

DERLEME

REVIEW

Travmatik Optik Nöropati

Traumatic Optic Neuropathy

¹Alperen BAHAR / ORCID No: 0000-0001-5525-5551¹Uzm. Dr., SBÜ Dışkapı Eğitim Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye**Geliş Tarihi/Received:** 01/06/2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10/08/2024 **DOI:** 10.37783/CRJ-0443**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dışkapı EAH. Ziraat, Şht. Ömer Halisdemir Blv No:1, 06110 Altındağ/Ankara**Tel./Phone:** +905556431165 **E-posta/E-mail:** alperenbahar@hotmail.com

ÖZ

Travmatik optik nöropati (TON), kafa veya gözün travması sonrası oluşan ve ciddi görme kayıplarına sebep olabilen bir optik nöropatidir. Görme işlevlerinin ciddi şekilde etkilenebildiği bu klinik durum, 1982 yılında Anderson ve arkadaşlarının steroidin TON üzerindeki etkinliği ile ilgili yaptıkları çalışmaya kadar uygun vakalarda cerrahi dekompresyonla tedavi edilmekteydi. Sonrasında spinal kord hasarında yüksek doz steroidin etkinliğinin gösterilmesi ile tedavide steroid kullanımı tartışmaları alevlenmiş, ilerleyen yıllarda yapılan çalışmalarda etkinlik ve yan etki ile ilgili tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. Etkili tedavilerin bulunması için halen çalışmalar devam etmekte ve sonuç olarak TON, tedavisi vaka bazlı olarak değerlendirilmesi gereken, net bir konsensusun olmadığı klinik bir antite olarak karşımıza çıkmaktadır.

Anahtar kelimeler: Travmatik optik nöropati, kortikosteroid tedavisi, optik sinir dekompresyonu, nöroproteksiyon, nörorejenerasyon

Abstract

Traumatic optic neuropathy (TON) is characterized by optic nerve damage following head or eye trauma, which can lead to severe vision loss. Historically, surgical decompression was the primary treatment approach for this condition until the study by Anderson et al. in 1982, which explored the effectiveness of steroids. Subsequent research, particularly in spinal cord injury cases, sparked debates regarding steroid use in TON treatment, with studies yielding controversial results regarding both effectiveness and side effects. Ongoing research aims to identify more effective treatments for TON. As a result, TON remains a clinical challenge without a clear consensus on treatment approaches, necessitating individualized evaluation for each case.

Keywords: Traumatic optic neuropathy, corticosteroid treatment, optic nerve decompression, neuroprotection, neuroregeneration

Giriş

Travmatik optik nöropati (TON), kafa veya gözün travması sonrası optik sinirin direkt veya indirekt hasarını tanımlar. Optik sinir, retinal gangliyon hücrelerinin aksonları tarafından oluşturulur ve santral sinir sistemi aksonal hasarlarında olduğu gibi hasar sonrası aksonal

rejenerasyon kapasitesi sınırlıdır. Bu yüzden günümüze kadar olan tedavilerin odak noktası hasar sonrası ikincil etkilerle hasarın büyümesini önlemeye yönelik olmuştur. Sinirdeki bası ve bunun kan dolaşımına etkilerini önlemek için cerrahi dekompresyon ve sinir hasarı sonucu devreye

giren inflamatuvar yolak ve buna bağlı ikincil hasarı önlemeye yönelik steroid tedavisi ana tedavi modaliteleri olmuştur.^{1,2} Fakat yapılan çalışmalar, tedavilerin gözleme göre üstün olduğunu gösteren net bir sonuç vermemiştir. Bu nedenle hem aksonal rejenerasyon hem de ikincil etkilere bağlı hasarın önlenmesine yönelik yeni tedavi modaliteleri üzerine çalışmalar devam etmektedir.

Sınıflama

TON, travmanın optik siniri etkilediği anatomik bölgeye göre (optik sinir başı, intraorbital, intrakanaliküler ve intrakranial) veya travmanın etkisine göre (direkt ve indirekt) sınıflandırılabilir. Genel yaklaşım ve tedaviyi etkilemesi bakımından etkiye göre sınıflama daha fazla kabul görmüştür.^{3,4} Keskin bir yabancı cisim veya kemik parçasının optik sinire doğrudan hasar verdiği travmalardaki optik sinir yaralanmaları, *direkt* travmatik optik nöropati olarak adlandırılır. Bu tip yaralanmalar genellikle yüksek enerjili, yüz orta hattına da ciddi hasarların alındığı açık yaralanmalardır. Sinire doğrudan baskı ile tamamen sinirin anatomik olarak ayrılmasına giden geniş bir spektrumda saptanabilir. Sarkies ve arkadaşları ayrıca *optik sinir avulsiyonu*, *optik sinir kılıfı hemorajisi*, *orbital hemoraji* ve *orbital amfizem* varlığında oluşan optik nöropatileri de direkt başlığı altında sınıflandırmıştır.³ Bu sınıflamaya göre direkt hasar olması için gerekli kesici hasar veya künt baskı dışında globun rotasyonuna bağlı avulsiyon veya sıvı-hava baskısı da direkt TON'a dahil edilmiştir. Daha sık saptanan *indirekt* travmatik optik nöropati ise kafaya özellikle frontaldan alınan darbeler sonucu ortaya çıkan enerjinin sinirler tarafından sönmülmesi sonucu oluşur. Kontüzyo serebri ile benzer bir patogeneze sonucu enerji sinirlerde esneme, çekilme ve etraf sert dokulara çarpma gibi indirekt etkilere ve hasara sebep olur.

Bu sınıflamalar dışında retinal arterin optik sinire giriş noktasına göre ön ve arka TON şeklinde bir sınıflama da vardır. Retinal arterin optik sinire girdiği yerin devamında olan ön TON'larda retinal dolaşım etkilenmesi, buna bağlı görme fonksiyonları üzerinde sekonder etkiler beklenebilir ve funduskopi de bulgular saptanabilir.⁴

Epidemiyoloji

Penetran veya künt bir kafa travması sonrası görme fonksiyonlarında hasar meydana gelme olasılığı, eski vaka serilerinde %0.7-2.5 aralığında saptanmıştır.⁵⁻⁸ Üçüncü basamak bir hastanenin nörooftalmoloji servisinde

bildirilen 326 hasta içeren geniş bir seride, yapılan ileri tetkikler sonrası %12 (40) hastada kafa travması sonrası TON ile uyumlu defisitler saptanmış, %7 (23) hastada görsel şikayetler yokken, başka patolojiler için yapılan görme alanı gibi tetkikler sonucu dolaylı olarak konmuştur.⁹ Bu seride bildirilen vakaların büyük kısmı indirekt TON olarak bildirilmiş ve yapılan ileri tetkikler, indirekt TON sıklığının beklenenden daha sık olduğunu göstermiştir. Pediatrik popülasyon ile ilgili yapılan bir çalışmada ise yıllık insidans milyonda yaklaşık bir olarak bulunmuştur.¹⁰ TON için en sık sebepler, tüm yaş gruplarında benzer olarak, trafik kazaları, düşmeler, spor yaralanmaları ve silahlı yaralanmalar olarak saptanmıştır.¹¹ TON için diğer oküler ve genel travma etyolojisinde olduğu gibi orta yaş erkek grubunda sıklık artmaktadır.^{7,12}

