 3q region. II. Clinical and epidemiological aspects. *Acta Ophthalmol Scand.* 1996;74(1):3-7.
109. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Burke A, et al. The prevalence and natural history of dominant optic atrophy due to OPA1 mutations. *Ophthalmology.* 2010;117(8):1538-1546.
110. Fraser JA, Bioussé V, Newman NJ. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. *Surv Ophthalmol.* 2010;55(4):299-334.
111. Carelli V, Musumeci O, Caporali L, et al. Syndromic parkinsonism and dementia associated with OPA1 missense mutations. *Ann Neurol.* 2015;78(1):21-38.
112. Cohn AC, Toomes C, Hewitt AW, et al. The natural history of OPA1-related autosomal dominant optic atrophy. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(10):1333-1336.
113. Votruba M, Fitzke FW, Holder GE, Carter A, Bhattacharya SS, Moore AT. Clinical features in affected individuals from 21 pedigrees with dominant optic atrophy. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(3):351-358.
114. Barboni P, Carbonelli M, Savini G, et al. OPA1 mutations associated with dominant optic atrophy influence optic nerve head size. *Ophthalmology.* 2010;117(8):1547-1553.
115. Yu-Wai-Man P, Bailie M, Atawan A, Chinnery PF, Griffiths PG. Pattern of retinal ganglion cell loss in dominant optic atrophy due to OPA1 mutations. *Eye (Lond).* 2011;25(5):596-602.
116. Smith DP. Diagnostic criteria in cominantly inherited juvenile optic atrophy. A report of three new families. *Am J Optom Arch Am Acad Optom.* 1972;49(3):183-200.

117. Puomila A, Huoponen K, Mäntyjärvi M, et al. Dominant optic atrophy: correlation between clinical and molecular genetic studies. *Acta Ophthalmol Scand.* 2005;83(3):337-346.

118. Bremner FD, Tomlin EA, Shallo-Hoffmann J, Votruba M, Smith SE. The pupil in dominant optic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(3):675-678.

119. La Morgia C, Ross-Cisneros FN, Sadun AA, et al.. Melanopsin retinal ganglion cells are resistant to neurodegeneration in mitochondrial optic neuropathies. *Brain.* 2010;133(8):2426-2438.

120. Caporali L, Magri S, Legati A, et al. ATPase domain AFG3L2 mutations alter OPA1 processing and cause optic neuropathy. *Ann Neurol.* 2020;88(1):18-32.

121. Jurkute N, Leu C, Pogoda HM, et al. SSBP1 mutations in dominant optic atrophy with variable retinal degeneration. *Ann Neurol.* 2019;86(3):368-383.

122. Völker-Dieben HJ, Van Lith GH, Went LN, Klawer JW, Staal A, De Vries-De Mol EC. A family with sex linked optic atrophy: Ophthalmological and neurological aspects. *Doc Ophthalmol.* 1974; 37(2):307-326.



Doç. Dr. Hatice Daldal

Tıp eğitimini Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde, Göz Hastalıkları Uzmanlık Eğitimini Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında tamamlamıştır. Dinar Devlet Hastanesi'nde devlet hizmeti yükümlülüğünü tamamladıktan sonra Muğla Milas Devlet Hastanesi ve Uşak Devlet Hastanesi'nde çalışmıştır. 2017 yılından itibaren Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniğinde çalışmaktadır.