

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**COL4A2 GEN POLİMORFİZMLERİ İLE NONARTERİYİK ANTERİYOR
İSKEMİK OPTİK NÖROPATİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Büşra DEMİRKİRAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Betül TUĞCU

Haziran 2023

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tıpta uzmanlık öğrencisi Büşra DEMİRKİRAN, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı "COL4A2 Gen Polimorfizmleri ile Nonarteritik Anterior İskemik Optik Nöropati Arasındaki İlişki" başlıklı tezini jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Betül TUĞCU**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Betül TUĞCU**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. İbrahim Arif KOYTAK
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Doç. Dr. Jülide Canan UMURHAN AKKAN
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Doç. Dr. Ahmet ELBAY
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

BEYAN FORMU

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Büşra DEMİRKIRAN

TEŞEKKÜR

İhtisasım süresince varlığı için kendimi şanslı saydığım, alanındaki eşsiz bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak, iyi bir hekim olarak yetişmem için emek veren, yeri geldiğinde bana bir abla, bir anne şefkatiyle yaklaşan, sabrını ve çalışkanlığını akademik hayatım boyunca örnek aldığım, tez sürecimdeki destekleri ile yolumu aydınlatan, çok değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Betül TUĞCU'ya;

Her daim sahip olduğu bilim aşkını bizlere aşılayarak ufukumuzu açan,engin bilgi ve tecrübeleriyle bizlere tuttuğu ışığı, medikal ve paramedikal sohbetleriyle taçlandıran, akademik hayatımda bana yol gösteren, ihtisas hayatım boyunca her zaman örnek aldığım, beraber çalışmaktan onur duyduğum anabilim dalı başkanımız çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet Hakan ÖZDEMİR'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım, birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve kendimi bu anlamda gerçekten şanslı hissettiğim çok değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. İbrahim Arif KOYTAK'a, Doç. Dr. Jülide Canan UMURHAN AKKAN'a, Doç. Dr. Ahmet ELBAY'a, Doç. Dr. Fadime NUHOĞLU'na;

Tezimin hazırlık sürecinde büyük emeği geçen Sayın Uzm. Dr. Bülent UYANIK'a, Uzm Dr Serdar BALSAK'a ve Fatih ÜŞEN'e;

Varlıklarıyla bana her zaman güven veren, akademik olarak beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, meslek hayatımda ve özel hayatımda bana rehber olan, Dr. Öğrt. Üyesi Furkan KIRIK'a, Dr. Öğrt. Üyesi Cansu EKİNCİ ASLANOĞLU'na ve Uzm Dr Atilla ŞAHİN'e;

İhtisasım boyunca her zaman en büyük desteği gördüğüm, zor zamanlarımda hep yanımda olan, özel hayatımda benim için birer dost olmuş sevgili kıdemlim Uzm. Dr. Ersin AKBULUT'a ve sevgili eşkıdemlim Dr. Cumhur ÖZBAŞ'a;

Tez sürecimde desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, iş yerinde aile sıcaklığını yaratan, beraber vakit geçirmekten keyif aldığım, kliniğimizin çalışkan ve üstün nitelikli asistanlarına;

Tezimin hazırlık aşamalarında bana çok yardımcı olan başta kliniğimizin biricik hemşiresi Reyhan Kızıloğlu ve yıllarca kahrımızı çeken yetenekli teknikerimiz Gülçin Yıldırım'a olmak üzere, klinikte her türlü işimizi kolaylaştıran, fedakâr ve çalışkan tüm hemşire, tıbbi sekreter ve personel arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca desteklerini hiç esirgemeyen, varlıklarıyla bana mutluluk veren, onlara layık olmayı umduğum çok sevgili güzel aileme;

Bana sevgisini her zaman hissettiren, desteğini ve ilgisini hiçbir zaman benden esirgemeyen, varlığıyla kendimi dünyanın en şanslı kadını hissettiğim, sevgili eşim Dr. Burak DEMİRKİRAN'a;

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Büşra DEMİRKİRAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BEYAN FORMU.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xiii
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Optik Sinir	3
2.1.1 Optik sinir anatomisi ve fizyolojisi.....	3
2.1.1.1 İntraoküler optik sinir (Optik Disk).....	4
2.1.1.2 İntraorbital optik sinir.....	7
2.1.1.3 İntrakanaliküler optik sinir.....	7
2.1.1.4 İntrakraniyal optik sinir.....	8
2.1.2 Optik sinirin mikrovasküler dolaşımı.....	8
2.1.2.1 Arteriyel dolaşım.....	8
2.1.2.2 Venöz dolaşım.....	11
2.1.2.3 Optik sinir başı kan akımı otoregülasyonu.....	11
2.2 Optik Nöropati ve Sınıflandırılması.....	12
2.2.1 Arteritik anterior iskemik optik nöropati.....	13
2.2.2 Non-arteritik anterior iskemik optik nöropati.....	18
2.2.2.1 Non-arteritik anterior iskemik optik nöropati epidemiyolojisi ve risk faktörleri.....	18
2.2.2.2 Non-arteritik anterior iskemik optik nöropatinin patogenezi.....	22
2.2.2.3 Non-arteritik anterior iskemik optik nöropati tanısı ve klinik seyri.....	25
2.2.2.4 Non-arteritik anterior iskemik optik nöropati tedavisi	31
2.2.2.5 Non-arteritik anterior iskemik optik nöropati ve gen ilişkisi.....	35
2.2.3 Posterior iskemik optik nöropati.....	37
2.3 Gen Polimorfizmi Tanımı.....	39
2.3.1 COL4A2 gen polimorfizmi	40
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	42
3.1 Çalışma Tasarımı.....	42
3.2 Hasta ve Kontrol Grubu Seçimi	43
3.3 Oftalmolojik Muayene Yöntemi.....	45
3.4 Radyolojik Değerlendirme Yöntemi	48
3.5 COL4A2 Gen Polimorfizm Analizi.....	49
3.5.1 DNA Ekstraksiyonu.....	49
3.5.2 Primer Dilüsyonu.....	51
3.5.3 Amplifikasyon PCR.....	51

3.5.4 Exosap.....	56
3.5.5 Bigdye.....	56
3.5.6 Pürifikasyon Aşaması.....	57
3.5.7 Analiz.....	58
3.6 İstatistiksel Analiz.....	62
4. BULGULAR.....	63
4.1 Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri ve Klinik Bulguları.....	63
4.2 COL4A2 Gen Polimorfizm Analiz Sonuçları.....	65
4.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme Sonuçları.....	70
4.4 Optik Kohorens Tomografi Ölçüm Sonuçları.....	72
5. TARTIŞMA.....	76
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	85
7. KAYNAKLAR.....	86

KISALTMALAR

AAION	: Arteritik Anterior İskemik Optik Nöropati
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AION	: Anterior İskemik Optik Nöropati
CRP	: Serum C Reaktif Proteini
TA	: Temporal Arterit
DM	: Diabetes Mellitus
EDI-OKT	: Arttırılmış Derinlik Görüntüleme Optik Koherens Tomografi
EİDGK	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
ESR	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
ETDRS	: Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması
FD-OKT	: Frekans Domain Optik Koherens Tomografi
FFA	: Fundus Floresein Anjiografi
GA	: Güven Aralığı
GCL	: Ganglion Hücre Tabakası
HWE	: Hardy-Weinberg dengesi
ION	: İskemik Optik Nöropati
IONDT	: İskemik Optik Nöropati Dekompresyon Çalışması
IPL	: İç Pleksiform Tabakası
KDH	: Küçük Damar Hastalığı
LASIK	: Lazer in Situ Keratomileusis
MR	: Manyetik Rezonans
MTHFR	: Metilentetrahidrofolat Redüktaz Geni
NAION	: Nonarteritik Anterior İskemik Optik Nöropati
OKT	: Optik Koherens Tomografi
OKT-A	: Optik Koherens Tomografi Anjiografi
OR	: Olasılık Oranı
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PDE-5i	: Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri
PION	: Posterior İskemik Optik Nöropati
PSA	: Posterior Siliyer Arter
RAPD	: Rölatif Afferent Pupil Defekti
RGH	: Retinal Ganglion Hücresi
RSLT	: Retina Sinir Lifi Tabakası
SAS	: Uyku Apne Sendromu
SD-OKT	: Spektral Domain Optik Koherens Tomografi
TNP	: Tek nükleotid polimorfizmi
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1 : Nonarteritik anterior iskemik optik nöropatinin atipik özellikleri.....	27
Tablo 2.2 : Nonarteritik anterior iskemik optik nöropatinin arteritik form ve optik nörit ile karşılaştırılması.....	31
Tablo 3.1 : Exonlara ait forward ve reverse primer dizileri.....	52
Tablo 3.2 : Enhancing kullanılacak PCR bileşenleri.....	52
Tablo 3.3 : Enhancing kullanılmayacak PCR bileşenleri.....	52
Tablo 3.4 : PCR cihazı ısı ve işlem süreleri.....	53
Tablo 3.5 : PCR mixi hazırlanırken kullanılan 2X PCR mix hazırlanışı.....	53
Tablo 3.6 : PCR Exosap bileşenleri.....	56
Tablo 3.7 : ExoSAP PCR koşulları.....	56
Tablo 3.8 : BigDye sekans reaksiyonu	56
Tablo 3.9 : BigDye PCR koşulları.....	57
Tablo 4.1 : Çalışmaya dahil edilen grupların dağılımı.....	63
Tablo 4.2 : Katılımcıların demografik özellikleri.....	63
Tablo 4.3 : Katılımcıların klinik özellikleri.....	64
Tablo 4.4 : NAION ve kontrol gruplarında COL4A2 genindeki TNP'lerin genotip ve alel dağılımları.....	65
Tablo 4.5 : Genetik polimorfizmlerin Hardy-Weinberg Denge analiz sonuçları.....	66
Tablo 4.6 : Katılımcıların COL4A2 genotiplerinin ve alellerinin lojistik regresyon analizi.....	67
Tablo 4.7 : NAION grubunda bilateralite ile COL4A2 genotip ilişkisi.....	68
Tablo 4.8 : Rs76425569 ile rs445348 polimorfizm birlikteliklerinin NAION ile ilişkisi.....	69
Tablo 4.9 : Rs76425569 ile rs445348 polimorfizm birlikteliklerinin lojistik regresyon analizi.....	70
Tablo 4.10 : MR görüntüleme bulgularının COL4A2 gen polimorfizmi ile ilişkisi.....	71
Tablo 4.11 : Gruplar arası OKT parametre karşılaştırması.....	72

Tablo 4.12 : COL4A2 genotipleri ile NAION kaynaklı oküler bozukluklar arasındaki ilişki.....74

Tablo 4.13 : Genotipe göre gruplanmış NAION hastalarının NAION(-) gözleri ile kontrol gözlerin OKT parametre karşılaştırması.....75



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 : Optik sinirin bölümleri	4
Şekil 2.2 : Retina ganglion hücrelerinin topografik dizaynı.....	6
Şekil 2.3 : Optik sinir vasküler yapısı ve optik disk başı anatomisi.....	9
Şekil 2.4 : Optik sinir başının arteriyel dolaşımı	10
Şekil 2.5 : NAIION hastasına ait akut ve kronik dönem fundus görüntüsü.....	26
Şekil 3.1 : SD-OKT'de maküler tarama ve segmentasyon analizi	47
Şekil 3.2 : RSLT ölçüm örnekleri.....	48
Şekil 3.3 : Kraniyal MR FLAİR görüntülemeye beyaz cevher hiperintensitesi ve laküner infarkt bulgusu.....	49
Şekil 3.4 : Agaroz jel elektroforez görüntüsü.....	55
Şekil 3.5 : Spesifik exon bölgelerinin analiz örnekleri.....	58

COL4A2 GEN POLİMORFİZMLERİ İLE NONARTERİTİK ANTERİOR İSKEMİK OPTİK NÖROPATİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

ÖZET

Amaç: COL4A2 gen polimorfizmlerinin, nonarteritik iskemik optik nöropatideki (NAION) potansiyel rolünü ve NAION kaynaklı oküler patolojiler ile ilişkisini aydınlatmaktır. Ayrıca bu çalışma serebral küçük damar hastalıkları ve laküner enfarktüs ile NAION ilişkisini değerlendirerek patofizyolojiye katkıda bulunmayı hedeflemektedir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 51 NAION hastası ve yaş, cinsiyet uyumlu 57 sağlıklı kontrol alındı. Katılımcılara rutin oftalmolojik muayene, optik koherens tomografi görüntülemesi gerçekleştirildi. Periferik kan örnekleri alınarak genomik DNA izole edildi. COL4A2'nin dört tek nükleotid polimorfizminin (TNP) alelleri ve genotipleri polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile araştırıldı. Lojistik regresyon analizi kullanılarak COL4A2 ile NAION ve oküler patolojiler arasındaki ilişki değerlendirildi. Son 6 ay içinde görüntülemesi olmayan hastalara kraniyal manyetik rezonans (MR) görüntülemesi yapıldı. NAION grubunda serebral küçük damar hastalığı bulguları ve laküner enfarktüs varlığı araştırıldı.

Bulgular: Çalışmada 51 NAION hastası ile 57 sağlıklı birey yer almıştır. Hasta grubunda diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalık öyküsü kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha yüksek izlendi (sırasıyla $p=0.002$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). Serebrovasküler hastalık ve uyku apne sendromu öyküsü açısından gruplar arası anlamlı farklılık bulunamadı. COL4A2 rs76425569 allel ve genotip frekansları, NAION vakaları ve kontroller arasında önemli farklılıklar gösterdi ($p=0.003$). Ortak değişkenler için düzeltme yapıldıktan sonra, rs76425569 polimorfizminin AA genotipine sahip bireylerin, GG genotipine sahip olanlara kıyasla NAION geliştirme olasılığının daha yüksek olduğu tespit edildi (OR=2.451, %95 GA 1.086-5.659, $p=0.033$). COL4A2 polimorfizm genotipleri ile serebral küçük damar hastalığı ve laküner enfarktüs arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı. Rs445348 ve rs76425569 gen polimorfizm birlikteliklerinde her iki gende veya birinde A allel varlığının NAION riskini, olmayanlara göre 5.6 kat arttırdığı gösterildi (OR=5.6, %95 GA 1.212-40.181, $p=0.043$). Her iki gen polimorfizm bölgesinden en az birinde AA genotipi taşıyan NAION gözlerin taşımayanlara göre ganglion hücre volümü ve son görme keskinliği daha iyi idi. (sırasıyla $p=0.046$, $p=0.012$).

Sonuç: NAION'lu hastalarda COL4A2 rs76425569 geninin G/A polimorfizm varlığında artış izlendi. AA genotipinin popülasyonumuzda NAION gelişiminde önemli bir risk faktörü olabileceğini düşünmekteyiz. Verilerimiz, rs76425569 ve rs445348 gen polimorfizmlerinde AA genotipi varlığının NAION riskini arttırmasına rağmen daha selim bir tabloya neden olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışma, COL4A2 geninin NAION patogenezinde rol oynayabileceğini gösteren ilk çalışmadır.

Anahtar kelimeler: COL4A2, Nonarteritik iskemik optik nöropati, Gen polimorfizm, Laküner enfarktüs, Serebral küçük damar hastalığı



ASSOCIATION BETWEEN COL4A2 GENE POLYMORPHISMS AND NONARTERITIC ANTERIOR ISCHEMIC OPTIC NEUROPATHY

ABSTRACT

Objectives: The aim of this study is to elucidate the potential role of COL4A2 gene polymorphisms in nonarteritic ischemic optic neuropathy (NAION) and to investigate the relationship between NAION-related ocular pathologies. Additionally, this study aims to contribute to the understanding of the pathophysiology by evaluating the association between cerebral small vessel diseases, lacunar infarctions and NAION.

Materials and Methods: A total of 51 NAION patients and 57 age- and gender-matched healthy controls were included in the study. Participants underwent routine ophthalmological examination and optical coherence tomography imaging. Genomic DNA was isolated from peripheral blood samples. The alleles and genotypes of four single nucleotide polymorphisms (SNPs) of COL4A2 were amplified using polymerase chain reaction (PCR). Logistic regression analysis was used to evaluate the relationship between COL4A2 and NAION, as well as ocular pathologies. Patients who had not undergone imaging in the last 6 months underwent cranial magnetic resonance imaging (MRI) to investigate the presence of cerebral small vessel disease findings and lacunar infarctions in the NAION group.

Results: The study included 51 NAION patients and 57 healthy individuals. The patient group exhibited significantly higher rates of diabetes mellitus (DM), hypertension, hyperlipidemia, and cardiovascular disease history compared to the control group ($p=0.002$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, respectively). There were no significant differences between the groups regarding cerebrovascular disease and sleep apnea syndrome history. COL4A2 rs76425569 allele and genotype frequencies showed significant differences between NAION cases and controls ($p=0.003$). After adjusting for confounding variables, individuals with the AA genotype of the rs76425569 polymorphism were found to have a higher likelihood of developing NAION compared to those with the GG genotype (OR=2.451, 95% CI 1.086-5.659, $p=0.033$). There was no statistically significant difference between COL4A2 polymorphism genotypes and cerebral small vessel disease and lacunar infarctions. The presence of the A allele in either or both rs445348 and rs76425569 gene polymorphisms increased the risk of NAION by 5.6 times compared to those without the alleles (OR=5.6, 95% CI 1.212-40.181, $p=0.043$). NAION eyes carrying the AA genotype in at least one of the two gene polymorphism regions had better ganglion cell

volume and final visual acuity compared to non-carriers ($p=0.046$, $p=0.012$, respectively).

Conclusion: An increase in the presence of the G/A polymorphism of the COL4A2 rs76425569 gene was observed in NAION patients. We believe that the AA genotype could be a significant risk factor for the development of NAION in our population. Our data suggest that the presence of the AA genotype in the rs76425569 and rs445348 gene polymorphisms may increase the risk of NAION while potentially leading to a milder clinical presentation. This study is the first to demonstrate the potential involvement of the COL4A2 gene in NAION pathogenesis.

Keywords: COL4A2, Nonarteritic ischemic optic neuropathy, Gene polymorphism, Lacunar infarction, Cerebral small vessel disease

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İskemik optik nöropati, 50 yaşın üzerindeki hastalarda optik sinir ödeminin ve optik nöropatinin en yaygın nedenidir[1, 2]. Orta yaşlı ve yaşlı popülasyonlarda geri dönüşü olmayan görme kaybının nispeten yaygın bir nedenidir[3-5]. Nonarteritik anterior iskemik optik nöropati, iskemik optik nöropatinin en sık görülen şeklidir. Yılda 100.000 kişi başına 2.3 ila 10.3 kişide rastlanır[5-9]. NAION optik sinir başı iskemisine yol açan vasküler yetmezliğin neden olduğu, akut, monoküler ve ağrısız görme kaybı ile karakterize bir hastalıktır[10]. Hastalar birkaç saat ile gün içerisinde gelişen tek taraflı görme kaybı ile birlikte göreceli afferent pupil defekti, renk görme bozukluğu, segmental veya diffüz optik disk ödemi ile başvururlar[11, 12].

NAION klinik özellikleri ve doğal seyri iyi bilinmesine rağmen etiyolojisi net olmayan bir hastalıktır. NAION ile ilişkili olan risk faktörleri arasında hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar, sıkışık disk ve obstrüktif uyku apnesi yer alır[13-19]. Amiodoron, sildenafil gibi ilaçlara bağlı gelişebileceği de literatürde bildirilmiştir[20-22]. NAION hastalığının kesin patogenezi henüz aydınlatılamamış olmakla birlikte nedenin, optik siniri besleyen kısa posterior siliyer arterlerin (PSA) hipoperfüzyonu nedeniyle optik sinirin içinden geçtiği skleral kanalda optik sinir hücrelerinin ödemi olduğuna dair teoriler üzerinde durulmaktadır[6]. Ancak belirtildiği üzere bu patolojik kaskadın altındaki neden tam olarak bilinmemektedir.

Son yıllarda ailesel NAION raporları, NAION hastalarındaki etnik farklılıklar ve genetik anormallikler arasındaki ilişkiler nedeniyle NAION hastalığının genetik bir duyarlılık temelinde gelişebileceği fikri ortaya atılmıştır[23, 24]. NAION'un genetik bir yatkınlık, sıkışık optik disk sendromu gibi çeşitli risk faktörleri ve anatomik varyantlarla biraraya geldiğinde ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. NAION ile ilişkili yapılan gen çalışmalarında vasküler otheregülasyonu bozabilecek, ateroskleroz ve tromboemboliye yatkınlık yaratabilecek genler ile, kardiyovasküler ve

serebrovasküler hastalıklar ile ilişkisine yoğunlaşmıştır[25-32]. NAION ve serebrovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyle ilgili çalışmalar, genellikle büyük damar hastalığı ile ilişkili olan tromboembolik mekanizmalara odaklanmıştır. Son zamanlarda NAION'un serebral küçük damar hastalıklarından (KDH) biri olan laküner enfarktüs ile ilişkisine dair yayınlar ortaya çıkmıştır[33]. NAION'un da küçük arter ve arteriollerini kapsadığına dikkat çekilmekte ve laküner enfarktüs ile ortak patofizyolojiyi paylaşabileceği düşünülmektedir[33]. Son çalışmalar, vasküler bazal membranın temel bir bileşeni olan kollajen protein zinciri $\alpha 2(IV)$ 'yi kodlayan COL4A2'deki polimorfizmlerin sporadik serebral küçük damar hastalığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir[34, 35].

Literatüre baktığımızda COL4A2 gen polimorfizmleri veya mutasyonlarının intraserebral hemorajiler, intrakraniyal anevrizmalar, kortikal gelişim malformasyonları gibi serebral patolojilere, retinal arter tortusite artışı, retinal kanama, ön segment disgenezisi, konjenital glokom, optik sinir hipoplazisi gibi oküler patolojilere ve çeşitli kardiyak, renal, kas-iskelet sistem patolojilerine neden olabileceği gösterilmiştir[36]. Literatürde keratokonus, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, gibi bazı oküler hastalıklarla ilişkisinin de değerlendirildiği çalışmalara rastlanmakla birlikte COL4A2 gen polimorfizminin NAION hastalarında araştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlamadık.

Bu çalışma NAION'lu hastalarda COL4A2 gen polimorfizmlerinin varlığını yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırarak araştırmayı, NAION hastalığına yatkınlık yaratabilecek tahmini genetik faktörlerden birinin varlığını ortaya koyarak literatüre katkıda bulunmayı amaçlamaktadır. Bu sayede erken tanı ve tedavinin, koruyucu önlemlerin sağlanabilmesine ve hatta yeni tedavi modellerinin geliştirilebilmesine katkıda bulunabilmek mümkün olabilir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Optik Sinir

2.1.1 Optik sinir anatomisi ve fizyolojisi

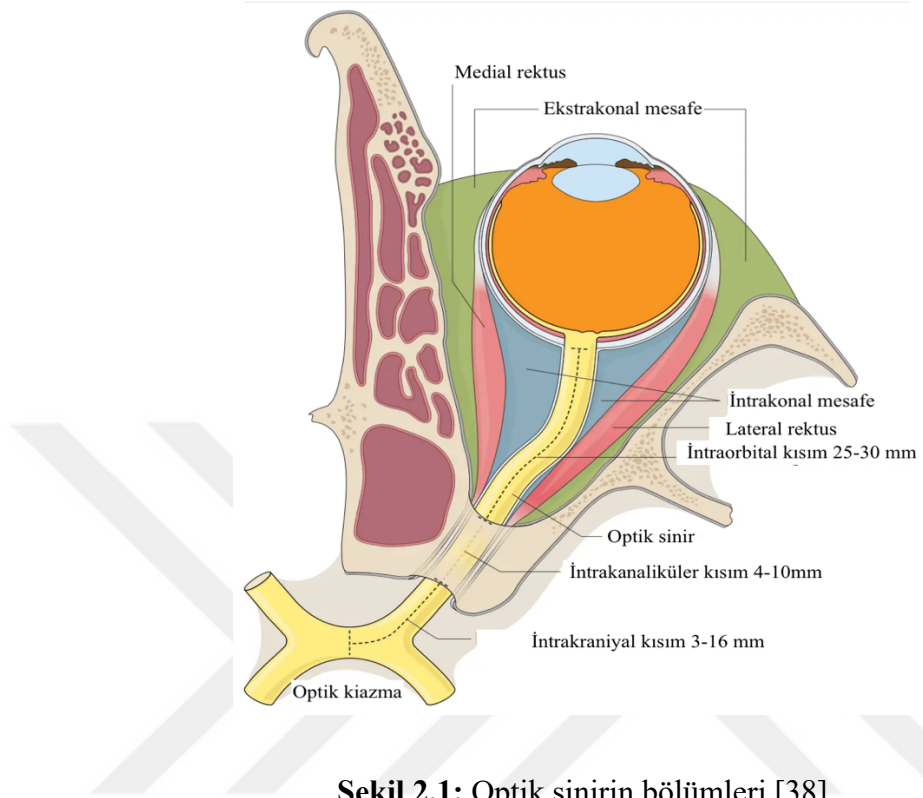
Görme yollarının göz küresinden optik kiazmaya kadar olan bölümüne optik sinir, görme siniri veya ikinci kafa çifti denir.