TON'nun nadir bir sebebi de iyatrojenik yaralanmalardır. Orbital cerrahiler, maksillofasiyal yaralanmaların tamiri ve endoskopik sinüs cerrahisi sırasında oluşan direkt TON'lar bildirilmiştir.¹³⁻¹⁹

Patofizyoloji

Direkt TON'da optik sinir aksonlarında kesilme veya ezilme sonucu hasar oluşurken, indirekt TON'un oluşma mekanizması daha karışıktır. Alınan darbenin optik sinir üzerindeki indirekt etkileri genel olarak birincil ve ikincil etkiler olarak sınıflandırılabilir. Darbeyle iletilen enerjinin direkt akson iskeletine mekanik hasarı ve optik sinirin mikro sirkülasyonunu bozması sonucu oluşan akut iskemik hasar primer etkilerdir. Hasarlı ve çevredeki sağlam nöronların apoptozunu içeren daha sonraki süreç ise sekonder etkiler olarak açıklanır.²⁰⁻²²

Birçok farklı indirekt mekanizma optik sinir hasarına sebep olabilir. Özellikle orbital rim veya frontotemporalden kafaya alınan darbelerin sahip olduğu enerji, orbital kemikler üzerinden milisaniyeler içinde orbita apeksi ve optik kanalda toplanır ve yoğunlaşır.^{1,12,23} Optik sinirin kılıfı optik kanal içinde kemik periosteumu ile sıkıca yapışıktır ve optik sinirin travma sonrası en sık hasar alan kısmı da intrakanaliküler kısımdır.²⁴ Travmanın sinir üzerindeki direkt etkisi ve vasküler hasar sonucu meydana gelen optik sinir ödemi, sinirin optik kanal içinde daha da sıkışması ve kompartman sendromu benzeri bir mekanizma ile beslenmesinin daha da bozulması ile sonuçlanır.²⁵ Bu kısır döngü sonucu apoptotik süreçler tetiklenir ve hasarın boyutu artar. Kısır döngüyü sonlandırmak, optik sinir dekompresyonu ve medikal tedavilerin ana amacıdır. Kafa travması sonrası hayatını kaybedenler üzerinde postmortem

yapılan bir çalışmada optik sinir kesitlerinde %83 sinir kılıfı içinde kanama, %36 interstisyel kanama ve %44 aksonal yapıda bozulma saptanmıştır.²⁶ Bu sonuçlar vasküler hasarın boyutlarını gözler önüne sermektedir. Hastaların büyük bölümünde görme kaybı hemen meydana gelir ama %10'luk bir kısımda kayıp zamanla derinleşir.²⁷ Sekonder etkilere bağlı benzer kayıplar hayvan çalışmalarında da saptanmış, örneğin farelerde kafa travması sonrasında birkaç hafta boyunca gittikçe ilerleyen retinal gangliyon hücrelerinde aksonal hasar gösterilmiştir.²⁸

Optik sinirin diğer santral sinir sistemi nöronları gibi rejenerasyon kapasitesi sınırlıdır. Bu yüzden apoptozis sekonder hasarda en önemli patogenezdır. Yapılan araştırmalarda travma sonrası hasar alan retinal gangliyon hücrelerinin büyük kısmının 2 haftalık süreç içinde apoptozise uğradığı gösterilmiştir.²⁹ İnterlökin 1 B (IL-1B), tümör nekrozis faktör (TNF), Cysteine- X amino asit-Cysteine 110 (Cxc110), kemokin ligand 2 (Ccl2) gibi kemokin ve proinflamatuvar sitokinler bu steril inflamasyon ve apoptozise gidiş sürecinde etkin moleküllerdir.³⁰

Yüksek enerjili darbeler sonucu optik kanal kırılıp direkt TON ile sonuçlanan yaralanmalar da meydana gelebilir. Bazı vakalarda göz küresinin darbe ile beraber hızlı hareketi ve dönmesi sonucu sinir avulsiyonu gerçekleşebilir. Direkt hasarda sinir aksonlarının mekanik olarak kesilmesi veya hasarı olduğu için tedaviye cevapları ve iyileşmeleri çok daha zordur. Özellikle travma sonrası ışık kaybı olan hastalarda görme kazanımı çok beklenmez.

Klinik Değerlendirme

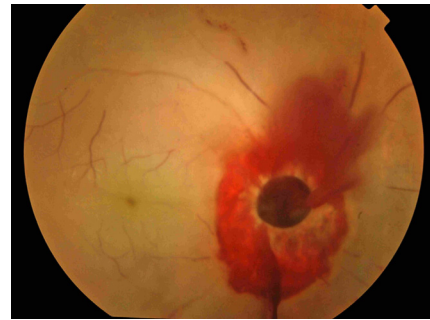
TON hastaları adli vakalardır. Hastalara klinik yaklaşımda bulunurken bu her zaman göz önünde bulundurulmalı ve gerekli bildirimler yapılmalıdır. Klinikte TON tanısı için görme kaybı, pupiller refleksde bozulmalar, renkli görmede ve görme alanında kayıp klinik muayenede saptanabilecek bulgulardır.

Kafa travması sonrası TON görülme sıklığı tahmin edilenden daha sıktır. Direkt TON hastalarında genellikle travma sonrası görmede hemen bir kayıp ve görüntülemeye net bulgular söz konusu olduğu için tanı nettir. İndirekt TON ise görme keskinliği 20/20 seviyesinden ışık hissinin kaybına kadar geniş bir aralıkta saptanabilir. Bazı vakalarda görme kaybı zamanla gelişir. Bazı hastalarda ise görme keskinliği etkilenmezken, görme alanı veya kontrast kaybı gibi diğer görme fonksiyonlarında etkilenmeler olabilir.⁹ Bilinç kaybı olmayan hastaların %10'luk kısmında görme saatler sonra

bozulmaya başlar.³¹ Bu nedenlerle ve travmanın diğer etkilerine odaklanıldığı için tanı atlanabilir.

Gecikmiş veya olmayan ışık refleksi optik nöropatilerin ortak özelliğidir. Sinir hasarının büyük ve asimetric olduğu, özellikle direkt TON'larda, indirekt refleks varlığında direkt ışık refleksinde kayıp izlenirken; daha az hasar olduğu durumlarda etkilenen gözde diğer göze oranla pupil refleksinde gecikme yani rölafif afferent pupiller defekt (RAPD) varlığı saptanabilir. RAPD varlığı özellikle asimetric hasarı göstermede, görme keskinliğinden çok daha anlamlıdır.³² Görme keskinliği her iki gözde tam olsa bile RAPD varlığı saptanabilir. RAPD varlığı optik sinir hasarına spesifik bir bulgu değildir. Bu yüzden tek başına RAPD varlığına bakılarak dekompresyon gibi bir girişim düşünülmemelidir.³³ RAPD varlığında sonuçların kantitatif değerlendirilmesi için fotografik nötral yoğunluk filtreleri kullanılarak göz içine giren ışık miktarına göre derecelendirme yapılabilir. RAPD varlığı ve derecesi, başlangıç ve sonuç görme keskinliği ile de yüksek korelasyon gösterir.³⁴ RAPD yokluğu TON varlığını dışlamaz çünkü bilateral hasar varlığında RAPD saptanmayabilir.