Optik sinir 1,2-1,5 milyon retina ganglion hücrelerinden (RGH) kaynaklanan miyelinli afferent sinir liflerini taşır. Tüm kafa çiftleri ile beyne giden afferent sinirlerin %40'ına karşılık gelmektedir. Retinal bilgiyi primer görsel kortekse taşıyan yapıdır.

RGH aksonlarının %90'ı 1µm çapında (parvosellüler hücreler) geri kalan kısmı ise 2-10 µm (magnosellüler hücreler) çapındadır. Küçük çaplı aksonlar konilerle, büyük olanlar ise rodlarla ilişkilidir. Retinadan uzanan bu aksonlar sinir lifi tabakasını oluşturup, kısmen kiazmada çaprazlaşarak lateral genikulat cisimde, pretektumda, superior kollikulusta, aksesuar optik nukleusta ve hipotalamustaki suprakiazmatik nukleusta sinaps yaparlar. Sık kullanılan isimlendirmeye göre retinadan başlayan liflerin yalnızca ön kısmı optik sinir olarak adlandırılır. Liflerin kısmen çaprazlaştığı bölge optik kiazma olup aynı lif demetlerinin lateral genikulat cisimde sonlanan arka kısmı optik traktus adını alır. Lateral genikulat nukleusu oksipital kortekse bağlayan yol ise optik radyasyon olarak isimlendirilmektedir[37].

Optik sinirin uzunluğu özellikle arka yarıda kişiler arası farklılıklar gösterebilmekle birlikte yaklaşık 35-55 mm kadardır ve 4 bölüm halinde incelenir.

1. İntraoküler optik sinir (Optik disk)
2. İntraorbital optik sinir
3. İntrakanaliküler optik sinir
4. İntrakraniyal optik sinir



Şekil 2.1: Optik sinirin bölümleri [38].

2.1.1.1 İntroaküler optik sinir (Optik disk)

Optik disk, optik sinirin fundus muayenesinde görülebilen tek bölümüdür. Retina ganglion hücrelerinin aksonları toplanarak optik diski oluştururlar. Optik disk anatomik olarak foveanın 3-4 mm nazalinde, hafif oval bir yapıdır. Merkezinde fizyolojik çukurluk bulunur ve yaklaşık cup/disk oranı 0,3'tür. Yaklaşık 1mm uzunluğundadır. Optik diskin dikey çapı 1.88 milimetre (mm), yatay çapı 1.77 mm bulunmuştur[39]. Diskin görünümü iki önemli özelliğe bağlıdır; skleral kanalın gözden çıkış açısı ve kanalın boyutu. Kanalın boyutu kişiden kişiye farklılık gösterir ancak delikten geçen dokunun hacmi hemen hemen her insanda sabittir. Disk boyutu siyah ve beyaz ırkta, kadın ve erkek cinsiyette farklılık gösterebilir. Optik diskin alanı siyah ırkta, beyaz ırktaki disk alanından yaklaşık %12 daha büyüktür[40, 41]. Bununla orantılı olarak disk çapı da yine siyah ırkta daha büyüktür. Çeşitli çalışmalarda erkeklerde optik diskin daha geniş olduğu belirtilmiştir[39, 40]. Disk çapı, +5.0 ve -5.0 dioptri arasında olan kırma kusurlarında normal büyüklükte

olmasına karşın, daha büyük dioptrili miyoplarda büyük, hipermetroplarda ise küçük boyutludur[42]. Skleral kanal ne kadar küçükse fizyolojik çukurlukta o kadar küçüktür ve bu optik sinir başının kalabalık olduğunu gösterir. Nöroretinal rimin boyutuyla aksonların sayısı arasında güçlü bir korelasyon vardır[39, 43].Optik sinirdeki akson sayısı kalıtsal hastalıklar, optik nöropatiler gibi birçok faktörden etkilenebilir. Normal bir insan yaşamında da yaşlanmayla birlikte RGH'lerin kademeli kaybı görülür. Yaşam yılı başına yaklaşık 5000 akson kaybı meydana gelir[44].

Optik sinir başı geçiş için major bölgeyi oluşturur. Çünkü bu bölgede sinir lifleri; intraoküler basıncın daha yüksek olduğu bir bölgeden, basıncın daha düşük olduğu optik sinirin retroorbital segmentine geçerler. Retroorbital segmentin basıncı intrakraniyal basınca eşittir. Bu kısımdan önce kan akımını santral retinal arterden sağlarken retroorbital kısımda posterior siliyer ve oftalmik arterin dallarından beslenmeye başlarlar. Üç çeşit nöronal olmayan hücre içerir: Astrositler, kapiller asosiye hücreler ve fibroblastlar[37].

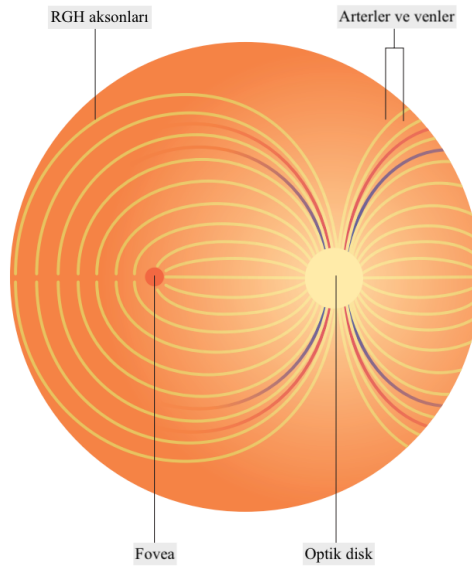
Hayreh optik sinirin anterior kısmını 4 bölümde sınıflandırmıştır[45];

- Retina sinir lifi tabakası
- Prelaminar bölge
- Lamina kribrosa bölgesi
- Retrolaminer bölge

Retina sinir lifi tabakası

Miyelinsiz RGH aksonları retinanın iç tabakasındaki RGH gövdelerinden başlar ve retina sinir lifi tabakasını oluşturur. Ganglion hücre tabakası olarak adlandırılmasına ve bu katmandaki nöronların çoğunun RGH'ler olmasına rağmen insanlarda santral retinadaki hücrelerin yaklaşık % 3'ü ve periferik retinadaki hücrelerin yaklaşık % 80'i başta amakrin hücreleri olmak üzere diğer hücre türlerini de içerebilir. RGH'ler bipolar hücrelerden ve amakrin hücrelerden bilgi alır ve aksonlarını vitreusa doğru yönlendirir ve ardından yaklaşık olarak 90° kadar dönerek sinir lifi tabakasında optik sinir başına doğru yönelirler. Sinir lifi tabakası, optik sinir başının etrafında tam olarak radyal olarak düzenlenmemiştir[46].

Retinanın üst kısmından gelen aksonlar üstte ve alttan gelen aksonlar altta seyrederek retinoptik düzenlerini korurlar[47]. Fovea ve makuladan gelen görme alanının merkezine yakın aksonlar foveadan uzaklaşıp optik diske temporalden dik bir şekilde girerken nazaldeki periferik aksonlar ise optik diskin nazalinden dik bir şekilde optik diske girmektedir (Şekil 2.2). Yatay meridyenin altında ve üstünde kalan aksonlar papillomaküler alanın üzerinden bir kemer oluşturup optik diske üst ve alt kutuptan daha oblik bir şekilde katılırlar. Bu ilginç anatomi, sinir aksonlarının ışığı saçabilecekleri ve görme keskinliğini azaltabilecekleri yüksek hassasiyetli foveadan geçmesini engeller. Periferik aksonlar, daha az periferden kaynaklanana göre daha yüzeyseldir. Ayrıca temporal horizontal meridyenin yukarısında yer alan bu lifler ile horizontal meridyenin altında bulunan lifler arasında katı bir ayrım mevcuttur. Bu ayrım nedeniyle, RGH aksonlarının yaralanmasına karşılık gelen görme alanı defektleri üst veya alt nazal step, temporal kama, arkuat skotom gibi tipik modellere sahiptir. Bunlara sinir lifi demeti defektleri denir[46].



Şekil 2.2 : Retina ganglion hücrelerinin topografik dizaynı [46].

Prelaminar bölge

Astrositler, glial uzantılar ve miyelinsiz optik sinir liflerinden oluşur. Sinir başında müller hücresi yoktur. Optik sinir hasarlandığında aksonlar ve destekleyici hücreler kaybolabilir, bu yüzden optik diskte patolojik çukurlaşma görülür [47].

Lamina kribrosa bölgesi

Sklera içinde optik sinirin orbita içine geçmesini sağlayan kanallar bulunur. Bu alan lamina kribrosa olarak bilinir. Burada akson demetlerini destekleyen glial dokuların yoğunluğu maksimumdur. Beyaz ırkta lamina kribrosada 500-600 kadar laminar delik vardır. Siyah ırkta ise laminar delik sayısının daha fazla ve daha geniş olduğu gösterilmiştir. Bu bölgede optik sinir henüz miyelinli değildir[48].

Retrolaminer bölüm

Bu bölgede optik sinirin miyelinizasyonu oligodentrositler tarafından yapılan miyelin kılıf ile sarılmış olup, çapı 3-4 mm'dir. Retrolaminer bölüm orbita apeksine kadar uzanır [47].

2.1.1.2 İntraorbital optik sinir

Optik sinirin intraorbital bölümü 25-30 mm uzunluğundadır. Göz küresinin arkasından optik kanala kadar olan mesafe yaklaşık olarak 14 mm'dir. Optik sinirin, optik kanal ile göz küresi arasındaki mesafeden uzun olması sebebiyle, sinir bu alanda 'S' şeklinde seyir gösterir ve göz hareketleri sırasında serbestçe hareket edebilir. Optik sinir tam olarak gerildiğinde bile 9 mm kadar proptozise olanak tanır. Optik sinirin çapı glob posteriorunda 3mm iken orbital apekte 4,5 mm'ye çıkar. Orbital seyri sırasında sinir içten dışa doğru piamater, araknoidmater ve duramater ile çevrilidir[48]. Sinir lifi demetleri arteriol, venül ve kapiller damarlar içeren bağ dokusu septalarıyla çevrelenmiştir. Optik diskin bu kısmında santral retinal arter dışında kapillerlerden daha büyük damar yapıları yoktur. Orbita apeksinde optik sinirin altında ve lateralinde oftalmik arter uzanır. Orbita apeksinde, dört rektus kasından köken alan sert fibröz Zinn halkası optik sinirin etrafını sarar. Optik sinirin lateralinde okulomotor sinirin alt bölümü, nervus abduzens ve siliyer ganglion yer alır[37].

2.1.1.3 İntrakanaliküler optik sinir

Optik kanal sfenoid kemiğin ala minör köklerinin birleşmesiyle oluşur. Posterior ve mediale 35 derece açıyla midsagittal planda uzanır[37]. Yaklaşık 4-10 mm uzunluğa sahiptir. Optik sinir, karotis sempatik pleksusun bir kısmı ve oftalmik arter ile beraber optik foramenden geçer. Orbita içerisinde optik sinir göz ile birlikte

hareket ederken, optik kanal içerisinde, duramater periost ile birleştiği için sinir optik kanala sıkıca tespit edilmiş olur[47].

2.1.1.4 İntrakraniyal optik sinir

Optik kanaldan çıktıktan sonra optik sinir, bir miktar yassılaştır, posteriora süperiora ve mediale dönerek orta hatta yaklaşır ve diğer gözden gelen optik sinir ile birleşip optik kiyazmayı oluşturur. Kiyazmadan sonra, her bir gözden gelen optik sinir aynı tarafındaki lateral genikulat cisimde sonlanan iki optik traktusa ayrılır. Buradan çıkan yolların her biri primer kortekse geçer. Görme yolu boyunca farklı yerlerdeki lezyonlar, lezyon bölgesini belirlemeye yardımcı olacak karakteristik görme alanı defektleri oluşturur.

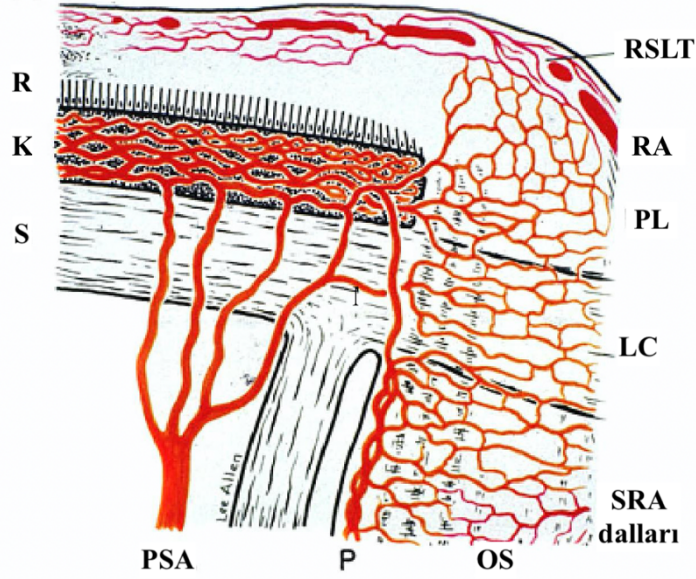
Optik sinir intrakraniyal seyri boyunca karotis arter, oftalmik arter, anterior serebral arter ve kavernöz sinüs gibi hayati önem taşıyan yapılarla komşuluk halindedir. Optik sinirin intrakraniyal bölümünün uzunluğu 3-16 mm arasında değişmekle birlikte yaklaşık 10 mm kadardır ve ortalama çapı 4,5 mmdir[37, 47]. Uzun intrakraniyal kısım, hipofiz adenomları ve anevrizmalar gibi çevredeki lezyonların verdiği hasara daha savunmasızdır.

Optik sinir işlevi gereği hasara uğradığında; görme keskinliğinde azalma, renkli görmede azalma, kontrast hassasiyetinde bozulma, pupiller reaksiyon kaybı ve çeşitli görme alanı defektleri gibi bulgular ortaya çıkabilmektedir. Optik sinirin rejenerasyon kapasitesi yoktur[49]. Bu nedenle, optik sinir hasarı veya dejeneratif hastalıklardan kaynaklanan görme kaybı tipik olarak geri döndürülemez[46].

2.1.2 Optik Sinirin Mikrovasküler Dolaşımı

2.1.2.1 Arteriyel Dolaşım

Optik sinirin ana vasküler kaynağı internal karotis arterin ilk majör dalı olan oftalmik arterdir. Oftalmik arter internal karotis arterin kavernöz sinüsten çıktığı yerden başlar. Optik kanal içerisinde, optik sinirin altında, sinirden dura kılıfı ile ayrılmış şekilde seyrederek. Orbita içinde, oftalmik arter iki veya üç posterior siliyer arter dalını ve santral retinal arter dalını verir. Santral retinal arter, globun 12 mm gerisinde optik siniri deler ve daha sonra optik sinir içerisinde seyrederek[37] (Şekil2.3).



R:retina, K:koroid, S:sklera, PSA:posterior siliyer arter, P:piamater, OS:optik sinir, SRA:santral retinal arter, LC:lamina cribrosa, PL:prelaminer, RA:retinal arter, RSLT:retina sinir lifi tabakası

Şekil 2.4 : Optik sinir başının arteriyel dolaşımı[4].

Prelaminer bölge: Bu bölgenin kanlanması lateral ve posterior siliyer arterler tarafından oluşturulan peripapiller koroidal arterioller anastomoz halkasından beslenir[52]. Peripapiller koroidin anterior optik sinire katkısı, kısa posterior siliyer arterlerin direkt katkısına kıyasla çok azdır.

Lamina kribrosa bölgesi: Posterior siliyer arterlerin sentripedal dallarından direkt olarak ya da Zinn-Haller halkasından beslenir. Bu halka sklera içerisinde yer alır optik siniri nörooküler bileşkede çevreler. Halkanın vasküler yapısı sayısı dört ile sekiz arasında değişen posterior siliyer arterlerden, koroidal besleyici arterlerden ve perinöral, pial arteriyel ağdan sağlanır[53].

Retrolaminer bölge: Peripapiller koroidden kaynaklanan rekürren pial dallardan ve kısa posterior siliyer arterlerlerden beslenmektedir (Şekil 2.4).

Kısaca optik sinir başının kanlanmasının ana kaynağı, retina dolaşımı tarafından sağlanan retina sinir lifi tabakası dışında posterior siliyer arter dolaşımıdır[4]. Optik sinir başındaki kan dolaşımı, doğası gereği sektörel, bu nedenle iskemik bozukluklarda optik sinir başının sektörel tutulumu görülmektedir[4].

İntraorbital optik sinir: Proksimalde pial pleksus ve komşu oftalmik arterin dallarından sağlanırken; distalde santral retinal arterin intranöral dallarından sağlanır.

Pial pleksus kısa posterior siliyer arterlerin rekürren dalları ve oftalmik arter dallarından oluşur. Sadece az sayıda kılcal damar gerçekten sinire nüfuz eder ve sinirin merkezi kısmına ulaşır. Optik siniri çevreleyen ve optik sinire giriş yapan bu pial damarlar bağ dokusu septası içinde yer alırlar, bu durum orbital kısmın iskemiye olan dayanıklılığını açıklar.

İntrakanaliküler optik sinir: Kan dolaşımı oftalmik arterin kollateral dalları ile, arkadan internal karotis arterden köken alan pial damarlar ve superior hipofizyal arterler ile olur.

İntrakraniyal optik sinir: İnternal karotis arter, süperior hipofizyal arter, anterior serebral arterin A1 bölümü ve anterior komünikan arter yoluyla beslenmesi gerçekleştirilir [37].

2.1.2.2 Venöz dolaşım

Optik sinir başında venöz drenaj santral retinal venlere doğru gerçekleşir. Prelaminer bölgede peripapiller koroidal venler de aracılık eder. Optik sinirin diğer kısımlarında venöz drenaj santral retinal vene ve orbital venlere olur. Optik sinirde kapiller ağ glial doku ve perisitler tarafından çevrelenmiş tek katlı ve sıkı bağlantılı fenestrasyon içermeyen endotel hücrelerinden oluşur [53].

2.1.2.3 Optik Sinir Başı Kan Akımı Otoregülasyonu

Optik sinir başının kan akımının otoregülasyonunu sistemik ve lokal mekanizmalar olarak iki başlık altında incelenmektedir [54]. Otoregülasyonun amacı perfüzyon basıncı değişse bile kan akımını, kapiller basıncı ve beslenmeyi sabit tutmaktır.

Sistemik Mekanizmalar

Perfüzyon basıncı, ortalama kan basıncı ile intraoküler basınç arasındaki farktır. Kan basıncı, vasküler direnç, viskosite, göz içi basıncı ile ilişkilidir. Kan akımının otoregülasyonu özellikle terminal arteriollerle sağlanır. Terminal arterioller çaplarını değiştirerek otoregülasyonu düzenlerler. Perfüzyon basıncı azalırsa eğer

arterioller dilatasyon meydana gelir ve kan akımı arttırılmaya çalışılır. Sistemik hipertansiyon ve hipotansiyon optik sinir başındaki kan akımını etkiler. Hipertansiyonda, optik sinir başı damarlarında vasküler değişiklikler olur, terminal arteriollerde direnç artar, otoregülasyon bozulur. Hipotansiyonda ise perfüzyon basıncı düşer[55].

Lokal Mekanizmalar

- Metabolik Mekanizmalar: Doku beslenmesinin bozulduğu iskemi varlığında dokudan lokal olarak vazodilatatör madde salınımı gerçekleşir. Oksijen basınç miktarlarına göre kan akımı regüle edilir. Parsiyel oksijen basıncının artışı optik sinir başına olan kan akımını azaltırken, parsiyel karbondioksit basıncının artışı kan akımını arttırır[55].

- Miyojenik Mekanizmalar: Damar duvarında bulunan düz kaslar gerilimde artmaya kasılma, gerilimde azalmaya gevşeme şeklinde yanıt verir[55]. Bu mekanizmada prostaglandinler ve kalsiyum kanalları rol oynar. Buna göre intravasküler basınç yüksekliği vazokonstriksiyona neden olur.

- Parankim Mekanizmalar: Prostaglandin, nitrik oksit, vazodilatatör faktörler olarak etki gösterirken; prostaglandin H₂, tromboksan A₂, endotelin 1 ve lokal renin anjiyotensin vazokonstrüksiyonu sağlayan faktörlerdir.

- Nörojenik Mekanizmalar: Retina damarları ve optik sinirin prelaminar bölgesinde nöral inervasyon yoktur[55]. Ancak uzun ve posterior siliyer arterlerde non adrenarjik ve non kolinerjik yollar bulunmuştur.

2.2 Optik Nöropati ve Sınıflandırılması

Optik sinirin çeşitli sebeplere bağlı hasar görmesi sonucu ortaya çıkan optik sinir hastalıklarına optik nöropati denilmektedir. Etiyolojik nedenlere göre şu şekilde sınıflandırılır;

- İskemik optik nöropati
- İnflamatuvar optik nöropati (Demyelinizan, enfeksiyöz, paraenfeksiyöz, nonenfeksiyöz, nöroretinit)
- Travmatik optik nöropati
- Toksik optik nöropati
- Nutrisyonel optik nöropati
- Kompresif optik nöropati
- Hereditör optik nöropati

İskemik optik nöropati (ION) optik sinirin herhangi bir kısmına kan akımının geçici veya kalıcı olarak kesilmesinin sonucu meydana gelen optik sinir hastalığına atfedilen terimdir. ION sinirdeki iskemik hasarın yerine veya biliniyorsa etyolojik faktöre göre sınıflandırılır. Optik disk başında görülebilen optik disk ödemi yapanlar anterior iskemik optik nöropati (AION) olarak isimlendirilirken optik diskte görülen bir ödem olmaksızın optik sinirin retroorbital kısımlarını tutan prezentasyonu posterior iskemik optik nöropati (PION) olarak adlandırılır. Ameliyat sırasında meydana gelen bir ION grubu da, perioperatif ION olarak adlandırılır[56]. Optik sinir iskemisi vakalarının sadece %10'u PION'a bağlıdır. Anterior tutulum posterior tutulumdan daha yaygındır[57]. ION için birçok etyolojik faktör tanımlanmış olmakla birlikte, hızlı progresyon ve ciddi görme kaybı yapması nedeniyle gerçek bir nöroftalmolojik acil olan temporal arterit (TA) diğer adıyla dev hücreli arteritin erken teşhisi önem arz etmektedir. Bu nedenle AION tipik olarak arteritik (temporal arterite bağlı) ve nonarteritik olarak kategorize edilmektedir[37].

2.2.1 Arteritik anterior iskemik optik nöropati

AAION genellikle şiddetli bir optik nöropati tablosu meydana getirir. Temporal arterit AION nin %5,7'sinde etyolojik neden olarak karşımıza çıkan sistemik granümatöz bir vaskülitir ve 50 yaşın üzerindeki 100.000 kişide 10 insidans oranına sahiptir[58]. Patofizyolojisi yaygın olarak kısa posterior siliyer arterlerin trombozuna ve oklüzyonuna neden olarak optik disk enfarktüsüne yol

açmasıdır[1, 59]. Nadiren poliarteritis nodoza, sistemik lupus eritematozus gibi diğer vaskülit formlarına bağlı olarak da ortaya çıkabilir[1, 59]. Ancak temporal arteritte görme kaybının en sık nedeni AAION olup %71-83'ünden sorumludur. Ortalama başlangıç yaşı 70 olup 60 yaş altı bireylerde daha nadir görülür. Çeşitli çalışmalar insidansının yaşla birlikte arttığını göstermiştir[60]. 2050 yılına kadar dünya çapında 3 milyondan fazla kişiye TA teşhisi konması ve yarım milyon kişinin kalıcı görme kaybı yaşayacağı tahmin edilmektedir[61]. Hayreh ve ark. 170 hasta ile yaptıkları prospektif çalışmalarında kadınların erkeklerden 3 kat daha sık AAION geliştirdiklerini tespit etmişlerdir[62]. Afro-amerikan ve İspanyol hastalara göre beyaz ırkta daha sık izlenmektedir. Genellikle hastalığın kliniği diğer sistemik semptomlarla birlikte görülür. Baş ağrısı en sık semptomdur. Çenede çiğnemeyle ortaya çıkan ağrı ile karakterize çene klodikasyonu, temporal arter trasesi boyunca kafa derisindeki hassasiyet hastalığın en spesifik semptomlarıdır. Temporal bölgenin sertleşmesi, temporal arter atımlarının azalması veya yokluğu, temporal arterin sert ve nodüler olması gibi lokal belirtiler görülebilmektedir. Kırgınlık, kilo kaybı, iştahsızlık, ateş, proksimal eklem ağrısı ve miyaljiyle seyreden 'polimiyaljiya romatika' sendromuyla birlikteliği sık izlenmektedir[37].

AAION'un tipik prezentasyonu saatler günler içerisinde hızla gelişen geri dönüşümsüz ağırlı bir görme kaybıdır. İlk tutulum anında genellikle tek taraflı görülürken, eş zamanlı bilateral tutulum da görülebilmektedir. Eş zamanlı bilateral tutulum varlığı nonarteritikten ziyade arteritik ION lehinedir. AAION'deki kalıcı görme kaybından önce olguların %7-18'inde daha kısa süreli de olsa karotis arter hastalığındakine benzer geçici görme kaybı görülür. Görme keskinliği olguların %57.8-%76.5'inde 20/200'den düşük, genellikle de el hareketi düzeyinde veya daha kötüdür. Ağır bir görme kaybı mevcuttur. Soluk tip optik disk ödemi, nonarteritikten daha sık görülür. Sıklıkla disk diffüz olarak ödemlenir. Retina sinir liflerinin iskemisine sekonder gelişen atılmış pamuk manzarası görülebilir. Eş zamanlı silioretinal arter tıkanıklığı, peripapiller koroid iskemisi, santral retinal arter tıkanıklığı da görülebilir. Sıklıkla diğer gözde küçük, fizyolojik çukurluğu bulunmayan sıkışık diski olan NAION hastalarının aksine AAION'de diğer gözün optik diski normaldir[60].

AAION eğer tedavi edilmezse optik sinirin ağır hasarıyla sonuçlanır. Araştırmacılar tarafından AAION'un oftalmolojideki en önemli tıbbi acil durum

olduğu, körlüğün önlenmesinin bu kadar hızlı teşhis ve erken tedaviye bağlı olduğu başka hiçbir hastalığın olmadığı vurgulanmıştır[60]. Tek taraflı olgularda eğer tedavi edilmez ise diğer gözde AAION gelişimi %54 ile %95 arasında tahmin edilmektedir[37]. İkinci göz tutulumu saatler veya günler içerisinde gerçekleşebilir. Tipik olarak disk ödemi 6-8 hafta içerisinde geriler ve yerini optik atrofi alır. AAION'da disk çukurlaşması görülür fakat bu durum NAION'da daha nadirdir. Glokomatöz optik nöropatide görülenden ayırt edilmesi çok zordur[60].

Hastalık tanısının belirlenmesi tipik semptomları olan hastalarda iyi bir klinik öykü ve fizik muayene ile birlikte yardımcı laboratuvar testleri, temporal arter biyopsisi ve görüntüleme yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilir. Yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve serum C reaktif proteini (CRP) tanıya yardımcı olabilir. Yapılan çalışmalarda CRP'nin (%100) ESR'den (%92) daha duyarlı olduğu, CRP ve ESR ölçümlerinin kombine kullanımının AAION için %97'ye varan spesifite gösterdiği bildirilmiştir[60]. Fakat bazı AAION hastalarında bu parametrelerin normal sınırlarda olduğu belgelenmiştir[63]. Trombositozun pozitif biyopsi sonucunu öngörmeye yararlı olduğu gösterilmiştir ve görme kaybının habercisi olabileceği bildirilmiştir. Olguların %50'sinde görülmektedir. Bu nedenle ESR, CRP ve trombosit sayısının kombinasyonu, AAION tanısını koyabilmek için faydalı biyokimyasal belirteçler olarak önerilmiştir[64]. Hiçbir parametre tek başına spesifik değildir, ancak klinik bulgular, vasküler görüntüleme veya biyopsi ile kombinasyon halinde kullanıldıklarında daha fazla tanısal doğruluk sağlayabilirler[65].

Klinik olarak arterit şüphesi olan AAION vakalarında, yüzeysel temporal arter biyopsisi ile tanının doğrulanması önerilir. Temporal arter biyopsisi %100'e varan yüksek özgüllükleri bildirilen histopatolojik doku tanısını sağlama yeteneği nedeniyle uzun süredir TA için altın standart olarak kabul edilmektedir[65]. Pozitif biyopsi bulguları (intimal kalınlaşma, internal limitan lamina fragmentasyonu ve dev hücreli kronik inflamatuvar infiltrat) AAION için doğrulayıcıdır ve hastalık tanısı kesinlik kazanır. Ancak negatif biyopsi tanıyı ekarte ettirmez. AAION tanısı için tek taraflı biyopsinin duyarlılığını tahmin etmek için büyük bir örneklem boyutuna dayanan bir meta-analizde, duyarlılığın %77 olduğu bulunmuştur [66]. Yetersiz numune uzunluğu (en az 3-6 cm önerilmektedir), yanlış doku numunesi alma ve biyopsiden önce steroid başlanması, devamlılık göstermeyen arteriyel tutulumu, tek taraflı tutulumda diğer arterin biyopsisinin yapılması gibi duyarlılığın azalmasının birçok nedeni vardır. Son

raporlar biyopsilerin %3-5 oranında yanlış negatif sonuç verdiğini gösteriyor[37]. Bu nedenle AAION şüphesi yüksek, ilk biyopsi sonucu negatif gelen hastalarda, kontralateral temporal arterden biyopsi alınması düşünülmelidir.

Son yıllarda temporal ve aksiller arter ultrasonu gibi görüntüleme yöntemleri daha az invaziv olması, daha hızlı sonuç vermesi nedeniyle yeni TA vakalarının tanısını doğrulamak için önerilmektedir[67]. Fakat gelecekte temporal arter biyopsisinin yerini alıp alamayacağı kanıtlanmayı bekleyen bir araştırma konusudur.

MR görüntülemeleri ile ilgili son zamanlarda yapılan bir çalışmada optik sinir başında 'santral parlak nokta işareti' olarak tanımlanan bulgunun AAION ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. AAION ve NAION ayrımı için MR görüntülemelerinin de kullanılabileceğine dair kanıtlar sunan bu çalışmada bulgunun yokluğunda arteritik olmayan etiyolojilerin düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır[68].

AAION'deki histopatolojik çalışmalar kısa posterior siliyer arterlerde vaskülit, ilave olarak da yüzeysel temporal, oftalmik, koroidal ve santral retinal arterlerin değişken tutulumlarını göstermiştir. Fundus florescein anjiyografi (FFA) verileri kısa posterior siliyer arter tutulumunu desteklemektedir. FFA'da optik diskte sızıntı ve peripapiller koroidin dolun gecikmesi görülür ve nonarteritik formdan ayırmda önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir[37]. Görme kaybının başlamasından hemen sonra yapılması koşuluyla AAION için bir tanı aracı olarak kullanılabilir.

Optik Koherens Tomografi (OKT), sektöryel disk ödeminin, retinal sinir lifi tabakası kalınlığının değerlendirilmesinin yanı sıra normal veya atrofik bir optik diski objektif olarak ortaya koyma açısından yardımcıdır. Optik koherens tomografi anjiyografi (OKT-A) ile de AAION'lu hastalarda NAION'a kıyasla daha düşük olduğu saptanan koroidal vasküler indeksi ölçülebilir. Koriokapillaris tabakasında optik sinir başındaki perfüze olmayan alanlar saptanabilir. Görme alanı testinde ise süperior veya inferior altudinal, arkuat defektler izlenebilir[2, 37, 69].

AAION'lu hastaların %20 kadarında belirgin sistemik semptomları olmayan gizli TA oluşabilir[70]. Bu nedenle klinisyenler sistemik semptom ve yüksek ESR yokluğunun TA'yı ekarte etmeyeceği konusunda dikkatli olmalıdır.

Eğer TA şüphesi varsa tutulan gözde ağır görme kaybı riski, diğer gözün tutulma riski, inme, miyokart enfarktüsü gibi sistemik komplikasyonların gelişme

ihhtimali nedeniyle acilen tedavi başlanmalıdır. Tanı ile tedavinin başlanması arasında görme kaybını önlemek için güvenli bir süre yoktur[71]. Bu nedenle tedavi için temporal arter biyopsi sonuçlarının beklenmesi tavsiye edilmez. Temel tedavi kortikosteroid tedavisidir fakat uygulama şekli ve dozu tartışmalı bir konudur[60]. Hasta akut fazda ise genellikle ilk 3-5 gün 1gr/gün intravenöz metilprednizolon sonrasında ise oral 1 mg/kg/gün prednizolon önerilmektedir[37]. Bazı çalışmalarda başlangıçta intravenöz steroid alan hastaların oral steroid alanlara kıyasla görsel iyileşme oranlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir[72]. Henüz bu konu literatürde tam olarak kanıtlanamamıştır. Hayreh ve ark.'nın karşılaştırmalı olmayan geniş vaka serisinde de intravenöz mega doz steroid tedavisinin görüşü iyileştirmede ve görme kaybını önlemede oral yüksek doz steroid tedavisinden daha etkili olduğuna dair kanıt bulunamamıştır[73]. Bu nedenle Hayreh daha fazla görme kaybı riski olan hastalarda intravenöz 1000mg metilprednizolon ve ardından yüksek doz oral prednizolon tedavisi önermektedir. Özellikle amorozis fugaks öyküsü, bir gözde ciddi görme kaybı, ikinci göz tutulumu varlığı olan hastalarda daha fazla görme kaybı riski nedeniyle yüksek kan kortikosteroid konsantrasyonuna hemen ulaşılması gerektiği belirtilmiştir. Sonrasında başlanacak oral kortikosteroid dozu ise 80-120 mg/gün şeklinde önerilmiştir. Hastaların yakın ESR ve CRP takiplerine göre tedavi planını düzenlemeyi öneren Hayreh sabit ve düşük değerlere ulaşılana kadar (bu genellikle 2-3 hafta sürer) yüksek doz steroidin devam edilmesini ve sonrasında kademeli olarak azaltılmasını önermektedir. Tedavi planının romatologların önerdiği gibi sistemik semptomlara göre yapılmaması gerektiğini, tek güvenilir kılavuzun ESR ve CRP olduğunu savunmaktadır. Tedavi dozunun bireye göre farklılık gösterebileceği ve nüksleri önlemek için 1-5 mg/gün steroid idame tedavisinin gerekebileceğini belirtmiştir[60]. Tedavi 4-6 ay sıklıkla da 1 yıla kadar sürmektedir. Bazı hastalarda ise ömür boyu idame tedavi gerekebilmektedir[37].

Sistemik semptomlar tipik olarak 1 hafta içerisinde gerileme gösterir. Bu cevap oldukça tipiktir. Gün aşırı steroid tedavisi yetersizdir ve önerilmemektedir[60]. Tedavi alan hastalarda etkilenen gözde %15-34'lük bir iyileşme oranı vardır bu oran intravenöz tedavi ile daha yüksektir. Tedaviye rağmen %9-17 oranında görme keskinliğinde kötüleşme bildirilmiştir. Tedavi almayan TA hastalarının %54-95'inde kalıcı görme kaybı tipik olarak 4 ay içinde gerçekleşir[74]. Kortikosteroid tedavisi ile bu oran tahminen %13'e düşmektedir[37].

Kortikosteroidlerin uzun dönem yan etkileri, gelişen nöksler nedeniyle tedavide başka terapötik ajanlar da araştırılmıştır. Potansiyel fayda gösteren tedavi seçenekleri metotreksat, tosilizumab, abatasepttir. Ancak bu yeni tedavi seçeneklerinin oftalmolojik sonuçlarını spesifik olarak değerlendiren klinik çalışmalar henüz yeterli değildir ve daha büyük klinik çalışmalarla doğrulanmasına ihtiyaç vardır. Hala kortikosteroidler ana tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir[75].

2.2.2 Non-arteritik iskemik optik nöropati

Nonarteritik anterior iskemik optik nöropati, 50 yaşın üzerindeki popülasyonda optik sinir ödemi ve optik nöropatinin en yaygın nedenidir[1]. Genellikle NAION'lu hastalar AAION'lu hastalardan daha genç olma eğilimindedir. Erişkinlerde optik sinire bağlı kalıcı görme kaybının en sık nedenlerinden biridir[2]. NAION optik sinir başı iskemisine yol açan vasküler yetmezliğin neden olduğu, akut, monoküler ve ağrısız görme kaybı ile karakterize bir hastalıktır[10]. Hastalar genellikle uykudan uyanırken farkedilen birkaç saat ile gün içinde gelişen tek taraflı görme kaybı ile birlikte göreceli afferent pupil defekti, renk görme bozukluğu, segmental veya difüz hiperemik optik disk ödemi, bir veya daha fazla peripapiller retinal kanama, değişken görme alanı defektleri ve geç dönemde optik atrofi ile başvururlar[2, 11, 12].

2.2.2.1 Non-arteritik iskemik optik nöropati epidemiyolojisi ve risk faktörleri

NAION, iskemik optik nöropatinin en sık görülen şeklidir. Yılda 100.000 kişi başına 2.3 ila 10.3 kişiyi etkiler[5-9]. Sıklıkla orta ileri yaş grubu kişilerin hastalığı olarak bilinse de Preechawat ve ark. yaptıkları retrospektif çalışmalarında NAION hastalarının %23' ünün 50 yaş altında olduğunu göstermişlerdir[76]. Çoğu çalışmada ortalama başlangıç yaşı 57 ile 65 arasında değişmektedir[10, 19, 77]. NAION genellikle tek taraflıdır, ancak bazı hastalarda bilateral olma eğilimindedir[78]. Siyahi ırkta daha az yaygındır, Kafkasyalılarda daha sık görülür[77]. Siyahi ırkda daha az görülmesinin nedeni; siyahi ırkın büyük bir cup/disk oranına sahip olma eğilimi nedeniyle NAION gelişimi için en büyük risk faktörü olan sıkışık diske sahip olma olasılığının daha düşük olmasıdır. Hastalığın cinsiyet predispozisyonu yoktur[10, 19,

77]. Bazı çalışmalarda erkeklerde kadınlardan daha fazla NAION insidansı saptanmıştır[25, 28, 30, 79].

NAION çeşitli sistemik ve oküler risk faktörlerinin rol oynadığı multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilmektedir. NAION vakalarının büyük çoğunluğu idiyopatiktir ancak bazı spesifik etiyojilerin NAION ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak tüm vakalarda kesin olarak nedensel bir ilişki kurulamamış ve sonuçlar çalışmalar arası farklılıklar göstermektedir[80]. Sistemik risk faktörleri arasında DM[17, 19, 77, 81-85], hipertansiyon[19, 77, 79, 84-87], hiperkolesterolemi ve kardiyovasküler hastalıklar[77, 81-85, 87], nokturnal hipotansiyon[15, 88], ateroskleroz[19], uyku apne sendromu(UAS)[16, 89, 90], serebrovasküler hastalıklar[19, 77, 91], fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE-5i) ve amiodaron gibi ilaçlar[13, 15-22] yer alır. Oküler faktörler arasında ise küçük ve sıkışık disk[83, 92], yüksek göz içi basıncı veya optik disk başına kan akımını etkileyebilecek optik disk druzeni[93] yer alır. Ayrıca çeşitli oküler ve oküler olmayan ameliyatlardan sonra da NAION gelişebildiği bildirilmiştir[94-96].

NAION hastaları tipik bir optik disk morfolojisi gösterirler. Hastaların %97'si çok küçük bir optik diske sahiptirler. Bu görünüm "riskli disk" olarak adlandırılan sıkışık diski temsil eder. Akut olarak optik sinir ödemi nedeniyle cup/disk oranını belirlemek zor olabilir ve klinisyen cup/disk oranının diğer gözdeki varlığına dikkat etmelidir. OKT ile yapılan optik sinir başı ile ilgili son çalışmalar, NAION hastalarında daha kalın prelaminer doku varlığını göstermiştir[97]. Optik disk druzenleri gibi optik disk başı anomalileri de kalabalıklaşma etkisine bağlı olarak NAION gelişimine yatkınlık yaratıyor olabilir. Çalışmalarda daha genç hastalarda (50 yaş altı) patogeneizde yer alabileceği bildirilmiştir[93].

Literatürde UAS ile NAION arasında olası bir ilişki olduğunu gösteren vaka serileri ve kohort çalışmaları olmuştur[89, 98, 99]. En iyi kanıt, yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş NAION'lu 17 hastanın 17 kontrolle karşılaştırıldığı vaka kontrol çalışmasından gelmektedir. Bu çalışmada, NAION'lu hastaların %71'inde UAS görülürken, kontrollerin sadece %18'inde UAS izlenmiştir[89].

AION'lu tüm hastaların yaklaşık %75'i ilk uyandığında veya uykudan sonra görme kaybı yaşadıklarını tariflemektedirler[100]. Bu gözlem, nokturnal hipotansiyonun NAION hastalarındaki etkisi üzerine dair yapılan araştırmaların

başlangıç noktası olmuştur. Hayreh, gece görülen sistemik hipotansiyonun NAION'a katkıda bulunabileceğini ileri sürmüştür[15, 88].

İskemik Optik Nöropati Dekompresyon Çalışması (IONDT)'nda, NAION hastalarının %60'ında en az bir vaskülopatik risk faktörü izlenmiştir. Hipertansiyon (%47) ve diyabet (%24) en yaygın olanlardı[101]. Literatür incelendiğinde hastaların %34-49,4'ünde sistemik hipertansiyon ve %5-25,3'ünde DM mevcuttur[17, 81]. DM, çoğu seride daha genç yaşta NAION gelişimi ile ilişkilidir. Hiperlipidemi de, NAION'lu hastalarda sık görülen bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir[82]. Sigara ile ilgili yapılan büyük ölçekli (137 vaka) kontrolsüz bir çalışmada, sigara içenlerin sigara içmeyenlere göre önemli ölçüde daha genç yaşta NAION geliştirdiği temelinde sigara içmenin önemli bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir[102]. Başka bir çalışmada ise tütün içimi ile NAION arasında ilişki bulunamamıştır[84]. Özet olarak literatürde bu risk faktörleri için kesin bir konsensus yoktur.

Birkaç ilaç da, NAION vakalarının gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. İnterferon-alfa, yalnızca birkaç izole vakada NAION gelişimi ile ilişkili bulunmuştur[103-105]. Tedavinin kesilmesiyle iyileşme görülmüş ve ilaca yeniden başlanmasıyla nüksler de tarif edilmiştir[103, 104]. Bununla birlikte, NAION'un erektil disfonksiyon ilaçları ve amiodaron kullanımı ile ilişkisi de tartışmalıdır[13, 15-22]. Yakın tarihli gözlemsel bir çalışma 30 gün öncesine kadar PDE-5i kullanan hastalarda NAION olasılık oranında 2,21'lik bir artış bildirmiştir[106]. Ancak bir meta-analiz, 5 orijinal makaleyi analiz ettikten sonra, NAION ile PDE5-i kullanımı arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır. Bu da daha fazla prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir[107]. Amiodaron ise çok sayıda vaka serisi ve patoloji raporunda, genellikle sinsi başlangıçlı ve iki taraflı olan disk ödeminin daha yavaş gerilediği bir NAION tablosuyla ilişkilendirilmiştir. Öte yandan, geniş bir prospektif çalışmanın yazarı, yaygın olarak kullanılan klinik dozlarda, amiodaronun NAION'a neden olmadığı ya da nadiren neden olduğu sonucuna varmıştır[108].

NAION patofizyolojisinde protrombotik risk faktörlerinin rolü daha da belirsizdir. Pianka ve ark.'nın hiperhomosistein ile NAION ilişkisi üzerine yaptığı bir araştırmada 40 NAION hastasının %45'inde, kontrollerin ise %9.8'inde yüksek homosistein seviyeleri bildirmiştir[109]. Weger ve ark. da hastalarda kontrollere göre anlamlı derecede yüksek seviyeler bildirmiştir[86]. Bunlara karşın Biousse ve ark.

normal değerler bildirmiştir[110]. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulguların klinik önemi belirsizdir. İzole raporlar, NAION'lu hastalarda protrombotik risk faktörlerini belgelemiştir ancak Salomon ve ark. tarafından yapılan büyük ölçekli bir çalışmada lupus antikoagülanları, antikardiyolipin antikorları, protrombotik polimorfizmler (faktör V Leiden) ve protein C ve S ve antitrombin III eksiklikleri dahil olmak üzere tromboz için risk faktörleri NAION'lu 61 hasta ile 90 kontrol üzerinde değerlendirilmiş ve bu faktörlerin hiçbirisiyle korelasyon saptanmamıştır[81].

Retinovasküler oklüzif hadiselerin aksine emboli nadiren NAION'a sebep olur. Karotis oklüzyonu, karotis diseksiyonu veya embolinin NAION'a yol açtığına dair sınırlı sayıda yayın olsa da, kontrollerle karşılaştırıldığında NAION hastalarında karotis arter hastalığı daha yüksek oranda bulunmamıştır[111].

NAION'un vasküler yetmezlikten kaynaklandığı varsayılmaktadır. Risk ilişki araştırmaları daha çok büyük damar hastalığı olan tromboembolik olaylara yönelik yapılmıştır. Son yıllarda NAION'un beynin küçük arter ve arteriyollerini etkileyen bir grup patolojik süreci ifade eden serebral küçük damar hastalıkları ve serebral laküner enfarktlarla ilişkili olabileceğine dair kanıtlar sunan çalışmalar ortaya çıkmıştır[33]. Wang ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada beyin MR'ında laküner enfarkt varlığı iskemik optik nöropati vakalarında araştırılmıştır. Laküner enfarkt NAION grubunda (%71,79) kontrol grubuna göre (%15,38) daha sık izlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur[33]. Kim ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada ise NAION ile serebral küçük damar hastalığı arasındaki ilişki araştırılmıştır. 63 hasta 2749 kontrol alınan çalışmada NAION'lu hastaların kontrollerden daha sık serebral küçük damar hastalığı ile başvurdukları gösterilmiştir (%68'e karşı %37, $p<0.001$). Yaş, cinsiyet ve tıbbi öyküler için düzeltme yapıldıktan sonra bile serebral küçük damar hastalığı ihtimalinin NAION'lu hastalarda kontrollere göre 4,86 kat daha yüksek olduğunu göstermişlerdir[112].

NAION insidansı, katarakt ekstraksiyonundan sonra arttığı bildirilmektedir[113]. Bir çalışmada 6 aylık insidans 51.8/100 000 tespit edilmiş olup, bildirilen genel insidandan önemli oranda yüksektir[113]. Katarakt cerrahisi ile ilişkili NAION'un iki tipi rapor edilmiştir: ameliyattan sonraki saatler içinde ortaya çıkan ani tip ve ameliyattan günler ila haftalar sonra ortaya çıkan gecikmiş tip. Zamanlama ilişkisi sıklıkla ameliyattan sonraki 6 ay içinde geliştiği yönündedir[114, 115]. Diğer gözünde spontan NAION atağı geçiren hastalarda, spontan NAION atağı geçirmemiş

hastalara kıyasla katarakt ekstraksiyonu sonrası NAION riskinin 3,6 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir[115].