Fundoskopi ile retina ve optik diskin muayenesi her hastada yapılmalıdır fakat dilatasyon özellikle kafa travması nedeniyle pupil takibi yapılan hastalarda kontrendikedir. Pupil dilate edildiyse diğer branş hekimlerinin farkındalığı için görülebilen bir yerde hastanın pupillerinin dilate edildiği belirtilmelidir.³⁵ Anterior TON'lar çoğunlukla optik disk ve fundus bulguları ile beraber bulunur. Bu hastalarda santral retinal arter ve/veya santral retinal ven tıkanıklığı ve buna bağlı fundus bulguları saptanabilir. Eğer optik sinir göz küresinden avulsiyon şeklinde ayrıldıysa optik diskte kanama halkası veya derin bir çukurluk gözlemlenebilir (Şekil).^{36,37} Optik disk ödemi bu bulgulara eşlik edebilir. Optik disk ödeminin bilateral olması durumunda ise kafa içi basınç artışından şüphelenilmelidir. TON'lu hastaların büyük kısmını oluşturan posterior TON'lu hastalarda ise fundus genellikle normaldir. Bu yüzden bilinci de kapalı olan hastalarda tek bulgu RAPD olabilir.



Şekil: Optik sinir avulsiyonu sonrası optik sinirin funduskopi görüntüsü

Bilinci açık, koopere olabilen hastalardan görme alanı testi yapılması gereklidir. Görme alanı, hasarın yerini göstermede anlamlıdır ama TON için spesifik bir görme alanı defekti yoktur.³⁸ Sinirin en sık hasar aldığı yer olan optik kanalın üst tarafta bağlantıların sıklığı ve pial damarların daha kolay etkilenebilme olasılığı, TON'larda alt altitudinal defektlerin daha sık gözlemlenebileceği düşüncesine sebep olmuştur.⁴ Hastanın takiplerinde başlangıç ve sonraki görme alanı kayıplarının takibi progresyon açısından anlamlıdır.³⁹

TON için şüphede kalındığı durumlarda ve prognozun tespiti için görsel uyarılmış potansiyel ölçümü (VEP) yardımcı bir yöntemdir. Pupiller cevabın güvenilirmez olduğu bilateral hasar gibi durumlarda VEP gerekli olabilir.⁴⁰ VEP amplitüdünün görsel iyileşme ile yüksek korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.^{41,42}

Optik koherens tomografinin (OKT) erken dönemde TON tespitinde anlamı düşüktür. Olaydan yaklaşık 10 gün sonra OKT de ilk anlamlı değişiklikler saptanabilir.⁴³ Uzun süreli progresyon ve tedavi değerlendirilmesinde retina sinir lifi kaybı takibi için kullanılabilir.^{44,45}

Görüntüleme

Sadece TON şüphesinde bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) gibi görüntüleme yöntemlerinin gerekliliği tartışmalıdır. Görüntüleme yöntemine ulaşımın kolaylığına göre klinikler kendi algoritmalarını uygularlar.^{46,47} TON beraberliğinde eşlik eden intrakraniyal kanamalar, kraniyofasiyal kırıklar, retro veya periorbital hemorajiler ve diğer travmatik nöropatiler varlığında veya cerrahi girişim düşünülüyorsa görüntüleme yöntemlerine başvurulur. Yirmi dört TON'lu hastanın BT ve MR görüntülerinin değerlendirildiği bir çalışmada 19 hastada kafa kemiklerinde kırık, 7 hastada ise intrakranial kanama tespit edilmiştir.⁴⁸ Orbital duvar veya kanalda kırık, göz içi yabancı cisim varlığı gibi ihtimaller söz konusu olduğunda istenmesi gerekli tetkik BT'dir.²⁰ Yüksek çözünürlüklü BT ile kesit aralıkları daraltılarak küçük boyutlu yabancı cisim ve kırıkların tespiti daha kolay yapılabilir. Son yıllarda 64 veya daha fazla sıralı dedektör içeren çok kesitli (multi-slice) spiral BT'ler ile bu duyarlılık çok daha fazla artmıştır. Bu teknik cerrahi girişimler öncesi etkin bir görüntüleme sağlar.^{49,50}

MR'a acil durumlarda ulaşım BT kadar kolay olmasa da optik sinir devamlılığının değerlendirilmesi ve optik sinir kılıfı hematomlarının görüntülenmesinde tomografiden üstündür.³⁸ Optik sinir retinal gangliyon hücrelerinden kaynaklanır ve beyindeki beyaz cevher ile aynı özellikte

olmasından dolayı difüzyon tensör MR ile değerlendirilebilir. Difüzyon tensör MR beyaz cevherdeki mikroyapısal değişikliklerin saptanmasında etkin ve güvenilir bir yöntemdir.⁵¹ Difüzyon tensör MR ile yapılan bir çalışmada ilk hafta anlamlı bir sonuç izlenmezken ikinci haftadan itibaren fraksiyonel anizotropinin azaldığı ve bir ay sonra da azalmanın devam ettiği tespit edilmiştir.⁵² İndirekt TON tanısında difüzyon ağırlıklı MR'da artmış hiperintensite saptanabileceği de gösterilmiştir.⁵³

TON hastalarında santral retinal arter hemodinamiğini değerlendirmek için doppler ultrasonografi kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda TON hastalarında sistolik akım hızı ve diyastol sonrası akım hızlarında azalma saptanmıştır.^{54,55} Özellikle optik sinir kılıfı çapının ölçümü, sinir fonksiyonlarını göstermek için anlamlı bulunmuştur. Görüntü alımını kolaylaştırmak ve standardize etmek için için yeni protokoller önerilmiştir.^{56,57}

Yönetim

İndirekt TON sonrası vakaların yaklaşık yarısında, sadece gözlem ile düzelme bildirilmiştir.⁵⁸⁻⁶¹ Başlangıç görme keskinliği en önemli prognostik belirteçtir ve ışık hissi kaybında görsel düzelme ihtimali oldukça düşüktür.^{31,62} Eşlik eden bilinç kaybı, 48 saat sonra görmeye herhangi bir artış saptanmaması, VEP'de ciddi kayıp varlığı diğer kötü prognostik faktörlerdir.^{61,62} Retina sinir lifi tabakası üzerine yapılan bir çalışmada retina sinir lifindeki incelmanın 2. hafta başlayarak 20. haftaya kadar devam ettiği saptanmıştır. Bu süre sonrasında tedavilerin etkin olması beklenmez.⁶³ Direkt TON ise düzelme ihtimalinin çok düşük olduğu ciddi görme kaybına neden olur ve faydası gösterilmiş herhangi bir tedavi şekli yoktur.

TON doğası gereği her bir vakanın birbirinden farklı olduğu, bu nedenle üzerine karşılaştırmalı çalışmaların yapılmasının oldukça zor olduğu tıbbi bir durumdur. Çalışmaların sonucunda üzerinde konsensusun sağlandığı bir tedavi metodu yoktur ve tartışmalar hala devam etmektedir.⁶⁴ Günümüzde indirekt TON için tedavi stratejileri medikal tedavi, cerrahi tedavi, medikal ve cerrahi kombinasyonu veya sadece gözlem olarak sıralanabilir.

Medikal Tedavi

TON'un tedavisi için hedeflenen noktalar travmanın sekonder etkileri ve optik diskteki ödeme bağlı dolaşım bozukluğunu önlemeye yöneliktir. Bu amaçla üzerinde en çok tartışılan ve çalışma yapılan medikal tedavi steroid tedavisi olmuştur. Anti inflamatuvar etkileri ile oksidasyon ve lipid

peroksidasyonunu önleyeceği ve nöroprotektif etkili olacağı düşüncesi tedavinin temelini oluşturur.^{65,66} Bu amaçla 1982 yılında Anderson ve arkadaşları 7 vakalık TON serisinde steroid kullanımı sonrası 4 hastada anlamlı iyileşme saptamış ve TON hastalarında steroid kullanımı ve farklı dozların etkinliği tartışılmaya başlamıştır. Spinal kord yaralanmaları üzerine yapılan hayvan çalışmalarında steroidin iyileşmeyi arttırabileceği⁶⁷ ve aksonal hasarda steroidin etkili bir tedavi olabileceği sonucunu vermesi üzerine Amerika Birleşik Devletleri'nde ulusal akut spinal kord yaralanması çalışmaları (NASCIS-II ve III) yapılmıştır. Travma sonrası ilk 8 saat içinde başlanan 30 mg/kg bolus sonrası, 24 veya 48 saat, saat başı 5.4 mg/kg metilprednizolon infüzyonuyla kontrol grubuyla karşılaştırılınca bulgulara anlamlı düzelme saptanmıştır.^{68,69} Bu çalışmalarda randomizasyon ve klinik bulguların anlamlılığı, alt grupların post hoc analizlerinin yapılmasıyla birlikte eleştiriler almıştır.⁷⁰ Steroid etkinliğinin TON için belirlenmesi amacıyla uluslararası travmatik optik nöropati çalışması planlanmış; steroid, cerrahi dekompresyon ve gözlem karşılaştırılmıştır. Çalışmada tedaviye travma sonrası ilk 7 gün içinde metilprednizolon ile başlanmış, verilen toplam ilaç dozuna göre 5400 mg megadoz, 2000-5399 mg çok yüksek doz, 500-1999 mg yüksek doz, 100-499 orta doz ve 100 ün altı düşük doz olacak şekilde hastalar gruplandırılmıştır. İlaçın verilmiş yolu ise ayrıca tanımlanmamıştır. Tedaviler, doz seçenekleri ve tedaviye başlama süreleri karşılaştırılmış son görme keskinlikleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.⁷¹ Otuzbir hasta içeren başka bir çalışmada 3 gün 250mg/kg IV sonrası 14 gün oral 1mg/kg metilprednizolon şeklindeki tedavi ile placebo karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark bulunamamıştır.⁷² Bu çalışmalarla benzer olarak steroidin gözleme karşı üstün olmadığını gösteren başka çalışmalar da vardır.^{12,60,73} TON ile ilgili hayvan çalışmalarında da tutarlılık yoktur. Bir çalışmada TON sonrası steroidin retinal akson ve ganglion hücrelerin hayatta kalmasına herhangi bir etkisi gösterilmemişken,⁷⁴ başka bir çalışmada hayatta kalma sürelerini kısalttığı, travma sonrası hücrelerin kendini koruma mekanizmasını bozduğu savunulmuştur.⁷⁵ Diğer bir çalışmada ise travma sonrası kan akımının bozulmasını engellediği ve optik sinirin korunmasını sağladığı bildirilmiştir.⁷⁶ Tüm bu tartışmalar eşliğinde streoide bağlı yan etkiler de göz önünde bulunmalıdır. Özellikle ciddi kafa travması varlığında megadoz steroid kullanımının mortaliteyi ciddi olarak arttırdığı tespit edilmiştir.⁷⁷

Eritropoetin hipoksi ve anemiye cevap olarak böbrek intrensek hücreleri tarafından salınan, otokrin ve parakrin etkileri olan bir hormondur.⁷⁸ Hematopoetik kök hücrelerin farklılaşmalarını uyarması dışında kalp, endotel, santral sinir sistemi ve retinada da reseptörleri bulunur.^{79,80} Bu

reseptörler aracılığı iskemik koşullara karşı nöroprotektif etkiler gösterir.⁸¹ TON modellemelerinde nöroprotektif etkileri ve toksik olmadığı gösterilmesiyle insan deneylerine başlanmıştır.⁸²⁻⁸⁴ Travma sonrası 3 günlük 10.000 ünite intravenöz eritropoetin tedavisi, gözlem ile karşılaştırmış ve son görme keskinliği gözlem gurubundan üstün bulunmuştur.⁸⁵ On sekiz hasta içeren başka bir vaka serisinde, travma sonrası 2 hafta içinde başlanan 3 günlük 20.000 ünite eritropoetin tedavisi etkili ve güvenilir bulunmuştur.⁸⁶ Ardından yapılan çok merkezli bir faz 3 çalışmada steroid, eritropoetin ve gözlem karşılaştırılmıştır. Tedavi gruplarına tedavi travma sonrası ilk 3 hafta içinde başlanmış, eritropoetin dozu 13 yaş altına 10.000 13 yaş üzerine 20.000 ünite olacak şekilde ayarlanmıştır. Steroid grubuna ise 250 mg/gün metilprednizolon sadece 3 gün boyunca IV olacak şekilde başlanmıştır. Bu çalışma sonucunda eritropoetin grubunda renkli görmedeki düzelme anlamlı bulunmuş fakat son görme keskinliği açısından gruplar arası fark saptanmamıştır.⁸⁷ Eritropoetin travmadan belli bir süre geçse de etkin olabileceği de gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada hastalar travmadan sonra ilk 3 ay ve 3-36 ay arası olarak iki gruba ayrılmış ve intravitreal (2000 IU/0.2 ml) eritropoetin uygulanmıştır. Her iki grupta da VEP amplitüd ve latansında iyileşme saptanmıştır.⁸⁸ Eritropoetin kullanımına bağlı bildirilen en önemli yan etki ise geçici hipotansiyondur ve özellikle multipl travmalı ve stabil olmayan hastalarda ciddi sorunlara neden olabilir.⁸⁶