2.2.2.2 Non-arteritik iskemik optik nöropatinin patogenezi

Araştırmacılar tarafından patogenez için birçok hipotez öne sürülmüştür. Öne çıkan iskemi mekanizmalarından başlıcaları hipoperfüzyon, gece hipotansiyonu, lokal otoregüasyon yetmezliği, vazospazm, venöz oklüzyon ve trombozdur. NAION'un kesin patogenezi açıklığa kavuşturulmamış olsa da kabul edilen başlıca teori optik siniri besleyen kısa posterior siliyer arterin hipoperfüzyonu sonucu küçük bir skleral kanaldan geçen optik sinirin iskemisine neden olarak sinir aksonlarının şişmesine neden olduğu yönündedir. Disk ödeminin aksonal şişme ile birlikte giderek kalabalıklaşan disk içindeki kılcal damarların da sıkışmasına neden olarak kompartman sendromu benzeri bir fenomeni oluşturduğu düşünülmektedir. Morfolojik olarak kalabalık olan küçük disklerin bu patofizyoloji temelinde daha kolay iskemi oluşturması ve NAION riskini arttırması muhtemeldir. Optik diskteki kılcal damarların sıkışması kan akımında azalmaya, aksoplazmik akışta stazın kötüleşmesine ve dolayısıyla aksonal şişmeye yol açtığı bir kısır döngünün başlangıcıdır[1]. Bu kısır döngü sonucunda optik siniri oluşturan ganglion hücrelerinin apoptozu ve ölümü gerçekleşir.

Fluoresein ve indosiyanin çalışmaları, normal bir koroid sirkülasyonu ile optik diskin prelaminar katmanlarında gecikmiş optik disk dolumu göstermiştir. Bu, vaskülopatinin, kısa posterior siliyer arterin kısa dallarından ziyade koroidal dallarını verdikten sonraki para-optik dallarında bulunduğunu düşündürmektedir[116, 117].

NAION'un arteritik formunun aksine, nonarteritik formda posterior siliyer arterlerde gerçek bir oklüzyon söz konusu değildir. Histopatolojik kanıtlar hem kısa PSA'ların inflamatuvar oklüzyonunu hem de optik sinir başı içindeki enfarktüsünü doğrular[11]. Tipik olguların histopatolojik çalışmaları laminar veya retrolaminar bölgede tam bir oklüzyon olmadan gerçekleşen enfarktüsü ortaya koymaktadır. Optik diskin prelaminar kısmındaki damarlar obliterasyona daha duyarlıdır. Bunu azalan oranlarla peripapiller koroid ve genel koroid dolaşımı izler. Peripapiller koroidin damar obliterasyonu diskin prelaminar ve retrolaminar bölgesindeki kan akımını da etkileyecektir. Özellikle kollateral dolaşımı zayıf olan aterosklerotik kişilerde bu

durum daha da belirgindir. Koroidde enfarktüs en çok medial ve lateral PSA'ların dağılım alanlarının birleştiği havza alanlarında görülür. Hayreh yaptığı bir çalışmada PSA dolaşımının havza bölgesinde bozulmuş bir perfüzyon basıncının optik diskte enfarktüsü meydana getirebileceğini belirtmiştir[118]. Göz içi basıncı santral retinal arter perfüzyon basıncından yüksek olmadıkça retina dolaşımında obliterasyon görülmez. PSA'ların perfüzyon basıncı düşerse optik disk dolaşımı etkilenmesi ilk görülecek olandır. Bu durumlarda PSA'larda hala dolaşım devam edebilir. NAION için asıl belirleyici faktör arterin tamamen tıkanması değil göz içi basıncına kıyasla perfüzyon basıncının düzeyidir[118]. PSA'lardaki dolaşımın göz içi basıncı ve perfüzyon basıncı arasındaki farka bağlı olduğu çalışmalarda sıkça belirtilmektedir[119]. Perfüzyon basıncı ile göz içi basıncı arasındaki bu denge, perfüzyon basıncını düşüren veya göz içi basıncını yükselten herhangi bir durumda bozulabilir ve enfarktüs gerçekleşebilir. Azalmış kan temini, düşük kan oksijen taşıma kapasitesi veya artmış vasküler dirençten kaynaklanan optik sinir başındaki bu hipoperfüzyonun azalması veya kaybolması, sonuç olarak NAION'a sebep olacaktır. Posterior siliyer arter basıncını düşüren sistemik faktörlerden hipotansiyon (antihipertansif ilaçlar, diyaliz, cerrahi), anemi, vazospazm (migren, dekonjestanlar, intranazal anestezipler), protrombotik durumlar, obstrüktif uyku apne sendromu, ilaçlar (sildenafil, alfa interferon, sumatriptan), ateroskleroz (diyabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi), karotis arter hastalığı ve lokal faktörlerden ise diskin yapısı (sıkışık disk, optik disk druzeni), artmış intraoküler basınç (post operatif katarakt cerrahisi, LASIK cerrahisi, açı kapanması atakları, Posner-Schlossman sendromu), NAION gelişimi için risk faktörleridir[111].

Optik sinir başı kan akımı, otonöregülasyon mekanizmalarıyla sabit tutulmaya çalışılır. Otonöregülasyon mekanizması bozuk olan gözlerde ise optik sinir başında iskemik hasar oluşma riski daha yüksektir[55]. Yaşlanma, arteriyel hipertansiyon, diyabet, arteriyel hipotansiyon, ateroskleroz, hiperkolesterolemi, vazospazm ve bölgesel vasküler endotelial bozukluklar optik sinir başı otonöregülasyonunu bozarak iskemiye zemin hazırlar. Bazı durumlarda optik sinir başında otonöregülasyon mekanizması normal olsa dahi perfüzyon basıncında geçici düşmeler görülebilir. 24 saatlik ambulator kan basıncı izleme çalışmaları, normal kişilerde gündüz kan basıncının normal aralıkta olduğunu, ancak yine de uyku sırasında kan basıncında değişken derecelerde düşüş olduğunu göstermiştir[90]. Bahsedilen risk faktörleri

nedeniyle optik disk otoregölasyonu bozuk olan hastalar, gece kan basıncındaki düşüşlere daha duyarlı olabilir. Bu etki, özellikle yatmadan hemen önce agresif antihipertansif tedavi uygulanan hastalarda daha da şiddetli olabilir ve NAION gelişimine neden olabilmektedir[15, 88, 90].

Diyaliz, malign hipertansiyonun tedavisi, hemoraji veya cerrahi prosedürler gibi akut hipotansiyon atakları da hipoperfüzyona yol açarak NAION gelişimine sebep olabilmektedir. Bu olaylara sıklıkla anemi eşlik eder. Genellikle hipotansiyon-anemi faktörlerinin birleşimi optik disk enfarktüsünden çok posterior optik sinir enfarktüsüne predispozedir[111].

Migrene sekonder gelişen NAION'nun posterior siliyer arterleri etkileyen vazospazm sonucu olduğu düşünölmektedir. Uzun süren uçak yolculukları sonrası ortaya çıkan NAON'nun mekanizmasında ise azalmış oksijen basıncının neden olduğu vazospazmın rolü vardır. Nazal dekonjestanlar ve intranazal anestezipler gibi ilaçların kullanımı sonrasında gelişen NAION, ilacın indüklediğı vazospazm olduğu öne sürölmektedir[111].

Katarakt cerrahisinden kısa bir süre sonra ortaya çıkan NAION, intraoküler basınçta geçici yükselmeye bağıdır. Benzer mekanizmayla lazer in situ keratomileusis (LASIK), açığı kapanması atakları, ve Posner-Schlossman sendromu da NAION'a yol açabilir[111, 114].

Obstrüktif uyku apne sendromunda NAION'a yol açan intermediyer mekanizmalar; gece boyunca gerçekleşen hipoksemi, hiperkarbi atakları, epinefrinin indüklediğı vazokonstriksiyon, artmış intrakraniyal basınç ve artmış trombosit agregasyonudur[89].

PDE-5i kullanımı; sistemik damar hastalığına veya tedavisine bağı olarak yaşlı bireylerde periferik vazodilatasyona ve dolayısıyla sistemik hipotansiyona neden olduklarından NAION'u indükleyebileceğı düşünölmektedir[2]. İnterferon-alfa için muhtemel patogenetik mekanizma ise interferon kaynaklı sistemik hipotansiyon veya optik disk dolaşımında immün kompleks birikimidir[2].

Klamidya pnömoni enfeksiyonu histolojik olarak aterosklerotik lezyonlarda, serolojik olarak da miyokardial enfarktüs ve inmesi olan hastalarda gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada da NAION hastalarında yüksek antikor titreleri tespit edilmiştir[120]. İmmunolojik mekanizmalarla enflamasyon ve dejenerasyona yol

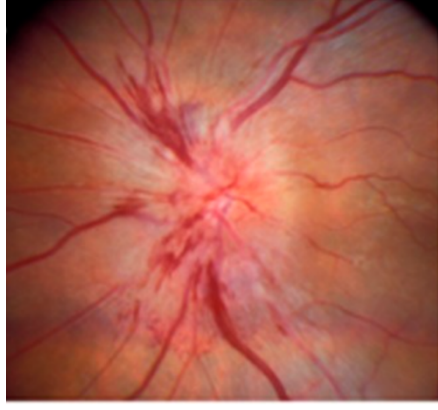
açarak aterom plak stabilizasyonunu bozan bu enfeksiyonun da risk faktörü olabileceği bildirilmiştir[120].

2.2.2.3 Non-arteritik iskemik optik nöropati tanısı ve klinik seyri

NAION tipik olarak tek taraflı ağrısız görme kaybı ile ortaya çıkmasına rağmen, hastaların yaklaşık % 10'u göz çevresinde bir rahatsızlık hissi veya baş ağrısı yaşayabilirler[10]. Fakat sıklıkla oküler ağrının varlığı atipiktir ve optik nörit veya arteritik anterior iskemik optik nöropati ön planda düşünülmelidir[57]. Görme kaybı, yaygın olarak diffüz bir bulanıklık veya görme alanında kayıp olarak tarif edilir. Sıklıkla görme alanı defekti bir sinir lifi tabakası dağılımını takip eden tipik inferior altudinal ve arkuat defekt şeklinde izlenir. Bulanıklık, hastaların yaklaşık üçte birinde birkaç hafta içinde ilerleyebilir. Bu durum muhtemelen lokal kompartman sendromunu şiddetlendiren ve iskemiye uzatan bir disk ödemi döngüsünün sonucudur[4, 11].

Hastaların görme keskinliği oldukça değişkendir; tipik olarak AAION'dan daha az şiddetlidir. Yaklaşık yarısı 20/64'ten daha iyi bir görme keskinliğine sahipken, üçte biri 20/200'den daha az bir görme keskinliğine sahiptir[10]. Genellikle orantısız bir şekilde etkilenir[56]. Hayreh ve ark., NAION vakalarının %49'unda ilk görme keskinliğinin 20/30 veya daha iyi olduğunu gözlemlemiştir[121]. NAION'lu gözlerin yaklaşık yarısı, ilk muayenede neredeyse normal görme keskinliğiyle (20/15-20/30) başvurabilir[122]. Bu nedenle, normal görme keskinliğinin varlığı NAION'u ekarte etmez.

NAION'da akut dönemde fundus muayenesinde diffüz veya segmental olabilen optik sinir başı ödemi görülür (Şekil 2.5). IONDT'de olguların %25'inde segmental %75'inde difüz optik disk ödemi olduğu gösterilmiştir[10]. Bu ödem tipik olarak 6-11 hafta içinde düzelir ve yerini disk solukluğu alır[4, 11]. Optik diskteki ödemin bu zaman diliminin ötesinde devam etmesi, alternatif bir tanının (örn. kompresif veya infiltratif anterior optik nöropati) düşünülmesini gerektirir. Kronik dönemde AAION'da görüldüğü gibi çukurluk görülmez.



Akut dönem optik disk ödemli, hiperemik



Kronik dönem optik atrofi

Şekil 2.5 : NAION hastasına ait akut ve kronik dönem fundus görüntüsü[2].

Optik nöropati unilateral olduğunda ve diğer gözde optik sinir veya retina hastalığı yoksa rölatif afferent pupil defekti (RAPD) her zaman mevcuttur. NAION'daki renk görme kaybı ise, renk kaybının genellikle görme keskinliği kaybından orantısız bir şekilde daha fazla olduğu optik nörittekinin aksine, görme keskinliği kaybına paralel olma eğilimindedir[2].

Peripapiller hemorajiler, NAION hastalarının yaklaşık dörtte üçünde görülürken yumuşak eksüdalara görülmez. IONDT'de optik disk ödeminde hastaların %72'sinde alev tarzı kanama ve %19'unda optik sinir başındaki arteriollerde daralma görüldüğü bildirilmiştir[10]. Sert eksüdalardan oluşan kısmi veya tam bir maküler star paterni bazen mevcuttur, ancak bunun varlığı, nöroretinit gibi başka bir durumu düşündürmelidir[2]. Retinal arteriyoller, özellikle ciddi vakalarda diffüz veya fokal olarak daralmış olabilir. Diğer gözde riskli disk olarak tanımlanan cup/disk oranı küçük bir disk izlenir[10].

Optik sinir hasarına bağlı herhangi bir görme alanı bozukluğu meydana gelebilir. Görme alanı testi ile genellikle inferiorda olmak üzere, arkuat, altudinal defektler gösterilebilir. Ayrıca santral skotomlar da NAION olgularının %25'inde izlenebilmektedir[37].

NAION klinik bir tanıdır; ancak, tanıdan şüphelenilen 50 yaşın üzerindeki tüm hastalarda, tam kan sayımı, c-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı AAION'u dışlamaya yardımcı olan temel testlerdir[56]. AAION tanısını dışlamak klinisyenin temel görevidir. Tipik özellikler gösteren hastalarda genellikle nörogörüntülemeye ve ek araştırmalara gerek yoktur. Atipik özelliklerin varlığında diğer optik nöropati

nedenleri düşünülmalıdır (Tablo 2.1) ve ayrıntılı inceleme gerektirir[2, 69]. İlaç kullanımı (PDE-5i, amiodaron, interferon-alfa), geçmiş tıbbi öykü (vaskülopatik risk faktörleri), yakın zamandaki cerrahi öykü ve alışkanlıklar (sigara içme) dahil olmak üzere kapsamlı bir anamnez çok önemlidir[2]. Vaskülopatik risk faktörleri açısından bir trombofili taraması, kişisel veya ailesel bir pıhtılaşma bozukluğu öyküsü, tekrarlayan hastalık kanıtı veya genç bir hastada vasküler risk faktörlerinin yokluğu olmadıkça, özellikle de belirgin bir risk altında disk yoksa, rutin olarak endike değildir. Benzer şekilde oküler iskemik sendrom, geçici monoküler görme kaybı veya kontralateral nörolojik semptomlar gibi karotis yetmezlikleriyle uyumlu başka semptomlar olmadıkça, karotis doppler ultrasonu rutin araştırmaların bir parçası değildir[3, 56].

Tablo 2.1 : Nonarteritik anterior iskemik optik nöropatinin atipik özellikleri[69].

-40 yaşın altında görülmesi
-Ağrı
-Bilateral eşzamanlı görülmesi
-Hızlı sıralı görme kaybı
-Optik disk ödeminin yokluğu
-Atipik görme alanı defekti (homonim hemianopi)
-İlişkili afferent pupil defektinin olmaması
-Vaskülopatik risk faktörlerinin yokluğu
-Diğer gözde geniş cup-disk oranı
-Rekürren ataklar
-Maküler star

Optik koherens tomografi, retinanın ve optik diskin yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüsünü oluşturan invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Disk ödeminin tanımlanmasına ve izlenmesine yardımcı olabilir. NAION'un tanısız OKT özellikleri yoktur. Fakat bazı yeni çalışmalar, NAION'un değerlendirilmesi, teşhisi ve yönetiminde OKT'nin kullanılabilirliğini göstermiştir[123, 124]. Bulgular, spektral domain OKT (SD-OKT)'de optik disk ödemi ve subretinal sıvı ile ilişkili artmış peripapiller koroidal kalınlık ve frekans domain OKT (FD-OKT)'de görme alanı defekti ile ilişkili maküler ganglion hücre tabakasında (GCL) ve iç pleksiform tabakasında (IPL) incelmeyi içerir[123, 125]. Başka bir çalışmada, NAION'un

cup/disk oranını ve de parapapiller atrofinin alfa veya beta bölgesini etkilemediği bulunmuştur[126]. GCL ve IPL incelmesinin, NAION'da erken yapısal kaybı göstermede retina sinir lifi tabaka (RSLT) incelmelerinden daha iyi olduğu gösterilmiştir[127]. Arttırılmış derinlik görüntüleme modu ile OKT (EDI OKT) gömülü optik disk druzenini de tanımlayabilir[93].

OKT-A, FFA'ya kıyasla oküler perfüzyonu göstermede yararlı, invazif olmayan bir tekniktir. Hamile hastalarda ve floreseine alerjisi olanlarda da kullanılabilir. Retinanın ve optik sinir başının mikro damar yapısının ayrıntılı olarak görüntülenmesini sağlar ve akut fazda meydana gelen peripapiller kapiller dilatasyonu gösterebilir. Kapiller damar yoğunluğunun azaldığını ve damarların incelendiğini gösterebilir[128]. Higashiyama ve ark. tarafından yapılan bir vaka çalışması, NAION'da RSLT ve gangion hücre kompleksi kaybı ile uyumlu OKT-A'da azalmış retinal perfüzyon alanlarını göstermiştir[129]. Sharma ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, NAION'un akut ve kronik aşamalarında mikrovasküler perfüzyonu incelenmiştir. OKT-A, görsel iyileşme ve NAION'un doğal seyri ile tutarlı olarak spontan kısmi iyileşme göstermekle birlikte akut fazda peripapiller akımın segmental ve global olarak azaldığını göstermiştir. Ayrıca, optik disk temporalı, yalnızca sağlıklı bireylerde en yüksek akış yoğunluğunu gösterirken, NAION'lu gözlerde en fazla hasarı göstermiştir[130]. OKT-A'nın NAION tanısındaki rolü günümüzde henüz tam olarak belirlenememiştir.

NAION'un başlangıcından kısa bir süre sonra yapılan FFA'da, peripapiller koroid ve/veya koroidal havza bölgelerinde yalnızca geçici bir hipoperfüzyon veya perfüze olmayan alanlar gösterilebilir, ancak bu alanlar anjiyografi sonunda floresein ile dolar ve bu, gerçek bir arteriyel oklüzyon olmadığını gösterir[90].

Atipik bulgular varlığında veya progresif NAION'da dışlama tanısı için orbita ve kraniyal MR görüntüleme yardımcı olabilir. Orbital kontrastlı ve yağ baskılamalı MR görüntüleme; NAION vakalarında optik sinirde sinyal artışı olmayacağından, optik nörit ve kompresyon yapan optik sinir kılıfı menenjiyomu veya orbita kitlesi gibi alternatif nedenleri ekarte edebilir[56]. Son yıllarda yapılan bir çalışmada; MR görüntülerindeki 'santral parlak nokta işareti'nin NAION/AAION ayırımında kullanılabilceği, bu bulgunun yokluğunun klinisyeni nonarteritik patolojilere yönlendirmesi gerektiği belirtilmiştir[68].

Optik disk ödeminin başlangıcı ile görsel semptomların başlangıcının eş zamanlı olduğu varsayılrsa da; bu durum her zaman böyle olmayabilir. Hayreh ve Zimmerman, herhangi bir görsel semptomu olmayan tipik optik disk ödemi olan başlangıç aşamasındaki NAION vakalarını tanımlamışlardır[131]. Bu duruma sahip hastaların %55'inin disk ödeminin hiçbir zaman görme kaybı yaşamadan düzeldiğini, %25'inin genellikle birkaç hafta içinde semptomatik hale geldiğini ve %20'sinin ise disk ödeminin gerilediği haftalar, aylar sonrasındaki dönemde semptomatik hale geldiğini belirtmişlerdir[131].

NAION'un doğal seyri, IONDT'de aydınlatılmıştır; bu hastaların %30'unun 2 yıllık takipte görme keskinliğinde 3 veya daha fazla sıra kazanacağı, %20'sinin 3 veya daha fazla sıra kaybedeceği ve çoğunluğunun ise başlangıç görme keskinliğinde değişim olmadan kalacağı gösterilmiştir[132]. Hastaların yaklaşık %40'ında görme keskinliğinde spontan bir düzelme olduğu görülmektedir. İlerleyici bir NAION kliniği bildirilmiş olmasına rağmen, NAION'un seyri tipik olarak 2-3 ay içinde stabilize olur[2]. Akut olay düzeldikten sonra hastaların büyük çoğunluğunda görme keskinliği değişmeyecektir ve birkaç sıra daha görebilen hastalar muhtemelen fiksasyonlarını geliştirmeyi daha iyi öğrenmişlerdir. Görme alanı defektlerinin iyileşme olasılığı daha da düşüktür[2]. Bazı hastalarda ise ileri dönemde görme kaybı devam eder veya basamaklı olarak artar, bu olgular progresif NAION olarak sınıflandırılır.

Görme stabilizasyonu sağlandıktan sonra, etkilenen gözde tekrarlayan veya ilerleyici görme kaybı gelişmesi son derece sıra dışıdır ve optik nöropatinin başka bir nedeni için değerlendirme yapmayı gerektirir[2]. Etkilenen gözde olayın tekrarlama olasılığı düşüktür. Aynı gözde nüks riski %3-8 olarak tahmin edilirken, diğer gözün 5 yıl içinde etkilenme riski ise %15-24 olarak bildirilmiştir[2, 133, 134]. Prospektif bir başka çalışmada ise diğer gözün tutulma oranı on yılda %57 gibi yüksek bir oranda tespit edilmiştir[111]. Ataklar arasındaki süre değişkendir, üç ayla-yıllar arasında değişmekle birlikte ortalama iki yıldır. İlk tutulan gözde görme keskinliği düşük olanlarda ve diyabetlilerde diğer gözün tutulma insidansı daha yüksektir[134]. Diğer göz tutulumuna ilişkin son zamanlarda yapılan çalışmalarda da diyabet, daha şiddetli bir görme alanı defekti, daha şiddetli obstrüktif UAS ve bilateral optik disk druzen varlığı risk faktörü olarak tespit edilmiştir[135, 136].

NAION, anterior optik nörit (idiyopatik, demiyelinizan, sarkoidoz...), anterior kompresif optik nöropati (anterior orbital lezyonlardan) ve infiltratif optik nöropati

dahil olmak üzere diğer anterior optik nöropatilerden ayırt edilmelidir. Optik nörit başlangıç bulguları, görme alanı defekt paterni ve optik disk görünümü açısından iskemiye benzeyebilir; ancak, çoğu durumda, hastanın genç yaşı, göz hareketi ile ağrı ve disk ödeminin karakteri (soluk veya segmental olmaktan ziyade kanama olmayan diffüz ve hiperemik) iki durum arasında ayırım yapılmasına izin verir (Tablo2.2). Tek taraflı optik disk ödeminin neden olan orbital lezyonlar genellikle kademeli olarak ilerleyen görme kaybına neden olur. Ek olarak, hafif propitozis, kapak veya göz hareketi anormallikleri dahil olmak üzere orbital hastalığın ince belirtilerinin saptanması veya NAION'da genellikle 6-11 hafta süren optik disk ödeminin halen devam ediyor olması, nörogörüntüleme yapılması gerektiğini gösterebilir. Benzer şekilde, lösemi, lenfoma ve sarkoidoz ile ilgili infiltratif optik nöropatileri olan hastalarda genellikle ya çok az görme kaybı ya da yavaş ilerleyen görme kaybı ve kronik optik disk ödemi vardır[2, 69].

Bir gözde geçirilmiş NAION sekeli nedeniyle optik atrofi olan diğer gözünden de akut atak geçiren hastalarda 'Psödo-Foster Kennedy' sendromu tablosu ortaya çıkabilir. Ayırıcı tanıda anahtar nokta etkilenen gözde ani görme kaybı ve optik disk ödemi ile kontralateral gözdeki geçmişteki görme kaybı öyküsüdür. Gerçek Foster Kennedy Sendromunda ani görme kaybı olmaz, soluk disk kompresif bir etiyolojiden diğer ödematöz göz ise artmış kafa içi basıncından kaynaklanmaktadır.

Tablo 2.2: Nonarteritik anterior iskemik optik nöropatinin arteritik form ve optik nörit ile karşılaştırılması.