Bu tedavilerin yanında birçok deneysel tedavinin araştırması da devam etmektedir. Glutamat NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptör blokajının TON'lu hayvan deneylerinde retinal gangliyon hücrelerinin hayatta kalımı üzerine olumlu etkileri saptanmıştır.^{89,90} Bu amaçla memantin, fenitoin, dizosilpin deksanabiol, traksoprodil gibi NMDA reseptör blokörleri ile olumlu sonuçlar bildiren çalışmalar vardır.^{91,92} TNF blokajı için kullanılan etanercept, antioksidan moleküller olan puerarin ve elamipretide, apoptozis yolak blokörleri olan rapamisin, carnosine gibi moleküller ile yapılan çalışmaların sonuçları umut vadetmektedir.⁹³⁻⁹⁶

Nöronların yaşamının devamı ve rejenerasyonunda görev alan beyin derive nörotrofik faktör (BDNF) ve siliyer nörotrofik faktör (CNTF) gibi nörotrofik faktörlerle yapılan çalışmalarda kısa süreli olumlu etkiler tespit edilse de daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.⁹⁷⁻⁹⁹

Son zamanlarda çalışmalar kök hücre nakline de yoğunlaşmıştır. Embriyonik umbilikal kord kökenli, mezenşimal ve adipoz doku kökenli kök hücre ile TON modellemelerinde yapılan çalışmalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında retinal gangliyon hücrelerinde aksonal sağkalım ve rejenerasyonu arttırdığı saptanmıştır.¹⁰⁰⁻¹⁰³

Kodlanmayan RNA lar, proteine dönüşmeyen ve hücre içi birçok farklı fonksiyona sahip RNA grubudur. MiR-19a, miR-3b, miR-30b, miR-21, miRNA ve siRNA gibi kodlanmayan RNA molekülleri ile aksonal ve retinal dejenerasyon üzerine yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmiştir.¹⁰⁴⁻¹⁰⁸

Nöronal hastalıkların tedavisinde umut vadeden yeni tedavilerden biri de mitoterapidir.¹⁰⁹ TON modellemelerinde intravitreal uygulanan intakt aktif mitokondri transplantasyonu sonrası retinal gangliyon hücrelerinin oksidatif metabolizmalarında ve elektrofizyolojik aktivitelerinde artış saptanmıştır.¹¹⁰

Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavide asıl amaç ödem, kırık veya hematoma sinire olan baskısını önlemektir. Bu nedenle uygun hastayı tespit etmek tedavinin en önemli basamağını oluşturur. Genel olarak endikasyonlar; görüntülemeye sinire baskı yapan hematoma veya kırık parçası varlığı, ilk tıbbi tedaviye zayıf yanıt, cerrahi öncesi VEP yanıtlarında optik sinir hasarı varlığı ile uyumlu sonuçlar ve oküler dokularda veya optik sinirde ciddi hasarın olmamasıdır.¹¹¹ Optik sinirde disseksiyon veya avulsiyon varlığı, optik sinirde atrofi, travmatik karotikokavernöz fistül veya travmatik kavernöz karotis arter psödoanevrizmasının varlığı ise cerrahinin kontrendikasyonlarıdır.¹¹² Cerrahi yöntem olarak klasik eksternal etmoidektomi ve medial transorbital yaklaşım, transkranyal yaklaşım, minimal invazif optik sinir cerrahisi ve endoskopik endonasal yaklaşım gibi farklı yöntemler kullanılabilir.¹¹¹ Endoskopik yaklaşım da kozmetik sonuçlar daha iyi ve daha az doku tahribatı yapılırken diğer girimler daha invaziv olmalarına karşın sinir dekompresyonu daha geniş yapılabilir ve sinire olan baskı daha fazla azaltılır.¹¹¹ Bununla birlikte eşlik eden hematoma varlığı, beyin parankim hasarı, diğer kemiklerde var olan hasar gibi durumlara göre uygun cerrahi seçilebilir. Cerrahinin zamanlaması ile ilgili ise yapılan bir meta analizde ilk 3 gün etkinliğin yüksek fakat 7 günden sonra bile etkili olabileceği bildirilmiştir.¹¹³ Transkranyal optik sinir dekompresyonu sonrası görmede artış oranları farklı çalışmalarda %30-70¹¹⁴⁻¹¹⁶ aralığında bildirilirken, endoskopik cerrahi sonrası sistematik bir derlemede %51-58¹¹³ aralığında bildirilmiştir. İyatrojenik karotis ve oftalmik arter yaralanması, beyin omurilik sıvı kaçağı, iyatrojenik optik sinir hasarı ve enfeksiyon cerrahinin önemli komplikasyonlarıdır.

Sonuç

TON; tedavisi için net bir konsensusun olmadığı, vaka temelli tedavilerin uygulanabileceği bir patolojidir.

Sıklığının az olması ve insanlar üzerinde yeni çalışmalar yapılmasının zorluklarından dolayı bu alandaki çalışmalara yönelim azalmıştır. Yeni tedavi yöntemlerine ihtiyaç vardır ve çoğunluğu hayvan çalışmaları şeklinde olmak üzere çalışmalar devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Anderson RL, Panje WR, Gross CE. Optic nerve blindness following blunt forehead trauma. *Ophthalmology* 1982;89(5):445-455.
2. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the second national acute spinal cord injury study clinical trial. *N Engl J Med*. 1990;322(20):1405-1411.
3. Sarkies N. Traumatic optic neuropathy. *Eye*. 2004;18(12): 1122-1125.
4. Steinsapir KD, Goldberg RA. Traumatic optic neuropathy. *Surv Ophthalmol*. 1994;38(6): 487-518.
5. Edmund J, Godtfredsen E. Unilateral optic atrophy following head injury. *Acta Ophthalmol*. 1963;41(4):693-697.
6. Nau HE, Gerhard L, Foerster M, Nahser HC, Reinhardt V, Joka T. Optic-nerve trauma d clinical, electrophysiological and histological remarks. *Acta Neurochirurg*. 1987;89:16e27.
7. Pirouzmand F. Epidemiological trends of traumatic optic nerve injuries in the largest Canadian adult trauma center. *J Craniofac Surg*. 2012;23(5):516-520.
8. Cockerham GC, Goodrich GL, Weichel ED, et al. Eye and visual function in traumatic brain injury. *J Rehabil Res Dev*. 2009;46(7):811-818.
9. Van Stavern GP, Bioussé V, Lynn MJ, et al. Neuro-ophthalmic manifestations of head trauma. *J Neuro-Ophthalmol*. 2001;21(3):112-117.
10. Ford RL, Lee V, Xing W, Bunce C. A 2-year prospective surveillance of pediatric traumatic optic neuropathy in the United Kingdom. *J AAPOS*. 2012;16(2):413-417.
11. Pirouzmand F. Epidemiological trends of traumatic optic nerve injuries in the largest Canadian adult trauma center. *J Craniofac Surg*. 2012;23(2):516-520.
12. Lee R, Ford L, Xing W, Bunce C, Foot B. Surveillance of traumatic optic neuropathy in the UK. *Eye*. 2010;24(2):240-250.
13. Bonavolontà G. Postoperative blindness following orbital surgery. *Orbit*. 2005;24(3):195-200.
14. Cruz AA, dos Santos AC. Blindness after Le Fort I osteotomy: a possible complication associated with pterygomaxillary separation. *J Craniomaxillofac Surg*. 2006;34(4):210-216.
15. Shibuya TY, Feinberg SM, Mathog RH, et al. Visual risks of facial fracture repair in the setting of traumatic optic neuropathy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132(3):258-264.
16. Rocca F, Boffano P, Guglielmi V, et al. Role of the maxillofacial surgeon in the management of severe ocular injuries after maxillofacial fractures. *J Emerg Trauma Shock*. 2011;4(2):188-193.
17. Vásquez LM, González-Candial M. Permanent blindness after endoscopic sinus surgery. *Orbit*. 2011;30(2):108-110.