	NAION	AAION	OPTİK NÖRİT
Yaş	Her yaş Sıklıkla 50 yaş üstü hastalarda yaygın	50 yaş üstü	Her yaş Sıklıkla genç hastalarda yaygın
Görme kaybının zamanı	Akut 2 hafta içinde progresyon	Akut	Akut 2 hafta içinde progresyon
Değerlendirme öncesi semptomlar	Yaygın değil	Yaygın	Yaygın değil
Oküler ağrı	Yok	Baş ağrısı	Yaygın, göz hareketiyle tetiklenen
Disk ödemi	Anterior formda hiperemik	Anterior formda Sıklıkla soluk	Tipik optik nöritlerin 1/3'ünde mevcut. Sıklıkla MOG ilişkili veya enfeksiyöz optik nöritlerde
İlişkili olabilecek oküler bulgular	Tamı için diğer gözde sıkışık optik disk varlığı	Yumuşak eksüda, retinal arter oklüzyonu	Enfeksiyöz veya sistemik hastalıklarda intraoküler inflamasyon, retinal vaskülit, infiltratlar
Beyin ve orbita MRG bulguları	Yok	Optik sinir kılıfı ve orbital yağda sinyal artışı veya MRA'da büyük damarvaskülit	Optik sinir sinyal artışı, SSS demyelinizasyonu ile ilişkili
Akut dönemdeki tedavi	Yok	Yüksek doz steroid	Gözlem veya yüksek doz steroid
MRG = Manyetik Rezonans Görüntüleme MRA= Manyetik Rezonans Anjiogram. SSS=Santral Sinir Sistemi			

2.2.2.4 Non-arteritik iskemik optik nöropati tedavisi

Bugüne kadar, NAION'da etkili bir tedavi rejimi için yüksek kanıt düzeyine sahip veri yoktur. Mevcut tedavi terapötik yaklaşımların çoğu ampiriktir ve esas olarak tromboz, yetersiz kan desteği ve inflamasyon gibi olası iskemi nedenlerini hedefler veya nihai sonuç retina ganglion hücre ölümü olduğu için nöroprotektif ve nörorejeneratif ajanlar uygular. Tedavi ile ilişkili en yüksek kanıt düzeyi, IONDT'den gelmektedir[2, 101]. Bu optik sinir kılıfı fenestrasyonunun kompartman sendromu etkisini azaltabileceği teorisine dayanarak yapılmış, NAION için tek prospektif randomize kontrollü çalışmadır. Ancak çalışma, optik sinir kılıfı fenestrasyonunun etkili bir müdahale olmadığı ve hatta zararlı bir etkiye sahip olabileceği sonucuna varmıştır[101].

NAION tedavisinde araştırılan diğer seçenekler arasında antikoagülanlar, trombolitikler, steroidler, LDL aferezi, ve nöroprotektif ajanlar (eritropoietin, memantin, levadopa/karbidopa, brimonidin) gibi tıbbi tedaviler yer alır. Aspirin,

NAION için birincil tedavi olarak ve diğer göz tutulumunu engelleyici bir önlem olarak incelenmiştir[137, 138]. Retrospektif vaka kontrollü bir çalışma, hiç aspirin almayanlarla karşılaştırıldığında NAION öncesinde, sırasında ve sonrasında aspirin ile tedavi edilenlerde nihai görsel sonuçta herhangi bir iyileşme göstermemiştir[139]. Retrospektif çalışmalardan elde edilen veriler tartışmalıdır. En inandırıcı veriler, IONDT takip çalışmasından gelmekte olup, aspirinin nüks oranını etkilemediği önerilmiştir[134]. Beck ve ark. tarafından NAION'lu 431 hastayı içeren geniş retrospektif çalışma, diğer gözde hastalık gelişim riskini azaltmada aspirinin olası kısa vadeli faydası olduğu (2 yılda kümülatif olasılık aspirin grubunda %7 ve aspirin almayan grupta %15'tir), ancak uzun vadeli bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir(5 yılda tedavi edilmeyen grupta %20, aspirin grubunda %17)[138]. Aspirinin uzun vadeli yararına dair yeterli kanıt olmamasına rağmen, birçok klinisyen hala NAION ile ilişkili vaskülopatik risk faktörleri nedeniyle ilk NAION'dan sonra bu tedaviyi önermektedir. NAION'lu hastalarda artan iskemik inme riskine ilişkin veriler dikkate alındığında bu daha önemli bir hale gelmektedir. Yakın tarihli bir retrospektif çalışma, benzer komorbiditeleri olan NAION'lu hastalarda NAION olmayan hastalara kıyasla iskemik inme gelişme riskinin 3,35 kat arttığını bildirmektedir[140].

Sistemik, periyodik veya intraoküler olarak uygulanan steroidler tedavi modaliteleri olarak önerilmiştir[2, 141]. İlk çalışma, 60 mg/gün oral prednizon ile tedavi edilen 13 hastanın 11'inde (%85) ve tedavi edilmeyen 11 hastanın 5'inde (%45) iyileşme göstermiştir. Yazarlar, steroidlerin kılcak damar geçirgenliğini azaltacağını, ardından disk ödeminin çözülmesini hızlandıracağını ve optik sinir başındaki kompresyonunu azaltarak iskemik aksonlara kan akımını iyileştireceğini önermişlerdir[141]. Hayreh ve Zimmerman, hastaların 14 gün boyunca 80 mg/gün oral prednizon ile (2 ayda azaltılarak kesilecek) tedavi edilmeyi seçebilecekleri büyük, randomize olmayan bir çalışma yürütmüşlerdir. 613 hasta dahil edilen bu çalışmada İki hafta içinde tedavi edilen hastalarda, optik disk ödeminin çözülmesine kadar geçen medyan süre 6.8 hafta iken, tedavi edilmeyen hastalarda 8.2 haftaydı ($p<0.0001$). Her iki grupta da görme keskinliği ve görme alanlarındaki düzelme 6 aya kadar devam etti. 6 ay sonunda, 2 hafta içinde tedaviye başlananlarda ilk görme keskinliği 20/70 veya daha kötü olan hastalarda, %40,5'e kıyasla %69,8'lik görme keskinliğinde iyileşme görüldü ($p=0.001$). Tedavi edilen hastaların yaklaşık %40'nın 6 ayda görme alanı defektlerinde iyileşme olurken, tedavi edilmeyen hastaların

%24,5'inde iyileşme olmuştur (p=0.005). Hayreh ve ark. NAION'un prednizon 80mg ile erken tedavisinin görme keskinliğini ve görme alanı kusurlarını iyileştirdiği sonucuna varmıştır, ancak bu çalışmada hastalar randomize edilmemiş ve maskelenmemiştir. Tedavi edilmeyen grupta daha fazla vasküler risk faktörü vardı. Bu yüzden sonuçların yorumlanması zorlaşmıştır[142]. 2018'de Saxena ve ark. diyabetik olmayan olgularda NAION tedavisinde oral kortikosteroidlerin etkinliğini inceleyen ilk çift kör randomize kontrollü çalışmayı gerçekleştirdi. Steroid grubunda 6 ay sonunda EİDGK'da daha büyük bir iyileşme fark etseler de (p=0.02), tedavi grupları arasında son EİDGK'da anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca, steroid grubunun optik disk ödeminde daha hızlı bir iyileşmeye sahip olmasıyla birlikte yapısal iyileşmenin hafifçe arttığı da fark edilmiştir, ancak bu yapısal değişikliklerin klinik olarak önemsiz olduğu görülmüştür[143]. 2022 yılında yapılan bir metaanaliz sonucunda steroid tedavisine ilişkin verilerin, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında steroidlerin görme keskinliği ve görme alanı defektlerini önemli ölçüde iyileştirmediği gösterilmiştir[144-146]. İntravitreal steroid uygulamasına ilişkin sonuçlar halen tartışmalıdır[147]. Sistemik steroidlerle etkinlik açısından bir fark bulunamadığı için, intravitreal uygulamanın beraberinde getirdiği risk faktörleri de düşünüldüğünde NAION'a bağlı ileri derecede görme kaybı olan, sistemik steroid açısından kontrendikasyonu bulunan hastalarda alternatif tedavi olabilir gibi görünmektedir.

NAION'da nöroproteksiyona yönelik ilave tedavi ajanları olarak eritropoietin, oral levodopa, difenilhidantoin, topikal brimonidin tartrat, hiperbarik oksijen ve transkorneal elektrik stimülasyonu araştırılmıştır[148-155]. Ancak bu çalışmalar, hasta sayısının az olması ve kontrol grubunun olmaması nedeniyle sınırlıdır. Eritrosit üretiminin düzenleyicisi olan eritropoietin, in vitro ve nöronal hasarın hayvan modellerinde nöroprotektif olduğu gösterilmiştir[156] İntravenöz, intravitreal ve hatta topikal olarak uygulanabilir. Modarres ve ark., intravitreal eritropoietin enjeksiyonu ile tedavi edilen 31 gözün %61'inde görsel iyileşmenin görüldüğü küçük bir prospektif çalışma gerçekleştirmiştir; ancak yaklaşık 1 ay sonra gözlerin çoğunda görme bozulmuştur[152]. 2022 metanalizine göre eritropoietinin, hasta ve kontrol gruplarında yararlı bir etkisi bulunamamıştır. Levodopa/karbidopa çalışmalarında da bazı araştırmacılar görsel iyileşme saptarken bazı araştırmacılar benzer etkiyi görememişlerdir[154, 157, 158]. Brimodin çalışmalarında da görsel iyileşme elde edilememiştir[151]. Sitikolin ile ilgili yapılan bir randomize kontrollü bir çalışmada

ise oral sitikolinin RGH'lerde nöralrejenerasyon ve nöroproteksiyon sağladığı bildirilmiştir[159].

Bir diğer araştırılan tedavi seçeneği de hiperbarik oksijen tedavisidir. Arnold ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada NAION'lu 20 hastanın 22 gözü 10 gün boyunca günde iki kez 2.0 atmosferde hiperbarik oksijen kullanarak tedavi edilmiş ve görsel sonucu tedavi edilmemiş 27 kontrolle karşılaştırılmıştır. Fakat NAION için yararlı bir etki bulunamamıştır[153].

Birkaç araştırmacı, akut NAION'da bevacizumab gibi bir anti-vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) intravitreal enjeksiyonu ile tedavinin daha iyi bir görsel sonuçla ilişkili olduğu küçük seriler bildirmiştir[160]. Bununla birlikte, randomize olmayan başka bir prospektif çalışmada tedavi edilen ve edilmeyen denekler arasında görsel sonuçta veya peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığında herhangi bir fayda gösterilmemiştir[150]. Ek olarak, yaşa bağlı makula dejenerasyonu olan birkaç olguda tedavi için anti-VEGF ajanının intravitreal enjeksiyonundan kısa bir süre sonra NAION gelişimi vaka raporu olarak bildirilmiştir[156].

Antikoagülasyon ajanları ile ilgili Aftab ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada NAION'lu hastaların heparin ve varfarinden fayda gördüğü tespit edilmiştir[161]. Literatürde LDL aferez yönteminin mikrosirkülasyonu iyileştirerek görsel sonuçlarda fayda sağlayabileceğini öne süren çalışmalar da mevcuttur[162].

NAION'da cerrahi tedavide transvitreal optik nörotomi de bir seçenek olarak önerilmiştir. Prosedür posterior vitre dekolmanının da içinde yer aldığı pars plana vitrektomi ve skleral kanalı açmayı, ödemli bir optik sinir başının sıkışmasını azaltmak amacıyla optik diskin nazal sınırında bir insizyon yapmayı içerir. Kompartman sendromuna bağlı ödem ve vasküler kompresyon döngüsünü kırmayı amaçlamaktadır. Soheilian ve ark. tarafından, akut NAION ve şiddetli görme kaybı (görme keskinliği parmak sayma-20/800 arası) olan hastalarda transvitreal nörotomi sonuçları rapor edilmiştir. Altı hastada görme keskinliğinde iyileşme kaydedilmiş, 10 harf görsel iyileşme bildirilmiştir[163]. Bu çalışma küçük örneklem boyutu, örneklem yanlılığı (ameliyat öncesi ve sonrası görme keskinliğinin doğru bir şekilde ölçülmesinin zorluğu) ve tedavinin gecikmeli başlaması gibi çeşitli faktörlerle sınırlandırılmıştır. Bazı araştırmacılar tarafından vitrektomi yoluyla vitreus traksiyonunun serbest bırakılmasından kaynaklanan görsel iyileşme bildirilmiştir.

Yapılan bu çalışmada NAION'lu 16 hastanın 15'inde (%94) görme keskinliğinin düzeldiği ve 9 gözde (%56) 3 sıra veya daha fazla görme keskinliği artışı olduğu rapor edilmiştir[164]. Progresif optik disk ödemi ve görme kaybı olan hastalarda, vitrektomi ile optik disk üzerindeki vitreus traksiyonunun serbest bırakılmasının faydalı olabileceği öne sürülmüştür.

Özetle NAION hastalığı için görsel fayda sağlayan kanıtlanmış bir tedavi yöntemi yoktur. Tedavi modaliteleri halen tartışmalıdır. Klinisyenin öncelikli görevi risk faktörlerini belirleyerek kontrol altına almaktır. Sistemik vasküler risk faktörlerinin tedavisinin planlanması, uyku apne sendromu için tanısız polisomnografi ihtiyacının belirlenmesi adına tarama anketlerinin uygulanması, tanımlı hastalarda tedavi planının yapılması, PDE-5i ve amiodoron gibi ilaç kullanımıyla ilişkili vakalarda doktor onayının alınarak ilacın kesilmesi, bir kanıt olmamasına rağmen özellikle kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalıkları olanlarda aspirin tedavisinin başlanması makul tedavi yaklaşımları olarak görülmektedir[2, 6, 69, 99].

2.2.2.5 Non-arteritik iskemik optik nöropati ve gen ilişkisi

Ailesel NAION raporları, NAION'daki etnik farklılıklar ve NAION ile genetik anormallik arasındaki ilişki, NAION'un genetik duyarlılığını göstermiştir[19, 23, 24]. Bu nedenle, NAION'daki genetik polimorfizmleri araştırmak için, temel olarak trombofilik risklerle ilişkili genler (metilentetrahidrofolat redüktaz geni (MTHFR), glikoprotein Iba geni) [27, 28, 165], vasküler yapılarla ilişkili genler (endotelial nitrik oksit sentaz geni, anjiyotensin dönüştürücü enzim(ACE), endotelin-1 geni) ve diğer bazı genler (glutatyon-S-transferaz geni, atonal homolog 7)[26, 31, 32, 166] üzerinde çalışmalar yapılmıştır[26, 29, 30, 166]. Bununla birlikte, nöropatolojik etkilerle ilişkili genlerin polimorfizmleri, NAION'da nadiren araştırılmıştır[32].

Bugüne kadar, MTHFR C677T varyantının NAION ile ilişkisini araştıran çalışmalardan tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. İtalya'dan bir popülasyonda [27] ve ABD'den bir popülasyonda [167] gerçekleştirilen iki farklı çalışmada, 677TT genotipinin NAION ile anlamlı bir ilişkisi gözlemlenmiştir (sırasıyla $p = 0.005$ ve $p = 0.004$). Fakat İtalya [87], ABD [110] Avusturya [86] ve İsrail'den [81] gerçekleştirilen diğer çalışmalarda, bu genotipe sahip hastalarda daha yüksek NAION riski olduğuna dair kanıt bulunamamıştır. Felekis ve ark. tarafından MTHFR A1298C polimorfizmi

araştırılmış fakat anlamlı ilişki bulunamamıştır[27]. Glueck ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise 12 NAION hastasının 7'sinde C677T MTHFR, G1691A V Leyden veya G20210 A protrombin genlerinin en az birinde mutasyon saptanırken, 36 kontrolün 5'inde mutasyon izlenmiştir [167]. Başka bir çalışmada ise çeşitli popülasyonlarda optik disk alanı, optik çukurluk alanı gibi farklı optik sinir başı parametreleriyle yüksek oranda ilişkili bulunan ATOH7 geni araştırılmış ve ATOH7 TT genotip taşıyıcılığının, NAION riskini önemli ölçüde artırdığı gözlenmiştir[26]. GPIb alfa geni ile ilişkili çalışmalarda ise VNTR B allellerinin NAION ve ikinci göz tutulum riskini artırdığı bildirilmiştir[28, 168]. Salomon ve ark. yaptıkları bu çalışmada NAION'lu 92 hastayı 145 kontrolle karşılaştırmış ve VNTR B allelinin varlığında ikinci göz tutulumunun daha sık ve daha erken başladığını tespit etmişlerdir[28]. Salomon ve ark., ayrıca ACE ve anjiyotensin II tip 1 reseptör polimorfizmleri ile NAION arasındaki ilişkiyi araştırmış fakat anlamlı ilişki bulamamışlardır[30]. Sakai ve ark., NAION ile endotelin-1 G/T polimorfizmi arasında pozitif bir ilişki saptarken, ACE ile ilişki bulamamıştır[25]. Salomon ve ark. ise ACE ile negatif bir ilişki olduğunu göstermiştir[30]. Markoula ve ark. yalnızca ACE'nin I alelinin daha genç erkek NAION hastalarında bir risk faktörü olabileceğini belirtmiştir. Chen ve ark.'nın yaptığı yakın zamanlı bir çalışmada da ATOH7'nin T alelinin bağımsız bir NAION riski sağladığı, endotelin-1 ve ACE'nin ilişkili olmadığı fakat ATOH7 ile birlikteliklerinde NAION için risk oluşturduklarını belirtmişlerdir. Bu bilgiler ışığında vasküler faktörlerle ilişkili genlerin tek başına NAION riskini etkileyemeyeceğini, ancak diğer risk faktörleriyle birleştiğinde NAION riskine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür[108].

2.2.3 Posterior İskemik Optik Nöropati

PION, optik sinirin posterior (retrobulbar) kısmındaki iskemiye bağlı gelişen akut optik nöropatidir. AION'dan daha az sıklıkta görülür. Etiyolojik olarak üç tipe ayrılabilir: 1)Arteritik PION, 2)Nonarteritik PION, 3) Perioperatif PION[169]. Çoğunlukla orta yaşlı ve yaşlı popülasyonda görülmesine rağmen, her yaşta görülebilir. Literatürde genç popülasyonda da PION vakaları bildirilmiştir[169]. Klinik olarak bir veya her iki gözde akut, ağrısız görme kaybı görülür. Asimetrik

vakalarda rölaf afferent pupil defekti (RAPD) görülebilir. Görme kaybı tipik olarak saatler içinde ortaya çıkar ancak günler ve haftalar içinde kötüleşebilir[170] [169].

Muayenede, görme keskinliği normalden ışık algısının olmamasına kadar değişebilir. Nonarteritik PION'da, hastaların %17'sinde 20/25 veya daha iyi, %20'sinde 20/40 veya daha iyi ve %69'unda 20/200 veya daha kötüdür[1]. PION'da optik sinir hasarına bağlı çeşitli görme alanı defektleri vardır ve sıklıkla santral görme alanı defekti izlenir. Yapılan bir çalışmada PION hastalarının nonarteritik formunda %84 ve arteritik formunda %69 oranında santral görme alanı defekti izlenmiştir[170]. Oftalmik değerlendirmede, unilateral PION'da ilgili gözde RAPD varlığı dışında hiçbir oküler anormallik izlenmez. Başlangıçta oftalmoskopide ve FFA'da herhangi bir fundus veya optik disk anormallığı yoktur. Nonarteritik AION'dan farklı olarak, optik diskte küçük çukurluk varlığı prevalansı yüksek değildir ve literatürde nonarteritik PION'da iskemik durum sonrasında çukurluk artışı da bildirilmiştir[170]. Genellikle 6-8 hafta içinde diskte temporal kısımda daha belirgin olmak üzere solukluk gelişir.

PION tanısı bir dışlama tanısıdır. Görme kaybına sebep olabilecek maküler ve retinal lezyonlar, nonarteritik AION, retrobulbar optik nörit, kompresif optik nöropati, diğer optik sinir lezyonları, nörolojik lezyonlar, histeri ve hatta temaruz gibi diğer tüm olasılıklar dikkatlice dışlanmalıdır. 50 yaş ve üzerindeki kişilerde TA'nın ekarte edilmesi esastır. Arteritik PION'u, arteritik olmayan PION'dan ayırt etme kriterleri, temelde arteritik ve nonarteritik AION'u ayırt etme kriterleriyle aynıdır; ancak PION'da her iki tipte de başlangıçta optik disk normaldir. Arteritik AION'da ise, %68,7 olguda başlangıçta tebeşir beyazı renginde optik disk ödemi vardır ve sonrasında diskte çukurlaşma ve atrofi gelişir[70, 170].

Görüntüleme yöntemleri de tanıya yardımcı olabilir. Orbital ve kranial MR'daki difüzyon ağırlıklı görüntüleme sekansları, posterior optik sinirde difüzyon kısıtlamasını gösterebilir[171] Ancak literatürde sadece birkaç vakada PION'un bu şekilde başarıyla teşhis edildiği bildirilmiştir[171].

Görsel uyarılmış potansiyeller (VEP), PION'u retrobulber optik nöritten ayırmada yardımcı olabilir, ancak spesifik değildir. Retrobulbar optik nöritte majör pozitif dalga paterni, VEP latent periyotta belirgin bir artış gösterir. PION'a kıyasla

daha belirgin bir VEP latans değişikliği de vardır. VEP latansı 30 milisaniye veya daha fazla olması, genellikle PION'dan çok retrobulber optik nöritin göstergesidir[172].

Histopatolojik alışmalar; sinir enfarktüsünün bazı sinirlerin tüm kalınlığında, bazılarında sadece merkezi kısmında ve yine bazılarında sadece periferik kısmında olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde, klinik olarak PION'lu bir göz bazen tamamen kör olabilirken, bazen santral görme kaybı gösterebilir veya tünel benzeri merkezi görüşün korunduğu jeneralize konsantrik daralma görülebilir. PION'daki bu farklı tutulumların sebebi; optik sinir kanlanma modelindeki varyasyonlara bağlı olarak, iskemiye olan dayanıklılığın kişiler arasında bölgesel farklılıklar meydana getirmesidir. Optik sinirin merkezi kısmı bir havza bölgesidir ve genellikle periferik kısma göre iskemiye karşı daha savunmasızdır. Optik sinirlerin yaklaşık %10'unda ise, santral retinal arterin intranöral dallarından oluşan, değişken bir mesafe boyunca geriye doğru uzanan sentrifugal bir vasküler sistem olabilir. Bu varyasyonun, merkezi optik sinir liflerini iskemik hasardan koruyucu bir rolü olabilir[173].

Arteritik PION: Optik sinirin arka kısmını besleyen bir veya daha fazla kollateral dalın TA tutulumuna bağlıdır. Arteritik PION, arteritik AION'dan çok daha az görülür. AAION'ye bağlı görme kaybı yaşayan 123 gözün incelendiği bir çalışmada 94 gözde arteritik AION izlenirken sadece 7 gözde arteritik PION tespit edilmiştir[62]. Arteritik PION'un prognozu kötüdür. Tedavisi arteritik AION gibi hızlı, agresif sistemik steroid tedavisidir[170].

Nonarteritik PION: NAION ile aynı sistemik risk faktörlerine sahiptir. Görme prognozu NAION'a benzer olup erken evrede sistemik steroid tedavisinin görme keskinliğinde ve görme alanı defektlerinde iyileşme sağladığı bildirilmektedir. Fakat tedavide kanıta dayalı bir öneride bulunabilmek için hiçbir randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır[170]. İkinci göz tutulum riskini azaltmak için ise mümkün olduğu kadar çok sayıda risk faktörü azaltılmaya çalışılmalıdır.

Perioperatif PION: Hastalarda genellikle uzun süreli, majör bir cerrahi prosedürden sonra dramatik bir görme kaybı gelişir. Görme kaybı ağırdır ve hatta kalıcı tam bir körlükle sonuçlanma eğilimindedir. Kardiyak ve spinal cerrahiler başta olmak üzere ortopedik cerrahi prosedürler, radikal boyun diseksiyonu, ekstremitelerde venöz greft, burun cerrahisi, hemotoraks için torakotomi, penetran torakoabdominal yaralanma, katarakt cerrahisi ve şaşılık cerrahisi sonrası gelişebilmektedir. Bu

prosedürlerin yaklaşık %0,02'sinde ortaya çıkar. Major risk faktörleri; anemi, intraoperatif hipovolemik hipotansiyondur. Yüzüstü pozisyon ve spinal cerrahilerde sıklıkla kullanılan trendelenburg pozisyonu, orbital venöz basıncın ve ödemin artmasına katkıda bulunarak iskemiye neden olabilir. Bilateral tutulum sık olup, prognoz kötüdür. Kaybedilen görüşü iyileştirmek için etkili bir tedavi yöntemi bulunamamıştır. Ameliyat sırasında alınan profilaktik önlemler; arteriyel hipotansiyondan, aşırı sıvı replasmanından ve hemodilüsyondan, optik sinir kan akışının azalmasına neden olan vazopresör kullanımından, göz küresi ve orbitaya baskıdan kaçınmanın yanısıra, başın küçük bir eğimde veya kalp seviyesinde konumlandırılmasını ve ameliyat süresini minimuma indirmeyi içerir. Sistemik kardiyovasküler risk faktörleri, bir hastayı daha yüksek perioperatif PION geliştirme riskine yatkın hale getirebileceğinden, cerrahi uygulama kararında bu faktörlerin göz önünde bulundurulması önerilebilir[170].