18. Kim JY, Kim HJ, Kim CH, Lee JG, Yoon JH. Optic nerve injury secondary to endoscopic sinus surgery: an analysis of three cases. *Yonsei Med J.* 2005;46(2):300-304.
19. Kim JW, Chin BR, Park HS, Lee SH, Kwon TG. Cranial nerve injury after Le Fort I osteotomy. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(3):327-329.
20. S Karimi, A Arabi, I Ansari, T Shahraki, S Safi. A systematic literature review on traumatic optic neuropathy. *Ophthalmol.* 2021;26(55):53-58.
21. Levkovitch-Verbin H, Quigley HA, Martin KR, Zack DJ, Pease ME, Valenta DF. A model to study differences between primary and secondary degeneration of retinal ganglion cells in rats by partial optic nerve transection. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44 (08):3388-3393.
22. Atkins EJ, Newman NJ, Biousse V. Post-traumatic visual loss. *Rev Neurol Dis.* 2008;5(2):73-81.
23. Deck C, Willinger R. Improved head injury criteria based on head FE model. *Int J Crashworthiness.* 2008;13(6):667-678.
24. Mozo CM, Del Barrio TL, Rodríguez UI, Urriza MJ. Indirect traumatic optic neuropathy after blunt head trauma. *J Fr Ophtalmol.* 2020;43(9):e317-e320.
25. Patrick Yu-Wai-Man. Traumatic optic neuropathy-clinical features and management issues. *Taiwan J Ophthalmol.* 2015;5(1):3-8.
26. Crompton MR. Visual lesions in closed head injury. *Brain.* 1970;93(4):785-792.
27. B Chen, H Zhang, Q Zhai, H Li, C Wang, Y Wang. Traumatic optic neuropathy: a review of current studies. *Neurosurg Rev.* 2022;45(3):1895-1913.
28. Cohen A, Bray GM, Aguayo AJ. Neurotrophin-4/5 (NT4/5) increases adult rat retinal ganglion cell survival and neurite outgrowth in vitro. *J Neurobiol.* 1994;25(4):953-959.
29. Tao W, Dvorianchikova G, Tse BC, et al. A novel mouse model of traumatic optic neuropathy using external ultrasound energy to achieve focal, indirect optic nerve injury. *Sci Rep.* 2017;7(1):11779.
30. Fontaine V, Mohand-Said S, Hanoteau N, et al. Neurodegenerative and neuroprotective effects of tumor Necrosis factor (TNF) in retinal ischemia: opposite roles of TNF receptor 1 and TNF receptor 2. *J Neurosci.* 2002;22(7):RC216.
31. Levin LA, Beck RW, Joseph MP, Seiff S, Kraker R. The treatment of traumatic optic neuropathy: the international optic nerve trauma study. *Ophthalmology.* 1999;106(7):1268-1270.
32. Goldenberg-Cohen N, Miller NR, Repka MX. Traumatic optic neuropathy in children and adolescents. *J AAPOS.* 2004;8(01):20-27.
33. Miller NR. Traumatic optic neuropathy. *J Neurol Surg B.* 2021;82(5):107-115.
34. Tabatabaei SA, Soleimani M, Alizadeh M, et al. Predictive value of visual evoked potentials, relative afferent pupillary defect, and orbital fractures in patients with traumatic optic neuropathy. *Clin Ophthalmol.* 2011;5(1):1021-1026.
35. Alford MA, Nerad JA, Carter KD. Predictive value of the initial quantified relative afferent pupillary defect in 19 consecutive patients with traumatic optic neuropathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2001;17(05):323-327.
36. Tsoelas NV, Arvanitis PG. Avulsion of the optic nerve head after orbital trauma. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(03):394-394.
37. Hillman JS, Myska V, Nissim S. Complete avulsion of the optic nerve. A clinical, angiographic, and electrodiagnostic study. *Br J Ophthalmol.* 1975;59(09):503-509.
38. Hathiram BT, Khattar VS, Sonawane HP, Watve PJ. Traumatic optic neuropathy our experience. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;62(3):229-235.
39. Carta AL, Ferrigno R, Leaci A, et al. Long-term outcome after conservative treatment of indirect traumatic optic neuropathy. *Eur J Ophthalmol.* 2006;16(6):847-850.
40. Siyanaki MRH, Azab MA, Lucke-Wold B. Traumatic optic neuropathy: update on management. *Encyclopedia (Basel, 2021).* 2023;3(1):88-101.
41. Mahapatra A. Visual evoked potentials in optic nerve injury. Does it merit a mention? *Acta Neurochir.* 1991;112(1-2):47-49.
42. Holmes MD, Sires S. Flash visual evoked potentials predict visual outcome in traumatic optic neuropathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2004;20(5):342-346.
43. Lee JY, Cho K, Park KA, Oh SY. Analysis of retinal layer thicknesses and their clinical correlation in patients with traumatic optic neuropathy. *PLoS One.* 2016;11(6):e0157388.
44. Cunha LP, Costa-Cunha LV, Malta FS, Monteiro ML. Comparison between retinal nerve fiber layer and macular thickness measured with OCT detecting progressive axonal loss following traumatic optic neuropathy. *Arq Bras Oftalmol.* 2009;72(5):622-625.
45. Chauhan BC, Stevens KT, Levesque JM et al. Longitudinal in vivo imaging of retinal ganglion cells and retinal thickness changes following optic nerve injury in mice. *PLoS One.* 2012;7(6):e40352.
46. Raji MR, Manfredi SJ, Gabriele OF, Sprinkle PM, Weinstein GW. Computerized tomography-evaluation in facial trauma associated with blindness. *Am J Neuroradiol.* 1982;3(1):92.
47. Seiff SR, Berger MS, Guyon J, Pitts LH. Computed tomographic evaluation of the optic canal in sudden traumatic blindness. *Am J Ophthalmol.* 1984;98(6):751-755.
48. Lee KF, Muhd Nor NI, Yaakub A, Wan Hitam WH. Traumatic optic neuropathy: a review of 24 patients. *Int J Ophthalmol.* 2010;3(2):175-178.
49. Yang Q, Li Y, Zou Y et al. Computer-assisted three dimensional reconstruction and spatial stereotaxis study of optic canal with multiplayer spiral computed tomographic. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2008;22(2): 306-308.
50. Schramm A, Suarez-Cunqueiro MM, Rücker M et al. Computer-assisted therapy in orbital and mid-facial reconstructions. *Int J Med Robot.* 2009;5(3):111-124.
51. Dutton G, Al-Qurainy I, Stassen L, Titterton D, Moos K, El-Attar A. Ophthalmic consequences of mid-facial trauma. *Eye.* 1992;6:86-89.
52. Li J; Shi W; Li M; Wang Z; He H; Xian J; Lv B; Yan F Time-dependent diffusion tensor changes of optic nerve in patients with indirect traumatic optic neuropathy. *Acta Radiol.* 2014;55:855-863.
53. Bodanapally U, Shanmuganathan K, Shin R et al. Hyperintense optic nerve due to diffusion restriction: Diffusion-weighted imaging in traumatic optic neuropathy. *Am J Neuroradiol.* 2015;36:1536-1541.
54. Shi W; Wang H-Z; Song W-X; Yang W-L; Li W-Y; Wang N-L Axonal loss and blood flow disturbances in the natural course of indirect traumatic optic neuropathy. *Chin Med J.* 2013;126:1292-1297.
55. Ustymowicz A, Mariak Z, Obuchowska I, Mariak Z, Kochanowicz J. Blood flow disturbances in the central retinal artery in patients with traumatic optic neuropathy. *Med Sci Monitor.* 2009;15:CR366-CR371.

56. Shankar H, Pagel PS, Warner DS. Potential adverse ultrasound-related biological effects: a critical review. *J Am Soc Anesthesiol.* 2011;115:1109-1124.
57. Rasulo FA, Bertuetti R. Transcranial Doppler and optic nerve sonography. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33:S38-S52.
58. Steinsapir KD. Treatment of traumatic optic neuropathy with high-dose corticosteroid. *J Neuro-Ophthalmol.* 2006;26: 65e67.
59. Cook MW, Levin LA, Joseph MP, Pinczower EF. Traumatic optic neuropathy d a meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;122:389e392.
60. Chou PI, Sadun AA, Chen YC, Su WY, Lin SZ, Lee CC. Clinical experiences in the management of traumatic optic neuropathy. *Neuro-Ophthalmol.* 1996;16:325e336.
61. Carta A, Ferrigno L, Salvo M, Bianchi-Marzoli S, Boschi A, Carta F. Visual prognosis after indirect traumatic optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74:246e248.
62. Wang BH, Robertson BC, Giroto JA, et al. Traumatic optic neuropathy: a review of 61 patients. *Plast Reconstr Surg.* 2001;107(7):1655-1664.
63. Kanamori A, Nakamura M, Yamada Y, Negi A. Longitudinal study of retinal nerve fiber layer thickness and ganglion cell complex in traumatic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(8):1067-1069.
64. Wladis EJ, Aakalu VK, Sobel RJ et al. Interventions for indirect traumatic optic neuropathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2021;128(6): 928-937.
65. Bains M, Hall ED. Antioxidant therapies in traumatic brain and spinal cord injury. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2012;182(2):675-684.
66. Hall ED. The neuroprotective pharmacology of methylprednisolone. *J Neurosurg.* 1992;76(5):13-22.
67. Hall ED, Braughler JM. Corticosteroid therapy in experimental cord injury. *J Neurosurg.* 1984;61(4):805-806.
68. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. Results of the second National Acute Spinal Cord Injury Study. *J Neurosurg.* 1992;76(3):23-31.
69. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury d results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. *J Am Med Assoc.* 1997;27(7):1597-1604.
70. Spencer MT, Bazarian JJ. Evidence-based emergency medicine/systematic review abstract. Are corticosteroids effective in traumatic spinal cord injury? *Ann Emerg Med.* 2003;41(8):410-413.
71. Levin LA, Beck RW, Joseph S, Seiff S, Kraker R. The treatment of traumatic optic neuropathy: the International Optic Nerve Trauma Study. *Ophthalmology.* 1999;106(7):1268-1277.
72. Entezari M, Rajavi Z, Sedighi N, Daftarian N, Sanagoo M. High-dose intravenous methylprednisolone in recent traumatic optic neuropathy: a randomized double-masked placebo-controlled clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245(9):1267-1271.
73. Lily P Orticio. The use of megadose corticosteroids in traumatic optic neuropathy: case studies. *Insight.* 2003;28(2): 39-44.
74. Ohlsson M, Westerlund U, Langmoen IA, Svensson M. Methylprednisolone treatment does not influence axonal regeneration or degeneration following optic nerve injury in the adult rat. *J Neuroophthalmol.* 2004;24(1):11-18.
75. Steinsapir KD, Goldberg RA, Sinha S, Hovda DA. Methylprednisolone exacerbates axonal loss following optic nerve trauma in rats. *Restor Neurol Neurosci.* 2000;17(4):157-163.
76. Lew H, Lee SY, Jang JW, Kim HY, Kang SJ, Kim SJ. The effects of high-dose corticosteroid therapy on optic nerve head blood flow in experimental traumatic optic neuropathy. *Ophthalmic Res.* 1999;31(6):463-470.
77. Edwards P, Arango M, Balica L, et al. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury d outcomes at 6 months. *Lancet.* 2005;36(5):1957-1959.
78. Annese T, Tamma R, Ruggieri S, Ribatti D. Erythropoietin in tumor angiogenesis. *Exp Cell Res.* 2019;37(4):266-273.
79. Klopsch C, Skorska A, Ludwig M, et al. Intramyocardial angiogenic stem cells and epicardial erythropoietin save the acute ischemic heart. *Dis Model Mech.* 2018;11(6):dmm033282.
80. Ostrowski D, Heinrich R. Alternative erythropoietin receptors in the nervous system. *J Clin Med.* 2018;7(2):24.
81. Dreixler JC, Hagevik S, Hemmert JW, Shaikh AR, Rosenbaum DM, Roth S. Involvement of erythropoietin in retinal ischemic preconditioning. *Anesthesiology.* 2009;110(4):774-780.
82. Jehle T, Meschede W, Dersch R et al. Erythropoietin protects retinal ganglion cells and visual function after ocular ischemia and optic nerve compression. *Ophthalmologe.* 2010;10(7):347-353.
83. King CE, Rodger J, Bartlett C et al. Erythropoietin is both neuroprotective and neuroregenerative following optic nerve transection. *Exp Neurol.* 2007;205(8):48-55.
84. Sullivan TA, Geisert EE, Templeton JP et al. Dose-dependent treatment of optic nerve crush by exogenous systemic mutant erythropoietin. *Exp Eye Res.* 2012;96:36-41.
85. Kashkouli MB, Pakdel F, Sanjari MS et al. Erythropoietin: A novel treatment for traumatic optic neuropathy-a pilot study. *Graefe Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;24(9):731-736.
86. Entezari M, Esmaeili M, Yaseri M. A pilot study of the effect of intravenous erythropoietin on improvement of visual function in patients with recent indirect traumatic optic neuropathy. *Graefe Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014;252(5): 1309-1313.
87. Kashkouli MB, Yousefi S, Nojomi M, et al. Traumatic optic neuropathy treatment trial (TONTT): Open label, phase 3, multicenter, semi-experimental trial. *Graefe Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;25(9):209-218.
88. Rashad MA, Abdel Latif AAM, Mostafa HA, Fawzy SM, Abdel Latif MAM. Visual-evoked-response-supported outcome of intravitreal erythropoietin in management of indirect traumatic optic neuropathy. *J Ophthalmol.* 2018;16(5):2750632.
89. Woldemussie E, Yoles E, Schwartz M, Ruiz G, Wheeler LA. Neuroprotective effect of memantine in different retinal injury models in rats. *J Glaucoma.* 2002;11(6):474-480.
90. Schuettauf F, Naskar R, Vorwerk CK, Zurakowski D, Dreyer EB. Ganglion cell loss after optic nerve crush mediated through AMPA-kainate and NMDA receptors. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(6):4313-4316.
91. Zalish M, Lavie V. Dexanabinol (HU-211) has a beneficial effect on axonal sprouting and survival after rat optic nerve crush injury. *Vis Res.* 2003;43(5):237-242.