2.3 Gen Polimorfizmi Tanımı

Mendel kurallarına göre kalıtılmakla birlikte bir patolojiye neden olmayan ve toplumda %1'den daha sık görülen DNA dizisindeki nükleotid değişimleridir. Polimorfizmler, hastalık nedeni değildir, ancak hastalığa yatkınlık nedeni olabilirler. İnsan genomunda en çok bulunan polimorfizm tipi, tek nükleotid polimorfizmleridir (TNP). TNP DNA sekansında tek bir nükleotidin (A; T; C veya G) farklı olmasıdır. Yaklaşık her 1000 bazda bir oluşan en basit genomik farklılıklardır. Çoğu selimdir; bazıları genin aktivitesini değiştirir. Hastalıklara yatkınlık ve ilaç cevabında majör etkiye sahiptir. Epidemiyolojik ve biyomedikal araştırmalarda farklı popülasyonlardan hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında TNP tayini ve karşılaştırılması yapılmaktadır.

2.3.1 COL4A2 gen polimorfizmi

COL4A2 vasküler bazal membranın ana bileşenini oluşturan Tip IV kolajen zincirlerinden $\alpha 2$ 'yi kodlayan gendir. Bazal membranlar, doku gelişimini, işlevini ve onarımını düzenlemek için hücresel davranışı değiştirebilen oldukça özel hücre dışı matrislerdir. Tip IV kollajen epitel ve endotel hücrelerinin altında bulunan ve doku kompartmanları arasında bir bariyer görevi gören ağ oluşturu bir kollajendir. Altı α zincirine sahiptir. Tip IV kollajenlerin oranı, zincire özgü monoklonal antikolar

kullanılarak immunohistokimyasal analizlerden tahmin edilmektedir. Birçok farklı dokudaki altı antikorun boyanma modellerinden, α zincirlerinin mevcut kombinasyonlarının **$\alpha1\alpha1\alpha2/\alpha3\alpha4\alpha5/\alpha5\alpha5\alpha6$** şeklinde olduğu belirlenmiştir. Hemen hemen tüm bazal membranlar **$\alpha1\alpha1\alpha2$** zincir birleşimine sahip alt tipi içerir. Bu zincirler üç farklı kromozomda bulunan altı gen tarafından kodlanır. İnsanlarda COL4A1 ve COL4A2, kromozom 13q34'de, COL4A3 ve COL4A4 kromozom 2q36'da ve COL4A5 ve COL4A6, kromozom Xq22'de yer alır[174]. COL4A2 geni yaklaşık 206 kb'yi kapsar ve 47 ekzon içerir. COL4A1 ve COL4A2 tip IV kollajen yapısı için en önemli bileşenleri oluşturur. Tip IV kollajenin $\alpha1$ ve $\alpha2$ zincirlerinin ekspresyonu beyin dokusu dahil olmak üzere tüm dokularda yaygın olarak bulunmuştur[175]. Bu zincirleri kodlayan gen lokasyonlarındaki herhangi bir mutasyon veya polimorfizm çeşitli hastalık nedenlerine sebep olabilir veya yatkınlık yaratabilir.

COL4A1'in yaygın ekspresyonu inme, infantil hemiparezi, epilepsi gibi nörolojik özellikleri içeren çeşitli fenotiplerle sunulan genel ve sistemik bazal membran hastalıklarından sorumlu olabilir. COL4A2 gen nokta mutasyonları retinal arter tortusite artışı, retinal kanama, ön segment disgenezisi, konjenital glokom, optik sinir hipoplazisi gibi oküler patolojilere ve vasküler anomalilere çeşitli kardiyak, renal, kas-iskelet sistem patolojilerine neden olabilmektedir[36]. COL4A1 mutasyonlarına benzer şekilde COL4A2 mutasyonlarında, küçük kan damarlarını çevreleyen kanamalar, fokal hemorajik nekrozlar gözlenebilmektedir. COL4A1/COL4A2'deki dominant yanlış anlamlı mutasyonlar, derin intrakraniyal hemorajiler, laküner iskemik inme ve beyaz cevher hiperintensitesi olarak ortaya çıkan nadir ailesel serebral küçük damar hastalık formlarına neden olmaktadır[35]. Son çalışmalar, COL4A2'deki polimorfizmlerin sporadik serebral küçük damar hastalığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir[34, 35]. Beyaz cevher hiperintensitesi yaşlılarda genel olarak yaygındır ve bu bulgu serebrovasküler hastalıklar ile güçlü bir ilişki içindedir. Serebral küçük damar hastalıklarından biri olan laküner enfarktüs ile de COL4A2 polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi gösteren yeni yayınlar ortaya çıkmıştır[34]

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Çalışma Tasarımı

Araştırma tek merkezli prospektif, karşılaştırmalı klinik çalışma olarak dizayn edildi. Çalışmaya Şubat 2022 ile Şubat 2023 tarihleri arasında Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvurmuş dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan 51 NAIION tanısı almış hasta ile yaş cinsiyet uyumlu 57 sağlıklı kontrol dahil edildi. Tüm katılan hastalara araştırma hakkında bilgi verildi, bilgilendirilmiş gönüllü onam formu açıklandı ve imza alındı. Bezmialem Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma öncesi onay alındı (09.02.2022, Karar No: 3/1). Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 20220202 kodlu proje ile finansal destek sağlandı. Çalışma Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu'na uygun olarak yürütüldü.

Çalışmaya dahil edilen tüm hasta ve kontrollere aynı oftalmolog tarafından ön ve arka segment muayenelerini içeren tam bir oftalmolojik muayene yapıldı (B.D.). Rutin kan alma prosedür uygulamaları doğrultusunda hastalardan kan alınarak DNA izolasyonu yapıldı. Gen polimorfizmleri bir genetik uzmanı (B.U.) tarafından araştırıldı. Diyabet regülasyonunun değerlendirilmesi için diyabet hastalarından ayrıca kan alınarak HbA_{1c} değerleri saptandı. Tüm katılımcıların retinal ve optik diske yönelik OKT görüntülemeleri gerçekleştirildi. Muayene sırasında saptanan bulgularla birlikte katılımcıların; yaş, cinsiyet, bilinen oküler veya oküler olmayan hastalık öyküsü, cerrahi öyküsü, sosyal alışkanlıkları (sigara) kaydedildi. Hasta ve kontrol gruplarının genetik polimorfizm varlığı, klinik verileri ve OKT parametreleri açısından karşılaştırması yapıldı.

3.2 Hasta ve Kontrol Grubu Seçimi

Çalışmaya gönüllü onam formunu onaylayan 51 NAION hastası ile yaş ve cinsiyetleri eşleştirilmiş 57 sağlıklı birey kontrol grubuna dahil edildi. Hasta grubu Şubat 2022- Şubat 2023 tarihleri arasında kliniğimize başvuran, bir nöroftalmolog tarafından (B.T.) NAION tanısı almış hastalardan oluşuyordu. Çalışmaya ani gelişen ağrısız görme kaybı ile birlikte afferent pupil defekti, renkli görmede bozulma, NAION ile ilişkili görme alanı defekti, optik disk ödemi saptanan hastalardan klinik ve laboratuvar testleri (ESR, CRP, tam kan) ile arteritik iskemik optik nöropati tanısı dışlanmış olgular dahil edildi. NAION tanısı şüpheli olan olgularda yapılan ek araştırmalar ile (serolojik testler, enfeksiyöz parametreler, otoimmün markerlar, detaylı nörolojik incelemeler, kraniyal görüntüleme, MR anjiyografi, karotis doppler gibi) diğer tanımlar dışlandı. Başvuru esnasında hastanın görme semptomlarını etkileyebilecek veya optik disk ödemi ile görme bozukluğuna neden olabilecek diğer oküler, sistemik veya nörolojik hastalıkları tespit edilenler çalışmaya dahil edilmedi. 6 aydan daha kısa süre önce NAION öyküsü olan hastalar çalışmadan dışlandı.

Sağlıklı kontrol grubu Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi'nde son 6 ay içinde kraniyal MR'ı çekilmiş, presbiyopi nedeniyle göz polikliniğine başvuran dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalardan seçildi. Kraniyal MR görüntüleri bir uzman radyolog (S.B.) tarafından değerlendirildi. Herhangi bir patolojisi olmayan, laküner enfarktüs ve küçük damar hastalığı olmayan kişiler çalışmaya dahil edildi.

Hasta grubu dahil edilme kriterleri

1. İONDT kriterlerine göre; akut tek taraflı görme kaybı, optik disk ilişkili görme alanı defektleri, afferent pupiller defekt varlığı, optik disk ödemi olan NAION tanılı hastalar[10]
2. NAION tanısı üzerinden 6 ay geçmiş hastalar
3. 40-85 yaş arası hastalar
4. Son 6 ay içinde Kraniyal MR görüntülemesi olan hastalar
5. Refraksiyon kusuru +5.00/-5.00 D arasında olanlar

Hasta grubu dışlama kriterleri

1. 40-85 yaş aralığı dışında olan hastalar
2. Retinal arter, ven tıkanıklığı, glokom, vaskülit, patolojik miyopi gibi oküler hastalık öyküsü mevcut olanlar
3. Komplikasyon gelişmemiş katarakt cerrahisi dışında oküler cerrahi öyküsü olanlar
4. Onkolojik hastalığı, otoimmün hastalığı ve tanı anında eritrosit sedimentasyon hızı saatte 35 mm'nin üzerinde olan hastalar
5. Kraniyal MR'ında demiyelizan hastalık ile ilişkili bulgusu olan hastalar

Kontrol grubu dahil edilme kriterleri

1. Bilinen oküler hastalığı olmayan kişiler
2. 40-85 yaş arası hasta grubuyla yaş ve cinsiyet uyumlu gönüllüler
3. Bezmialem Vakıf Hastanesinde son 6 ay içinde kraniyal MR görüntülemesi olup santral sinir sistemi patolojisi olmayan kişiler
4. Refraksiyon kusuru +5.00/-5.00 arasında olanlar

Kontrol grubu dışlama kriterleri

1. Optik nöropati, retinal arter, ven tıkanıklığı, glokom, vaskülit, patolojik miyopi gibi oküler hastalık öyküsü mevcut olanlar
2. Oküler cerrahi öyküsü olanlar (Katarakt cerrahisi hariç)
3. Serebrovasküler hastalık öyküsü olanlar
4. Kraniyal MR'ında laküner enfarktüs, küçük serebral damar hastalığı olanlar
5. Otoimmün, onkolojik ve ciddi nörolojik hastalığı olanlar

3.3 Oftalmolojik Muayene Yöntemi

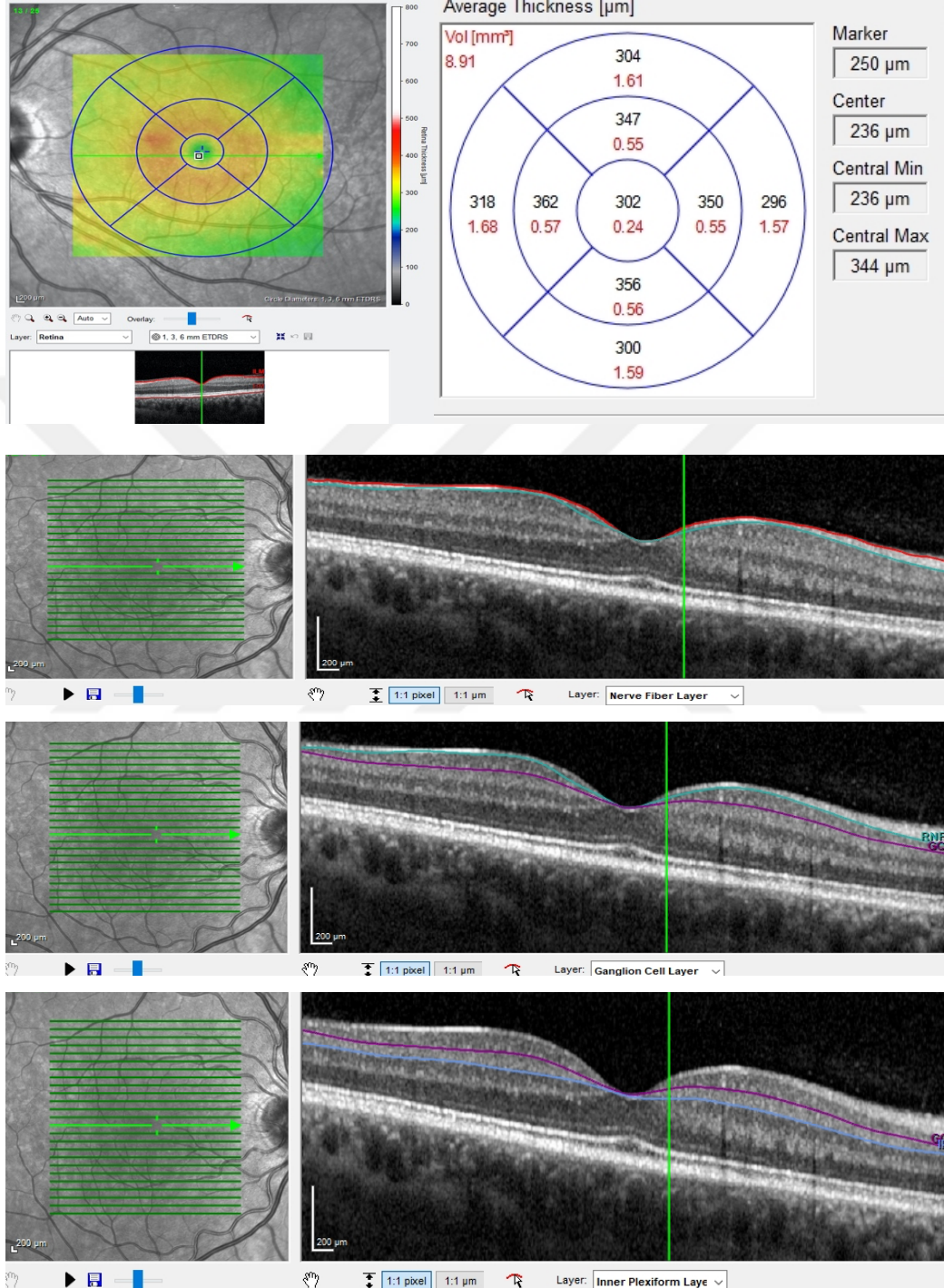
Tüm katılımcıların yaş ve cinsiyet özellikleri, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, serebrovasküler hastalık, iskemik kalp hastalığı, covid enfeksiyonu, uyku apne sendromu dahil olmak üzere sistemik hastalık öyküsü, sigara kullanımı, covid aşısı öyküsü, katarakt cerrahi öyküsü ile ilişkili verileri kaydedildi. Hasta grubunda ayrıca etkilenen gözün bilateralite ve taraf durumu, NAION öncesi antikoagülan kullanım varlığı, NAION geçirdiği yaş, takip süresi, steroid tedavi durumu verileri de ek olarak kaydedildi. Hipertansiyon, üç sistolik kan basıncı ölçümünün ortalaması > 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı > 90 mmHg ise, antihipertansiyon ilaçları kullanan hipertansiyon öyküsü olarak tanımlandı. Diabetes mellitus, diyabet öyküsü varlığı veya antidiyabetik bir ilaç almak olarak tanımlandı. Kişilerin kolesterol için ilaç tedavisi alıyor olması, hiperlipidemi mevcudiyeti olarak kabul edildi. Sigara içme öyküsü, sigara kullanan olguları içermektedir. İskemik kalp hastalığı ise, koroner arter hastalığı ve miyokard enfarktüsünü içermektedir.

Çalışmaya katılan tüm olgulara snellen eşeli ile her bir göz ayrı olacak şekilde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) bakıldı. Refraksiyon ölçümleri (Nidek ARK 560A; Nidek Inc., Fremont, Kanada) alındı. İstatistiksel analiz için görme keskinliği değerleri logMAR ölçeğindeki karşılığına dönüştürüldü. Göz içi basıncı; Nidek Non Contact Tonometre NT-530 ile ölçüldü. Renkli görme: Ishihara psödoizokromatik kartları ile değerlendirildi. RAPD değerlendirmesi hastalar uzağa bakarken loş bir odada karanlık adaptasyonu için bir dakika bekletildikten sonra ışık kaynağı, 10 cm mesafeden her bir göze 3 saniye olacak şekilde uygulandı ve olabildiğince hızlı bir şekilde diğer göze geçirilerek yapıldı (Sallanan fener testi).

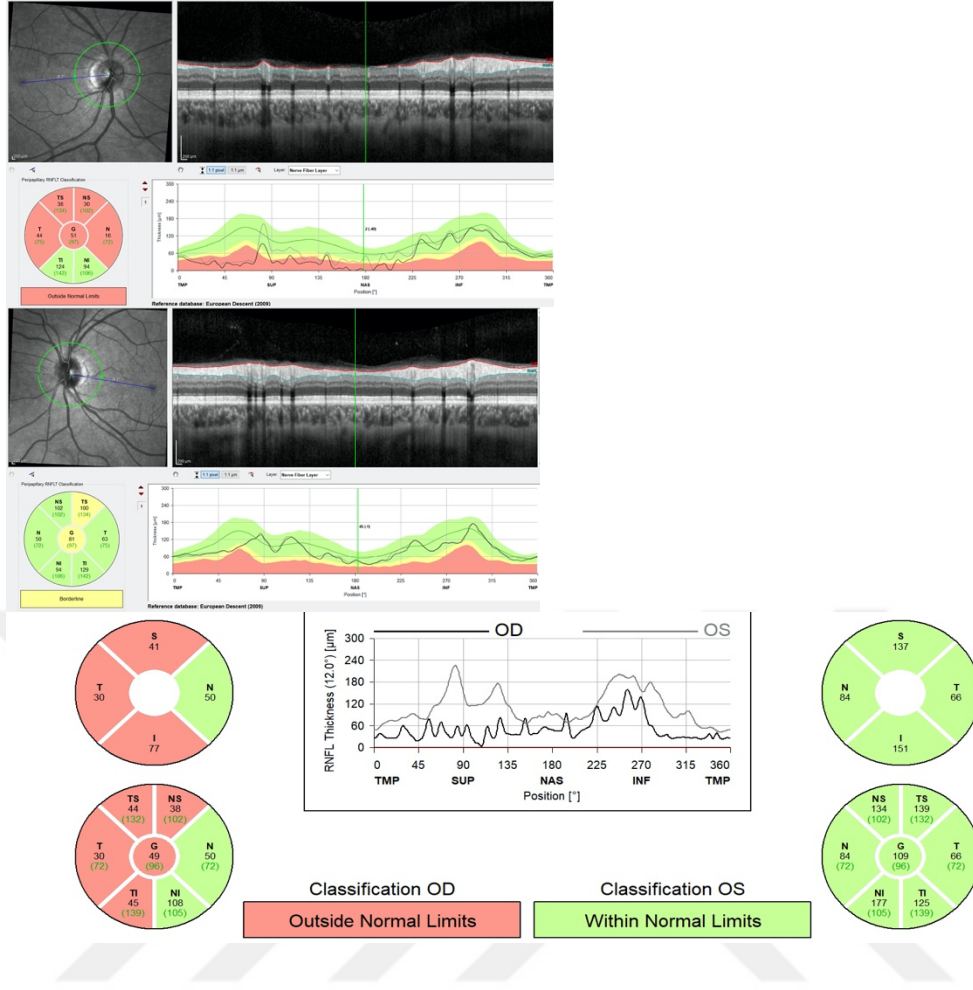
RAPD varlığı kaydedildi. Biyomikroskopisi ile ön segment muayenesi yapıldı. 5 dakika arayla 2 defa %1'lik tropikamid (Tropamid® Forte %1, Bilim İlaç) damlatıldıktan 20 dakika sonra yarık lamba biyomikroskopisi ile 90 diyoptri non-kontakt lens (Volk Optical Inc., Mentor, OH, ABD) kullanılarak fundus değerlendirildi. Refraksiyon kusurlarının sferik eşdeğeri hesaplandı (sferik refraksiyon kusuru + ½ silindirik refraksiyon kusuru).

Spektral Domain Optik Koherens Tomografi (Heidelberg Engineering Inc., Heidelberg, Almanya) cihazı ile tüm hastaların makula ve peripapiller RSLT ölçümleri alındı. Bütün çekimler aynı teknisyen tarafından gerçekleştirildi. Optik disk ve RSLT çekimlerinde sirküler halkanın merkezi optik disk santraline gelecek şekilde OKT kesiti fikse edilerek çekim gerçekleştirildi. Çekimler 3 kez yapılarak sinyal gücü 25 ve üzeri olan ölçümler değerlendirmeye alındı. Segmentasyon hatası olan ölçümler çalışma dışı bırakıldı. Makula parametrelerini kantitatif olarak analiz etmek için görüntüler otomatik göz hizalama göz takip yazılımı (TruTrack; Heidelberg Engineering) kullanılarak 30°x25°fovea merkezli 25 maküler volümetrik tarama alınarak gerçekleştirildi. Maküler taramalar için fovea merkezli dokuz alanı olan 6mm çaplı Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışma (ETDRS) halkası kullanıldı. Maküla haritası 1, 3 ve 6 mm çaplı 3 konsantrik halka ile fovea, perifoveal ve parafoveal olmak üzere ayrıldı. Santral maküla kalınlık ölçümü olarak iç halkadaki ortalama değer alındı. Maküler retina; total retina katmanları (İnternal limitan membran- Bruch zarı), sinir lifi tabakası (RSLT), ganglion hücre tabakası (GCL), iç pleksiform katman (IPL), iç nükleer tabaka, dış pleksiform tabaka, henle lifi ve dış nükleer tabaka, fotoreseptör katmanı ve retina pigment epiteli olarak 9 katmana ayrıldı. Her bir tabakanın bölgesel ve global volümleri otomatize segmentasyon yazılımıyla ölçüldü (Segmentation Technology; Heidelberg Engineering). Bütün gözlerde foveal fiksasyon ve segmentasyon eğer hatalıysa manuel olarak düzeltildi. RSLT, GCL ve IPL'nin volümetrik ortalama değerleri kaydedildi. SD-OKT ile peripapiller RSLT kalınlığı, 3,4 mm çaplı optik sinir başının çevresinde 360 derece peripapiller daire taraması kullanılarak ölçüldü. Bütün gözler için total peripapiller RSLT kalınlığı, dört kadrana (üst, nazal, alt, temporal) ait sinir lifi kalınlıkları mikron cinsinden hesaplandı. EDI-OKT (Spectralis OCT; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) kullanılarak optik disk druzen varlığı belirlendi.

Hba1c değerlendirilmesi : Rutin kan alma prosedür uygulamaları doğrultusunda 1 adet EDTA lı tüpe 2cc kan alınarak ölçüm yapıldı.



Şekil 3.1: SD-OKT’de maküler tarama ve segmentasyon analizi.

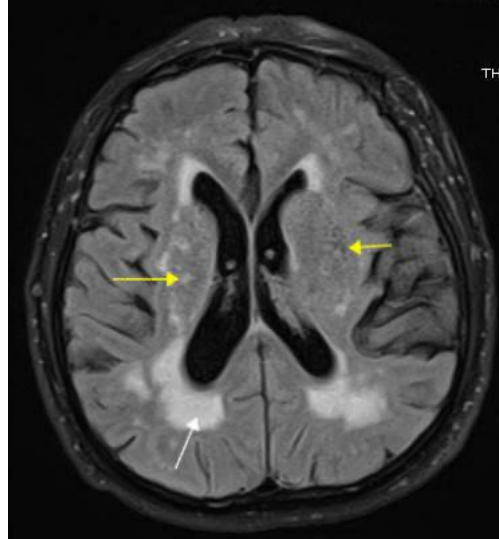


Şekil 3.2 : RSLT ölçüm örnekleri.

3.4 Radyolojik Değerlendirme Yöntemi

Çalışmaya katılan tüm hastaların son 6 ay içinde çekilmiş hastane sistemindeki kranial MR görüntüleri alındı ve incelendi. Hasta grubundan kranial MR görüntülemesi olmayanlara maksimum gradyan gücü 43 mT/m olan 1.5T MRI sistemi ve 18 kanallı baş sarmalı (Siemens Avanto, Almanya) kullanılarak kontrastsız görüntüleme yapıldı. MR protokolü aksiyel T1 (TR/TE: 500/87ms), aksiyel T2 (TR/TE: 4.280/91 ms), aksiyel FLAIR ; TR/TE/TI: 8.000/118/23,687 ms) ve sagittal T2 görüntülerini içermektedir. Bir deneyimli uzman radyolog (S.B.) tarafından görüntüler analiz edildi. Kafa travması, hidrosefali, intrakraniyal tümör, intrakraniyal cerrahi hikayesi olan olgular çalışmaya alınmadı. Kronik iskemik parankimal T2/FLAIR hiperintensiteleri, akut/subakut ve kronik infarktlar ve lakünler dahil olmak üzere serebral küçük damar hastalığı açısından görsel kalitatif değerlendirme yapıldı.

Lakün varlığı, penetran bir derin arteriol çevresinde çapı 3 mm ile yaklaşık 15 mm arasında olan yuvarlak veya oval, BOS ile izointens sıvı dolu ve önceki bir akut küçük derin beyin enfarktüsü veya kanaması ile ilişkili bir boşluk olarak tanımlanmaktadır. T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda ve FLAIR görüntülerinde, genellikle hiperintens bir sinyalle çevrili hipointens bir sinyal olarak görünen fokal lezyonlar lakün olarak tanımlandı. FLAIR sekansında lezyon tamamen hiperintens görünebildiği için anatomik olarak uyumlu FLAIR hiperintensiteleri de lakün olarak kabul edildi (çap<1.5cm). Beyaz cevher hiperintensiteleri, T2 ağırlıklı görüntülerde saptanan parlak, yüksek sinyal yoğunluk alanları olarak tanımlandı [176]. Bu bilgiler ışığında lakün varlığı ve beyaz madde hiperintensitesi hasta grubunda araştırıldı ve veriler kaydedildi.



Şekil 3.3 : Kraniyal MR FLAIR görüntüleme beyaz cevher hiperintensitesi (beyaz ok) ve laküner infarkt (sarı ok) bulgusu.

3.5 COL4A2 Gen Polimorfizm Analizi

Bu çalışmada COL4A2 rs76425569, rs3803230, rs445348, rs391859 gen polimorfizmlerinin real time PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) ile moleküler genetik analizi yapılmıştır[177]. 2 adet EDTA'lı tüpe 2 cc kadar periferik kan numunesi alındı. Numuneler DNA izolasyonu aşamasına kadar (+4)°C de muhafaza edilmiştir.

3.5.1 DNA ekstraksiyonu

Gelen numuneler GeneAll Exgene Blood SV DNA (Deoksiribonükleik asit) ekstraksiyon kiti kullanılarak ekstrakte edilmiştir. Ekstraksiyon aşamaları aşağıdaki gibidir:

- 20 ul Proteinaz K 1.5 ml santrifüj tüpüne eklenir.
- 200 ul kan örneği Proteinaz K üzerine eklenir.
- 200 ul BL Buffer tüpe eklenir ve iyice vortexlenir. 56°C 10 dakika inübasyona bırakılır.
- 200 ul absolute etanol tüplere eklenir ve iyice vortexlenir, spin atılır.
- Tüm örnek Column Type G 'ye dikkatlice aktararak 6,000 x g' de 1 dakika santrifüj edilir. Toplama kolonu atılır, yenisi takılır.
- Üzerine 600 ul BW Buffer eklenerek 6,000 x g' de 1 dakika santrifüj edilir. Toplama kolonu atılır, yenisi takılır.
- Üzerine 700 ul TW Buffer eklenerek 6,000 x g' de 1 dakika santrifüj edilir. Toplama kolonu boşaltılarak tekrar takılır.
- Maksimum hızda boş olarak 1 dakika santrifüj edilir.
- Filtre yeni 1.5 ml'lik santrifüj tüplerine alınarak üzerlerine 100 ul (56°C' de ısıtılmış) AE Buffer eklenir ve 1 dakika inkübe edilir.
- Maksimum hızda 1 dakika santrifüj edilir.

Elde edilen DNA konsantrasyonları Qubit ölçüm yöntemi ile ölçülmüştür.

Qubit ölçüm

- Karanlık bir ortamda; örnek başına 199 ul dsDNA Qubit Buffer + 1 ul Qubit Reagent kullanılarak qubit mix hazırlanır.
- Hazırlanan mixten, 190 ul qubit mix + 10'ar ul (kitte mevcut) Standart 1 ve Standart 2 kullanılarak qubit ölçüm tüplerine alınarak vortex ve spin atılır, 2 dakika inkübe edilir ve ölçüm yapılarak cihazın standartları kalibre edilir.
- Hazırlanan mixten 198 ul qubit mix + 2 ul örnek qubit ölçüm tüplerine aktarılır, vortexlenir ve spin atılır. 2 dakika inkübe edilir ve sonrasında DNA konsantrasyonları Qubit 3.0 cihazında ölçülür.

DNA konsantrasyonlarının birbirine yakın olması amacıyla yüksek konsantrasyonlu DNA'lar dilüe edilmiştir. Böylece tüm örneklerin konsantrasyonları dengelenmiştir.

Primer dizaynı

Bu projede COL4A2 (NM_001846.4) geni için dört farklı TNP noktası değerlendirilmiştir. Bu TNP'ler rs76425569 (c.1095G>A, p.Pro365=) (Exon 19), rs3803230 (c.2048G>C, p.Gly683Ala) (Exon 27), rs445348 (c.4515A>G, p.Pro1505=) (Exon 46) ve rs391859 (c.4617G>A, p.Ala1539=) (Exon 47) incelenmiştir. Bu amaçla her bir exon'a ait Forward ve Reverse primerleri tasarlanmıştır. Bu primerler 'Primer3web version 4.1.0' programı kullanılarak dizayn edilmiş (<https://primer3.ut.ee/>) ve seçilen primer dizisinin özgüllüğü BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) programı kullanılarak kontrol edilmiştir (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>).

3.5.2 Primer dilüsyonu

Stok halindeki primerlerin her birine, üzerlerinde yazan gerekli miktar kadar TE Solution 1X eklenmiştir. Bu primerleri 20 pM haline seyreltmek amacıyla, her bir primer için ayrı ayrı ependorf hazırlanarak bu ependorflara 80 ul TE Solution 1X konmuştur. Üzerlerine ilgili primerlerden 20 ul eklenmiştir ve kullanılacak tüm Forward ve Reverse primerlerinden 20 pM elde edilmiştir.

3.5.3 Amplifikasyon PCR

PCR, bir DNA'nın bilinen bir fragmanın enzimatik olarak çoğaltıldığı bir yöntemdir. In vitro bir teknik olan bu yöntem ile, istenilen DNA bölgesi çoğaltılmakta ve dizi analizi gibi birçok amaç için kullanılmaktadır. PCR yöntemi, üç temel basamaktan oluşmaktadır;

- 1- Denatürasyon: DNA sarmalının yüksek sıcaklık sayesinde birbirinden ayrılması
- 2- Hibridizasyon: Primerlerin istenilen bölgeye uygun koşullarda bağlanması
- 3- Uzama: Mg iyonları ve Taq polimeraz sayesinde yeni kalıp zincire komplementer yeni DNA zincirlerinin uzaması

Bu aşamada, her bir primerin optimizasyonunu sağlamak amacıyla PCR denemeleri yapılmıştır. Her PCR ürünü agaroz jelde görüntülenerek primerlerin uygun bölgelere bağlanması, doğru bölgelerin çoğaltılması, su kontrolü gibi önemli noktalara dikkat edilmiştir.

Her bir primer seti ile hazırlanan PCR mix'ine su kontrol de dahil edilmiştir. Bir tüpe yalnızca hazırlanan PCR mix'i ve su konmuştur. Bu işlemin amacı, primerlerin çalışıp çalışmadığını kontrol etmektir.

Primer dizileri

Tablo 3.1: Exonlara ait forward ve reverse primer dizileri.

EXON	DİZİ
COL4A2-19AF	5'-ACAGCATATGGAGCATTTGG-3'
COL4A2-19AR	3'-CGAGGGTTCTGTGAAGGTGT-5'
COL4A2-27AF	5'-CTCGTGCTTTTGCCCTTG-3'
COL4A2-27AR	3'-ATGCAGGACCAGAGGAAAGA-5'
COL4A2-46AF	5'-GGGGCTGCTCTCTCTCT-3'
COL4A2-46AR	3'-CCCTTTGATCTTGGCCACT-5'
COL4A2-47AF	5'-CCCTCCAGTAGGTGGCTAAAC-3'
COL4A2-47AR	3'-AAGGCAGCTGTTTTGCTGT-5'

Tablo 3.2: Enhancing kullanılacak PCR Bileşenleri.

BİLEŞEN	ÖRNEK BAŞINA HACİM
Su	2 ul
2X PCR Mix	5 ul
GC Buffer	1 ul
Primer Mix	1 ul (0,5 F Primer + 0,5 R Primer)
Taq. Polimeraz	0,2 ul
TOPLAM	9 ul

- 9 ul her tüpe dağıtılır ve 1 ul DNA her tüpe ayrı ayrı eklenir.

Tablo 3.3: Enhancing kullanılmayacak PCR Bileşenleri.

BİLEŞEN	ÖRNEK BAŞINA HACİM
SU	3 ul
2X PCR MİX	5 ul
PRİMER MİX	1 ul (0,5 F Primer + 0,5 R Primer)
Taq. Polimeraz	0,2 ul
TOPLAM	9 ul

- 9 ul her tüpe dağıtılır ve 1 ul DNA her tüpe ayrı ayrı eklenir.

Tablo 3.4: PCR cihazı ısı ve işlem süreleri.

No	Aşama	Sıcaklık	Zaman
1	Denatürasyon	95 °C	10 dk.
2	Amplifikasyon 35 cycle	95 °C	40 sn.
		*60 °C	1 dk.
		72 °C	1 dk.
3	Uzama	72 °C	7 dk.
4	Hold	4 °C	Sonsuz

*: TM derecesi her bir primer seti için farklılık gösterebilmektedir.

Yapılan tüm optimizasyon çalışmaları sonucunda çalışılacak primerlerin PCR koşulları şu şekilde belirlenmiştir;

- **COL4A2 Exon 19:** 60°C / 1 dk PCR koşullarında Enhancing kullanılarak hazırlanan mix ile optimizasyon sağlanmıştır.
- **COL4A2 Exon 27:** 62°C / 50 sn PCR koşullarında Enhancing olmadan hazırlanan mix ile optimizasyon sağlanmıştır.
- **COL4A2 Exon 46:** 62°C / 50 sn PCR koşullarında Enhancing olmadan hazırlanan mix ile optimizasyon sağlanmıştır.
- **COL4A2 Exon 47:** 60°C / 1 dk PCR koşullarında Enhancing kullanılarak hazırlanan mix ile optimizasyon sağlanmıştır.

Tablo 3.5: PCR mixi hazırlanırken kullanılan 2X PCR mix hazırlanışı.

10 mM dNTP için:

BİLEŞEN	ÖRNEK BAŞINA HACİM
10 mM dNTP	0,25 ul
Gold Buffer	2,5 ul
MgCl ₂	2,5 ul
Su	7,25 ul
Toplam	12,5 ul

Tablo 3.5 (devam): PCR mixi hazırlanırken kullanılan 2X PCR mix hazırlanışı.

25 mM dNTP için:

BİLEŞEN	ÖRNEK BAŞINA HACİM
25 mM dNTP	0,1 ul
Gold Buffer	2,5 ul
MgCl ₂	2,5 ul
Su	7,4 ul
Toplam	12,5 ul

Gerçekleştirilen Amplifikasyon PCR'ından sonra, çoğaltılmış bölgelerin kontrolü için agaroz jel elektroforezinde görüntüleme işlemi gerçekleştirilmiştir.

Agaroz jel hazırlama

- 500 ml'lik cam beher içerisine 100 ml 1X TBE eklenmiştir.
- Üzerine, hassas terazide 2 gr ölçülen agaroz eklenerek çalkalanmıştır.
- Beher mikrodalgaya alınmıştır ve yaklaşık 3 dk'ya ayarlanmıştır. Her 30 sn'de 1 alınarak hafifçe karıştırıldıktan sonra tekrar mikrodalgaya konmuştur.
- Tamamen homojen olduktan sonra alınmış ve ilk sıcaklığı atılana kadar hafifçe çalkalanmıştır.
- Üzerine 10 ul Ethidium Bromide eklenmiş ve tamamen homojen olana kadar karıştırılmıştır.

- Homojen ve ılık haldeki jel, jel tankına dökülmüştür ve jel tarakları takıldıktan sonra kurumaya bırakılmıştır.
- Jel kuruduktan sonra kullanıma hazırdır.
- Elektroforez düzeneğine jel konduktan sonra, jel üzerini geçecek kadar (FULL LINE) 1X TBE eklenmiştir.
- Kullanılmayacak jel, +4°C'de, 1X TBE dolu kap içerisinde saklanmıştır.

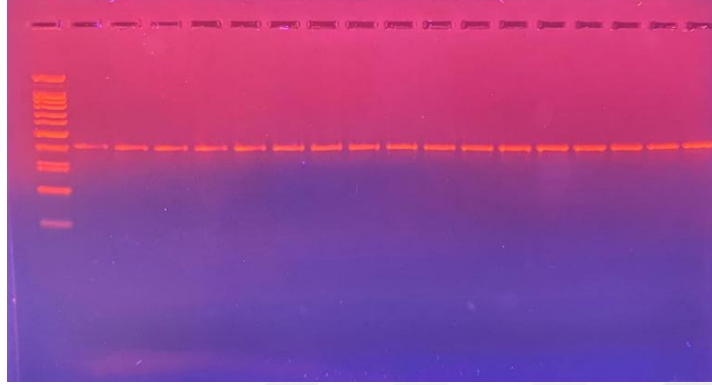
Elektroforez aşaması

- Jele yüklenecek PCR ürünlerinin boyanması amacıyla Loading Dye kullanılmaktadır.
- Her örnek için 2 ul Loading Dye, parafilm üzerine konmuştur.
- 3 ul örnek ile parafilm üzerindeki Loading Dye karıştırılmıştır ve 3,8 ul jel kuyucuklarına yüklenmiştir.
- İlk kuyucuğa 5 ul 100 bp DNA ladder yüklenmiştir.
- Elektroforez girişleri kontrol edilerek kapak kapatılmıştır.
- 150 V, 400 mA 'de 40 dk elektroforez çalıştırılmıştır.
- Tamamlandıktan sonra UV altında bantlar görüntülenmiş ve amplifikasyonun sağlandığı anlaşılmıştır.
- Amplifikasyon PCR aşamasında, her bir primer için hazırlanan su kontrol örnekleri de jele yüklenmiştir. Bu kuyucukta herhangi bir bant gözlenmemesi gerekmektedir ve hiçbir primer seti ile yapılan PCR ürünlerinin su kontrolünde bant gözlenmemiştir.

1X TBE hazırlama

- Stok şeklinde olan 10 X TBE'den 10 ml alınmıştır.
- Üzerine 90 ml distile su eklenmiştir.
- Karıştırılmıştır. 1X TBE elde edilmiştir.

Agaroz jel elektroforezinde, istenilen bölgelerde bant görülen tüm örnekler bir sonraki aşama olan Exosap aşamasına alınmıştır.



Şekil 3.4 : Agaroz jel elektroforez görüntüsü.

3.5.4 Exosap

Exosap; dizileme, klonlama, genotipleme veya diğer DNA modifikasyon reaksiyonları için hazırlık aşamasında dahil edilmemiş primerleri ve nükleotidleri amplifikasyon reaksiyonundan çıkarma aşamasıdır. Exonuclease ve alkaline phosphatase içermektedir.

Tablo 3.6: PCR Exosap bileşenleri.

BİLEŞEN	ÖRNEK BAŞINA HACİM
ExoSAP	2 ul
PCR ÜRÜNÜ	5 ul
Toplam	7 ul

Her bir PCR ürünü için PCR tüpleri hazırlanmıştır ve her birine 2 ul Exosap konmuştur. Üzerine ilgili PCR ürünlerinden 5 ul alınarak vortex ve spin atılmıştır. PCR cihazına yerleştirilmiştir.

Tablo 3.7: ExoSAP PCR koşulları.

No	Aşama	Sıcaklık	Zaman
1	Aktivasyon	37 °C	30 dk.
2	İnaktivasyon	80 °C	15 dk.
3	Hold	4 °C	Sonsuz

3.5.5 Bigdye

Exosap PCR tamamlanmış ürünler ile BigDye Sekans PCR'ı aşamasına geçilmiştir. BigDye aşamasında DNA dizisi rastgele bölgelerden kesilerek, kesilen bölgelere farklı renkte floresan kimyasallarla işaretlenmiş ddNTP'ler eklenmektedir. Bu floresan ışımalarını, Sanger Sekans cihazı okumakta ve pik vermektedir.

Tablo 3.8: BigDye sekans reaksiyonu.

BİLEŞEN	ÖRNEK BAŞINA HACİM
SU	3 ul
5X Sequencing Buffer	2 ul
BigDye Terminator Mix	1 ul
Forward ve/veya Reverse Primer	2 ul
Toplam	8 ul

- Her bir tüpe 8 ul mix dağıtılır ve üzerine 2 µl PCR Exosap ürünü eklenir.

Bu aşamada, Exon 19 için Forward primeri, Exon 27, Exon 46 ve Exon 47 için Reverse primeri kullanılmıştır.

Tablo 3.9: BigDye PCR koşulları.

No	Aşama	Sıcaklık	Zaman
1	Denatürasyon	96 °C	1 dk.
2	Bağlanma 25 cycle	95 °C	10 sn.
		50 °C	5 sn.
		60 °C	4 dk.
3	Hold	4 °C	Sonsuz

BigDye PCR aşaması tamamlanan ürünlerle pürifikasyon aşamasına geçilmiştir.

3.5.6 Pürifikasyon aşaması

Sephadex saflaştırma yöntemi, nükleik asitleri daha küçük moleküllerden (primer, nükleotidler, boyalar vb.) ayırmak için kullanılmaktadır. Sephadex,

epiklorohidrin ile çapraz bağlanmış dekstrandan yapılmış bir jel filtrasyon reçinesidir. Sephadex tozu ve su kullanılarak hazırlanmaktadır. Numuneler, reçineden geçirilmektedir. Bu sırada, büyük moleküller reçineyi kolayca geçerek ayrışırken, daha küçük moleküller gözeneklerde sıkışıp kalmaktadır.

Sephadex hazırlama

- 1 gr Sephadex tozu, 13 ml su içerisine eklenerek çalkalanmıştır.
- 30 dk +4°C' de bekletilmiştir.

Sephadex kolon hazırlama

- Hazırlanan Sephadex solüsyonu, her örnek için özel filtreli tüplere 700 ul olacak şekilde dağıtılmıştır.
- 5000 rpm'de 3 dk santrifüj edilmiştir.
- Toplama tüplerinde biriken su dökülmüştür ve kullanılacak ürünlerin birikeceği steril toplama tüpleri kolon altlarına takılmıştır.
- Tüm BigDye sekans ürünleri, ilgili kolonlara aktarılmıştır.
- 5000 rpm'de 3 dk santrifüj edilmiştir.
- Kolon altında toplanan ürün, yürütmeye hazır üründür.

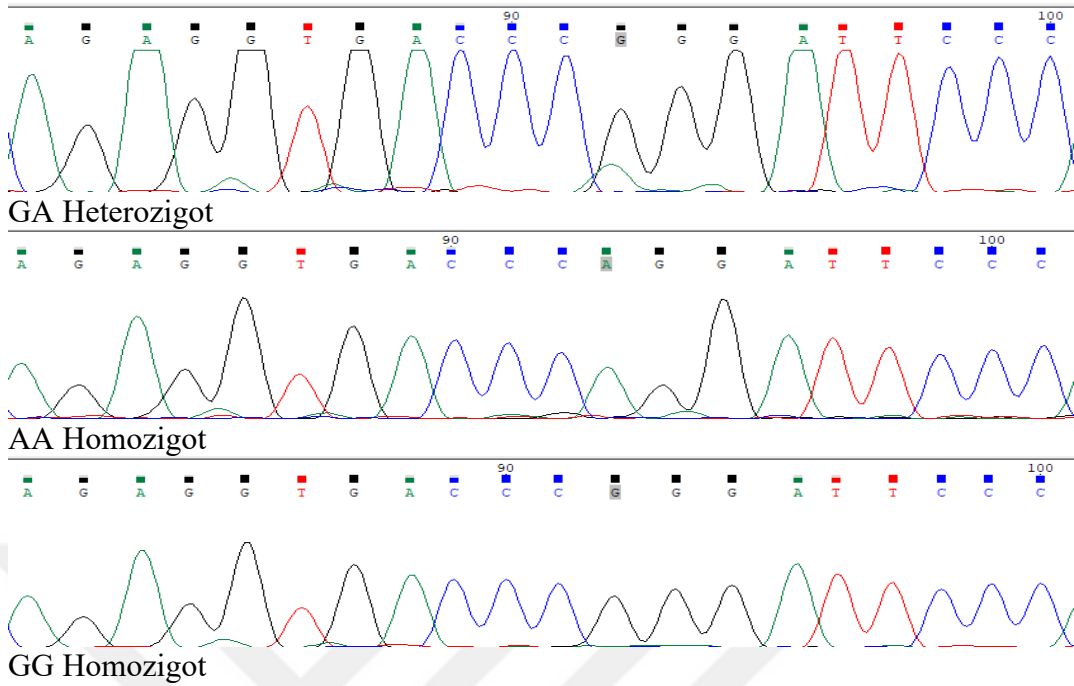
Plate yükleme

- Kolondan geçirildikten sonra kolon altında biriken BigDye Sekans ürünlerinin her biri (yaklaşık 10 ul), 96'lı plate kuyucuklarına yüklenmiştir.
- Boş kuyucuklara 10 ul distile su eklenmiştir.
- Plate üzerine septa kapatıldıktan sonra, plate santrifüj ile döndürülerek (yaklaşık 10 sn) ürünlerin duvarda kalması engellenmiştir.
- Hazırlanan plate, 3130XL Genetic Analyzer Sanger Sekans cihazına konmuştur ve cihaz başlatılmıştır.