92. Yurkewicz L, Weaver J, Bullock MR, Marshall LF. The effect of the selective NMDA receptor antagonist traxoprodil in the treatment of traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2005;22(3):1428-1443.
93. Bae HW, Lee N, Seong GJ, et al. Protective effect of etanercept, an inhibitor of tumor necrosis factor- α , in a rat model of retinal ischemia. *BMC Ophthalmol*. 2016;16(5):75-82.
94. Tse BC, Dvorianchikova G, Tao W et al. Mitochondrial targeted therapy with elamipretide (MTP-131) as an adjunct to tumor necrosis factor inhibition for traumatic optic neuropathy in the acute setting. *Exp Eye Res*. 2020;199(5):108178.
95. Kim HG, Heo H, Sung MS et al. Carnosine decreases retinal ganglion cell death in a mouse model of optic nerve crushing. *Neurosci Lett*. 2019;711(6):134431.
96. Li N, Wang F, Zhang Q et al. Rapamycin mediates mTOR signaling in reactive astrocytes and reduces retinal ganglion cell loss. *Exp Eye Res*. 2018;176(3):10-19.
97. Feng L, Puyang Z, Chen H, et al. Overexpression of brain-derived neurotrophic factor protects large retinal ganglion cells after optic nerve crush in mice. *eNeuro*. 2017;4(1):0331.
98. Flachsbarth K, Jankowiak W, Kruszewski K et al. Pronounced synergistic neuroprotective effect of GDNF and CNTF on axotomized retinal ganglion cells in the adult mouse. *Exp Eye Res*. 2018;176(5):258-265.
99. Fournier AE, Beer J, Arregui CO et al. Brain-derived neurotrophic factor modulates GAP-43 but not T alpha1 expression in injured retinal ganglion cells of adult rats. *J Neurosci Res*. 1997;47(3):561-572.
100. Chung S, Rho S, Kim G et al. Human umbilical cord blood mononuclear cells and chorionic plate-derived mesenchymal stem cells promote axon survival in a rat model of optic nerve crush injury. *Int J Mol Med*. 2016;37(3):1170-1180.
101. Junyi L, Na L, Yan J. Mesenchymal stem cells secrete brain-derived neurotrophic factor and promote retinal ganglion cell survival after traumatic optic neuropathy. *J Craniofac Surg*. 2015;26(3):548-552.
102. Li J, Bai X, Guan X, Yuan H, Xu X. Treatment of Optic Canal Decompression Combined with Umbilical Cord Mesenchymal Stem (Stromal) cells for indirect traumatic optic neuropathy: a phase I clinical trial. *Ophthalmic Res*. 2021;64(3):398-404.
103. i X, Zhao S, Wang L. Therapeutic effect of adipose-derived stem cell transplantation on optic nerve injury in rats. *Mol Med Rep*. 2018;17(8):2529-2534.
104. Han F, Huo Y, Huang CJ et al. MicroRNA-30b promotes axon outgrowth of retinal ganglion cells by inhibiting Semaphorin3A expression. *Brain Res*. 2015;1611(4):65-73.
105. Chen XJ, Zhang ZC, Wang XY et al. The circular RNome of developmental retina in mice. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2020;19(3):339-349.
106. HJ, Pan YB, Sun ZL et al. Inhibition of miR-21 ameliorates excessive astrocyte activation and promotes axon regeneration following optic nerve crush. *Neuropharmacology*. 2018;137(3):33-49.
107. Park KK, Liu K, Hu Y et al. Promoting axon regeneration in the adult CNS by modulation of the PTEN/mTOR pathway. *Science*. 2008;32(2):963-966.
108. Thomas CN, Bernardo-Colón A, Courtie E et al. Effects of intravitreal injection of siRNA against caspase-2 on retinal and optic nerve degeneration in air blast induced ocular trauma. *Sci Rep*. 2021;11:16839.
109. Robicsek O, Ene HM, Karry R et al. Isolated mitochondria transfer improves neuronal differentiation of schizophrenia derived induced pluripotent stem cells and rescues deficits in a rat model of the disorder. *Schizophr Bull*. 2018;44(3):432-442.
110. Nascimento-Dos-Santos G, de-Souza-Ferreira E, Lani R et al. Neuroprotection from optic nerve injury and modulation of oxidative metabolism by transplantation of active mitochondria to the retina. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(1):656-686.
111. Hyuk-Jin Oh, Dong-Gyu Yeo, Sun-Chul Hwang. Surgical Treatment for Traumatic Optic Neuropathy. *Korean J Neurotrauma*. 2018;14(2):55-60.
112. Li H, Zhou B, Shi J et al. Treatment of traumatic optic neuropathy: our experience of endoscopic optic nerve decompression. *J Laryngol Otol*. 2008;122(5):1325-1329.
113. Dhaliwal SS, Sowerby LJ, Rotenberg BW. Timing of endoscopic surgical decompression in traumatic optic neuropathy: a systematic review of the literature. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(1):661-667.
114. He Z, Li Q, Yuan J, Zhang X, Gao R, Han Y, et al. Evaluation of transcranial surgical decompression of the optic canal as a treatment option for traumatic optic neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;134(2):130-135.
115. Yang WG, Chen CT, Tsay PK, de Villa GH, Tsai YJ, Chen YR. Outcome for traumatic optic neuropathy--surgical versus nonsurgical treatment. *Ann Plast Surg*. 2004;528(5): 36-42.
116. Yang Y, Wang H, Shao Y, Wei Z, Zhu S, Wang J. Extradural anterior clinoideotomy as an alternative approach for optic nerve decompression: anatomic study and clinical experience. *Neurosurgery*. 2006;59(4 Suppl 2):ONS253-62.



Uz. Dr. Alperen BAHAR

2012 yılında fakülte 3. sınıfa Dokuz Eylül Üniversitesi'nden mezun oldu. Aynı yıl girdiği Pamukkale Üniversitesi'nde, 2017 yılında göz hastalıkları ihtisasını tamamladı. Yükseköğretim Bakanlığı Devlet Hastanesi ve Yozgat Şehir Hastanesinde uzman olarak görev yaptı. 2021 yılından beri Dışkapı Eğitim Araştırma Hastanesinde çalışmaya devam etmektedir.