3.5.7 Analiz

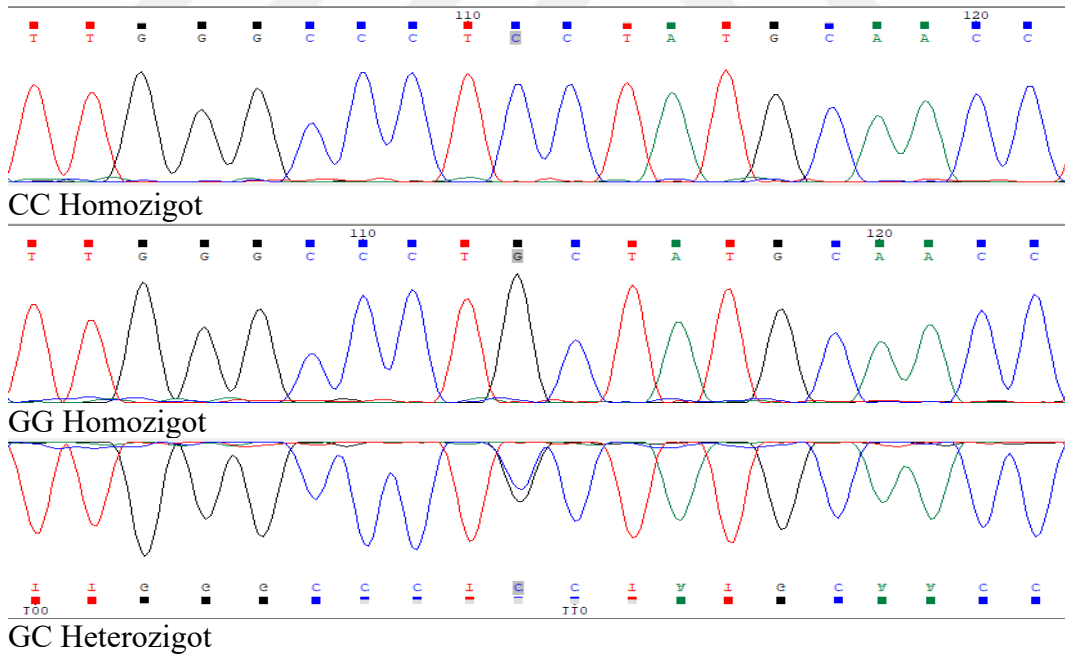
Sequencing Analysis programı kullanılarak dataların analizleri yapılmıştır. (SeqScape™ v3.0 Applied Biosystems™)

EXON 19 (c.1095G>A) (p.Pro365=)

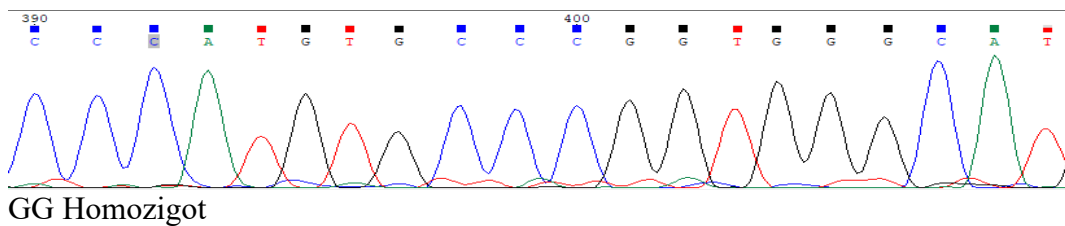


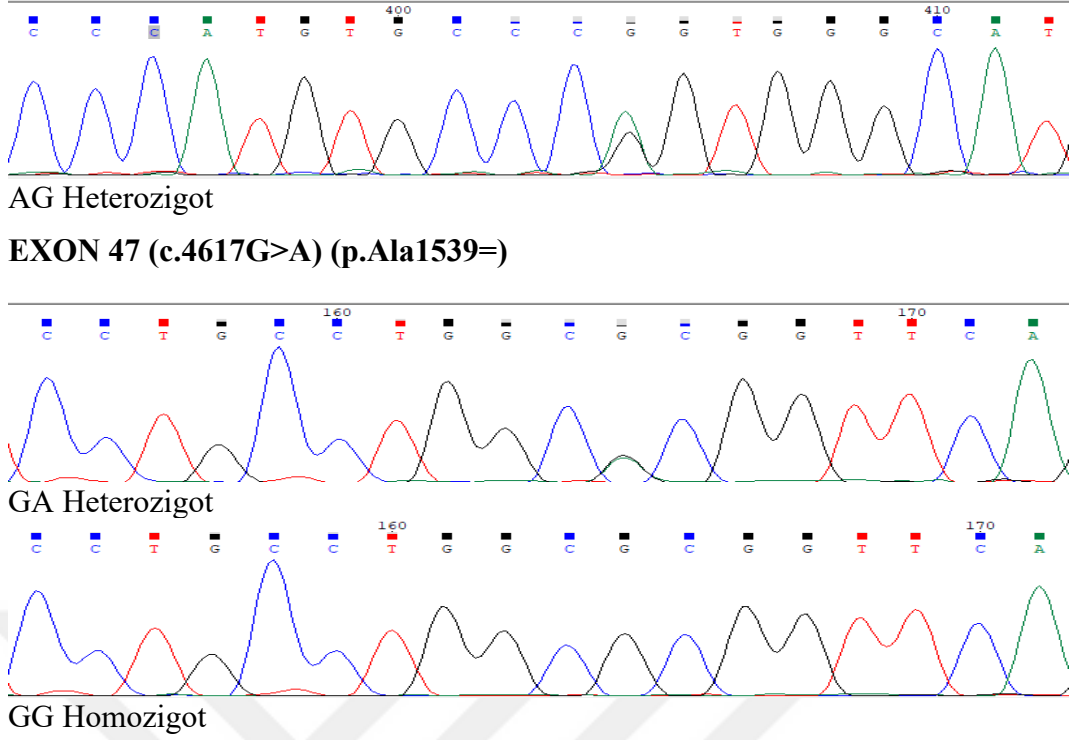
Şekil 3.5 : Spesifik exon bölgelerinin analiz örnekleri.

EXON 27 (c.2048G>C) (p.Gly683Ala)



EXON 46 (c.4515A>G) (p.Pro1505=)





Şekil 3.5 (devam) : Spesifik exon bölgelerinin analiz örnekleri.

Kullanılan Kimyasal Malzemeler, Sarf Malzemeler ve Cihazlar

Kimyasal Malzemeler

- GeneAll Proteinaz K
- GeneAll BL Buffer
- Emsure Absolute Ethanol
- GeneAll BW Buffer
- GeneAll TW Buffer
- GeneAll AE Buffer
- Invitrogen dsDNA Qubit Buffer
- Invitrogen dsDNA Qubit Reagent
- Invitrogen Nuclease Free Water
- dNTP
- Gold Buffer
- MgCl₂
- Taq Polymerase
- GC Buffer
- 20 pM Primer Setleri

- Agarose LE
- 10x TBE Buffer
- EtBr₂
- Loading Dye
- 100 bp (basepair) DNA Ladder
- NSAPX Exosap
- Applied Biosystems v3.1 BigDye Terminator
- Applied Biosystems 5x Sequencing Buffer
- GE Healthcare Sephadex G-50 Fine

Sarf Malzemeler

- Jet Biofil 1000 ul Pipet ucu
- Jet Biofil 200 ul Pipet ucu
- Jet Biofil 100 ul Pipet ucu
- Jet Biofil 20 ul Pipet ucu
- Jet Biofil 10 ul Pipet ucu
- Jet Biofil 1.5 ml santrifüj tüpü
- Axygene 0.5 ml qubit tüp
- Axygene 0.2 ml PCR tüpü
- Jet Biofil 15 ml Falcon
- Jet Biofil 50 ml Falcon
- IsoTherm Beher
- S&H LabWare 100 ml Mezür
- GeneAll Column Type G
- GeneAll Collection Tube
- Anagen Pürifikasyon Kolonları
- Jet Biofil 96'lı plate
- Septa

Cihazlar

- 1000ul mikropipet (Discovery Comfort)
- 200ul mikropipet (Discovery Comfort)
- 100ul mikropipet (Lambda Plus)

- 20ul mikropipet (Eppendorf Research)
- 10ul mikropipet (Lambda Plus)
- Thermo-Shaker (Biosan)
- Microspin 12 (Biosan)
- Etüv FN300 (Nüve)
- Qubit 3.0 (Invitrogen)
- Jel Tankı (Enduro Labnet)
- Jel Kasedi (Biometrav)
- Mikrodalga (İnoksan)
- Hassas Terazı (Weightlab Instruments)
- Thermal Cycler (Bio-Rad & Applied Biosystems)
- Plate Santrifüj NF 800 (Nüve)
- Vortex&Spin (Biosan)
- Vortex (Velp Scientifica)
- Sekans Cihazı (Applied Biosystems 3130XL Genetic Analyzer)

3.6 İstatistiksel Analiz

Niceliksel değişkenlerin davranışları merkezileştirme ve varyans ölçümleri kullanılarak belirtildi: Ortalama \pm SS. Fisher'ın kesin testi (örneklem sayısının düşük olduğu durumlarda) ve Ki-kare testi, kategorik değişkenler arasındaki oranlar veya ilişkiler arasındaki farkları belirlemek için kullanıldı. Grup ortalamalarının davranış farklılıklarını göstermek için; normallik ve eşdağılımlık varsayımlarının karşılandığı durumlarda Student T-Testi (grup sayısı=2) ve ANOVA Testi (grup sayısı > 2), karşılanmadığı durumlarda ise Mann-Whitney U-Testi (grup sayısı=2) kullanıldı. Sağlıklı bireylerde Hardy-Weinberg dengesi (HWE) ki-kare testi ile tespit edildi. Ayrıca, tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ile NAION'daki COL4A2 polimorfizmi riskini değerlendirmek için olasılık oranı (OR) ve %95 güven aralığı (GA) hesaplanmıştır. Tüm olgular için istatistiksel anlamlılık $p = 0.05$ olarak belirlenmiştir. İstatistiksel analizler IBM SPSS (Windows için Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi, Sürüm 21.0, Armonk, NY, IBM Corp.) paket programı ile sağlandı.

4. BULGULAR

4.1 Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri ve Klinik Bulguları

Çalışmaya 51 NAION hastası ile kontrol grubuna 57 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Hasta grubunun yaş ortalaması 61.53 ± 10.17 iken kontrol grubunun 59.53 ± 9.88 idi. (Tablo 4.1). Çalışmaya dahil edilen kişilerin demografik özellikleri ile klinik özellikleri Tablo 4.2 ve Tablo 4.3'te özetlenmiştir. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir (sırasıyla $p=0.25$, $p=0.351$). Hastaların 14'ü bilateral NAION olguları (%27.5) idi. %41.2'sinde sağ göz tutulumu, %31.4'ünde sol göz tutulumu mevcuttu. Ortalama optik nöropati geçirme yaşı $58,18 \pm 9,67$ idi. En erken 41 yaşında, en geç 78 yaşında NAION geçiren olgular izlenmiştir. Ortalama takip süresi $39,47 \pm 30,1$ ay idi.

Tablo 4.1: Çalışmaya dahil edilen grupların dağılımı.

Parametre	Grup	n (%)
Grup	Hasta	51 (47.2%)
	Kontrol	57 (52.8%)

Tablo 4.2: Katılımcıların demografik özellikleri.

Grup	Hasta (51)	Kontrol (57)	P-değeri
Yaş	61.53 ± 10.17	59.53 ± 9.88	0.25
	61 (42 - 80)	58 (44 - 80)	
Cinsiyet	E 24 (47.1%)	33 (57.9%)	0.351
	K 27 (52.9%)	24 (42.1%)	

Tablo 4.3 : Katılımcıların klinik özellikleri.

Grup		Hasta	Kontrol	p değeri
Diyabet	Var	22 (43.1%) †	8 (14.0%) †	0.002*
	Yok	29 (56.9%) †	49 (86.0%) †	
Hipertansiyon	Var	34 (66.7%) †	10 (17.9%) †	<0.001*
	Yok	17 (33.3%) †	46 (82.1%) †	
Hiperlipidemi	Var	29 (56.9%) †	10 (17.9%) †	<0.001*
	Yok	22 (43.1%) †	46 (82.1%) †	
Covid	Var	22 (43.1%)	31 (54.4%)	0.33*
	Yok	29 (56.9%)	26 (45.6%)	
Covid Aşı Öyküsü	Var	48 (94.1%)	56 (98.2%)	0.342**
	Yok	3 (5.9%)	1 (1.8%)	
Fako Cerrahisi	Var	12 (23.5%)	4 (7.1%)	0.036*
	Yok	39 (76.5%)	52 (92.9%)	
Sigara	Var	12 (23.5%)	24 (42.9%)	0.056*
	Yok	39 (76.5%)	32 (57.1%)	
Sıkışık Disk	Var	19 (37.3%) †	6 (10.5%) †	0.002*
	Yok	32 (62.7%) †	51 (89.5%) †	
Serebrovaskuler Olay	Var	3 (5.9%)	0 (0.0%)	0.105**
	Yok	48 (94.1%)	56 (100.0%)	
Uyku Apne	Var	2 (3.9%)	0 (0.0%)	0.225**
	Yok	49 (96.1%)	56 (100.0%)	
Kardiyak Hastalık	Var	15 (29.4%) †	0 (0.0%) †	<0.001*
	Yok	36 (70.6%) †	56 (100.0%) †	
Drp	Var	6 (26.1%)	0 (0.0%)	0.298**
	Yok	17 (73.9%)	8 (100.0%)	
Hba1c		6.82 ± 1.22	5.2 ± 1.41	0.003(s)
		6.65 (4.78 - 9.57)	5.12 (2 - 6.5)	
OD Druzen	Var	3 (5.9%)	0 (0.0%)	
	Yok	48 (94.1%)	0 (0.0%)	

n (%), *p** Pearson Ki-kare Test
Ortalama ± SS/Medyan (Min–Max)
(m) Mann Whitney U Test - (s) Student T-test

Hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve kardiyak hastalık prevalansı NAION olgularında kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha yüksek idi ($p < 0.05$). Sıkışık disk ve fako cerrahi öyküsü de NAION grubunda daha yüksek oranda izlendi ($p < 0.05$). Hasta ve kontrol grupları arasında sigara içme, serebrovasküler hastalık, uyku apne sendromu ve covid öyküsü açısından anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Hastaların ortalama %13,7'si intravenöz, %64,7'si oral steroid tedavisi alırken %21,6'sı herhangi bir steroid tedavisi almamıştı. Olguların sadece %21,6'sı atak

sırasında antikoagülan tedavisi almaktaydı. Atak sonrası ise %82,4'ü antikoagülan tedavisi almaktaydı.

4.2 COL4A2 Gen Polimorfizm Analiz Sonuçları

Dört TNP'nin genotip ve alel dağılımları Tablo 4.4'te gösterilmektedir. Vakaların ve kontrollerin tüm genotip dağılımları, Hardy-Weinberg dengesiyle tutarlıydı (Tablo 4.5). rs76425569 polimorfizmi için, AA genotipi ve A alelinin sıklığı, NAION hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.003$, $p=0.001$). rs445348 polimorfizmi için ise AA genotipi hasta grubunda daha yüksek izlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.067$). rs3803230 ve rs391859 gen polimorfizimleri ile NAION hastalığı arasında ilişki saptanamadı ($p=0.292$, $p=0.189$).

Tablo 4.4 : NAION ve kontrol gruplarında COL4A2 genindeki TNP'lerin genotip ve alel dağılımları.

Grup		Kontrol	Hasta	p
Gen Rs76425569	AA	0 (0.0%) †	6 (11.8%) †	0.003**
	GA	16 (28.1%)	22 (43.1%)	
	GG	41 (71.9%) †	23 (45.1%) †	
	A	34 (33.3%) †	16 (14.0%) †	0.001*
	G	68 (66.7%) †	98 (86.0%) †	
Gen Rs3803230	CC	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.292*
	GC	16 (28.1%)	9 (17.6%)	
	GG	41 (71.9%)	42 (82.4%)	
	C	9 (8.8%)	16 (14.0%)	0.326*
	G	93 (91.2%)	98 (86.0%)	
Gen Rs445348	AA	0 (0.0%)	4 (7.8%)	0.067**
	AG	11 (19.3%)	6 (11.8%)	
	GG	46 (80.7%)	41 (80.4%)	
	A	14 (13.7%)	11 (9.6%)	0.47*
	G	88 (86.3%)	103 (90.4%)	
Gen Rs391859	AA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.189*
	GA	16 (28.1%)	8 (15.7%)	
	GG	41 (71.9%)	43 (84.3%)	
	A	8 (7.8%)	16 (14.0%)	0.219*
	G	94 (92.2%)	98 (86.0%)	

Stats: n (%), p Pearson Ki-kare Test, p** Fisher'in Kesin Testi*

Tablo 4.5 : Genetik polimorfizmlerin Hardy-Weinberg Denge analiz sonuçları.

Kontrol – Gen Rs76425569					
Gen	Obs	Exp %	Exp	(O-E) ²	(O-E) ² /E
AA	0	0,02	1,12	1,26	1,123
GA	16	0,24	13,75	5,04	0,367
GG	41	0,74	42,12	1,26	0,030
	57				
	1st (A)	2nd (G)		x2	1,519
	0	16		df	2
	16	82		p-value	0,468
	16	98			
sum	114	114			
%	0,14	0,86			

Kontrol – Gen Rs3803230					
Gen	Obs	Exp %	Exp	(O-E) ²	(O-E) ² /E
AA	0	0,02	1,12	1,26	1,123
GA	16	0,24	13,75	5,04	0,367
GG	41	0,74	42,12	1,26	0,030
	57				
	1st (A)	2nd (G)		x2	1,519
	0	16		df	2
	16	82		p-value	0,468
	16	98			
sum	114	114			
%	0,14	0,86			

Kontrol – Gen Rs391859					
Gen	Obs	Exp %	Exp	(O-E) ²	(O-E) ² /E
AA	0	0,02	1,12	1,26	1,123
GA	16	0,24	13,75	5,04	0,367
GG	41	0,74	42,12	1,26	0,030
	57				
	1st (A)	2nd (G)		x2	1,519
	0	16		df	2
	16	82		p-value	0,468
	16	98			
sum	114	114			
%	0,14	0,86			

Kontrol- Gen Rs445348					
Gen	Obs	Exp %	Exp	(O-E) ²	(O-E) ² /E
AA	0	0,01	0,53	0,28	0,531
GA	11	0,17	9,94	1,13	0,113
GG	46	0,82	46,53	0,28	0,006
	57				
	1st (A)	2nd (G)		x2	0,650
	0	11		df	2
	11	92		p-value	0,722
	11	103			
sum	114	114			
%	0,10	0,90			

Dört TNP'nin cinsiyet, yaş, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, kardiyovasküler hastalık gibi karıştırıcı faktörler için düzeltme yapıldıktan sonra çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı (Tablo 4.6). Lojistik regresyon analizi, rs76425569 AA genotipinin NAION riskinde önemli bir artış taşıdığını (düzeltilmiş OR = 2.451, %95 GA = 1.086-5.6591, p=0.033) ve A aleli varlığının artmış bir riskle önemli ölçüde ilişkili olduğunu gösterdi.

Tablo 4.6 : Katılımcıların COL4A2 genotiplerinin lojistik regresyon analizi.

Tek Değişken			Çok Değişken		
Değişkenler	P	OR (95%GA)	Değişkenler	P	OR (95% GA)
Gen Rs76425569					
AA	-	-	AA	-	-
GA	baz		GA	baz	
GG	0,033	2.451 (1.086-5.659)	GG	0,033	2.451 (1.086-5.659)
Gen Rs3803230					
CC	-	-	CC	-	-
GC	baz		GC	baz	
GG	0,203	0.549 (0.211- 1.36)	GG	0,304	0.271 (0.015-2.831)
Gen Rs445348					
AA	-	-	AA	-	-
AG	baz		AG	baz	
GG	0,373	0.612 (0.196-1.758)	GG	0,373	0.612 (0.196-1.758)
Gen Rs391859					
AA	-	-	AA	-	-
GA	baz		GA	baz	
GG	0,127	0.477 (0.177-1.206)	GG	0,127	0.477 (0.177-1.206)

Hasta grubunun bilateralite karşılaştırmasında ise gen polimorfizmleri ile ilişki bulunamadı (p<0.05)(Tablo 4.7).

Tablo 4.7 : NAION grubunda bilateralite ile gen polimorfizm ilişkisi.

		Bilateral	Unilateral	p
Gen Rs76425569	AA	2 (14.3%)	4 (10.8%)	0.507**
	GA	4 (28.6%)	18 (48.6%)	
	GG	8 (57.1%)	15 (40.5%)	
	A	8 (28.6%)	26 (35.1%)	0.695*
	G	20 (71.4%)	48 (64.9%)	
Gen Rs3803230	CC	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.236**
	GC	4 (28.6%)	5 (13.5%)	
	GG	10 (71.4%)	32 (86.5%)	
	C	4 (14.3%)	5 (6.8%)	0.254**
	G	24 (85.7%)	69 (93.2%)	
Gen Rs445348	AA	1 (7.1%)	3 (8.1%)	0.368**
	AG	3 (21.4%)	3 (8.1%)	
	GG	10 (71.4%)	31 (83.8%)	
	A	5 (17.9%)	9 (12.2%)	0.522**
	G	23 (82.1%)	65 (87.8%)	
Gen Rs391859	AA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.668**
	GA	3 (21.4%)	5 (13.5%)	
	GG	11 (78.6%)	32 (86.5%)	
	A	3 (10.7%)	5 (6.8%)	0.681**
	G	25 (89.3%)	69 (93.2%)	

n (%), *p** Pearson Ki-kare Test, *p*** Fisher'ın Kesin Testi

Rs76425569 polimorfizmi ile rs445348 polimorfizmi birlikteliklerinin araştırılmasında sırasıyla AA/AA genotipinin mevcudiyetinin hastalıkla ilişkisi istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p = 0.001$) (Tablo 4.8). Fakat karıştırıcı faktörlerin ortadan kaldırıldığı lojistik regresyon analizi yapıldığında bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı (Tablo 4.9). Bu iki gen genotiplerinin biri veya ikisinde A allel varlığının olması 5.6 kat kadar NAION için risk artışına neden olduğu tespit edildi (Tablo 4.9).

Tablo 4.8 : Rs76425569 ile rs445348 polimorfizm birlikteliklerinin NAION ile ilişkisi.

Gen Kombinasyon 1 : AA — X, AG - GA - GG = Y
Gen Kombinasyon 2 : AA — X, AG - GA = Y, GG = Z
Gen Kombinasyon 3 : AA - AG - GA = X, GG = Y

Grup		Hasta	Kontrol	p
Gen Kombinasyon1	X-X	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0.001**
	X-Y	8 (15.7%) †	0 (0.0%) †	
	Y-Y	42 (82.4%) †	57 (100.0%) †	
Gen Kombinasyon2	X-X	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0.11
	X-Y	2 (3.9%)	0 (0.0%)	
	X-Z	6 (11.8%)	0 (0.0%)	
	Y-Y	4 (7.8%)	2 (3.5%)	
	Y-Z	18 (35.3%)	23 (40.4%)	
	Z-Z	20 (39.2%)	32 (56.1%)	
Gen Kombinasyon3	X-X	7 (13.7%)	2 (3.5%)	0.08
	X-Y	24 (47.1%)	23 (40.4%)	
	Y-Y	20 (39.2%)	32 (56.1%)	

Tablo 4.9 : Rs76425569 ile rs445348 polimorfizm birlikteliklerinin lojistik regresyon analizi.

Gen Kombinasyon 1
AA - X, AG - GA - GG = Y

Değişken	Tek Değişken		Çok Değişken		
	P	OR (95% GA)	Değişke n	P	OR (95% GA)
X-Y	-	-	X-Y	-	-
Y-X	-	-	Y-X	-	-
Y-Y	-	-	Y-Y	-	-

Gen Kombinasyon 2
AA - X, AG - GA = Y, GG = Z

Değişke n	Tek Değişken		Çok Değişken		
	P	OR (95% GA)	Değişke n	P	OR (95% GA)
X-X	-	-	X-X	-	-
X-Y	-	-	X-Y	-	-
X-Z	-	-	X-Z	-	-
Y-Y	baz		Y-Y	baz	
Y-Z	0,309	2.556 (0.447-19.957)	Y-Z	0,309	2.556 (0.447-19.957)
Z-Z	0,202	3.2 (0.57-24.643)	Z-Z	0,202	3.2 (0.57-24.643)

Tablo 4.9 (devam): Rs76425569 ile rs445348 polimorfizm birlikteliklerinin lojistik regresyon analizi.

Gen Kombinasyon 3

AA - AG - GA = X, GG = Y

Tek Değişken			Çok Değişken		
Değişken	p	OR (95% GA)	Değişken	p	OR (95% GA)
X-X	base		X-X	base	
X-Y	0,15	3.354	X-Y		3.354
	6	(0.721-24.125)		0,156	(0.721-24.125)
Y-Y	0,04		Y-Y		5.6 (1.212-
	3	5.6 (1.212-40.181)		0,043	40.181)

4.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme Sonuçları

Kontrol grubu, kraniyal MR görüntülerinde patoloji saptanmayan kişilerden seçildiği için serebral küçük damar hastalığı, NAION grubu ile kontrol grubu arasında karşılaştırılmadı. NAION hastalarının %17,64'ünde (9 olgu) laküner enfarktüs, %43,13'ünde (22 olgu) ise beyaz cevher hiperintensitesi olmak üzere %47,05'inde (24 olguda) serebral küçük damar hastalığı tespit edildi. Gen polimorfizm ilişkisinde; laküner enfarktüs ve beyaz cevher hiperintensitesi ile COL4A2 gen polimorfizmleri arasında anlamlı farklılık bulunamadı (Tablo 4.10).

Tablo 4.10 : MR görüntüleme bulgularının COL4A2 gen polimorfizmi ile ilişkisi.

Beyaz Cevher Hiperintensitesi		Var	Yok	p
Gen Rs76425569	AA	1 (4.5%)	5 (17.2%)	0.458**
	GA	10 (45.5%)	12 (41.4%)	
	GG	11 (50.0%)	12 (41.4%)	
	A	12 (27.3%)	22 (37.9%)	0.358*
	G	32 (72.7%)	36 (62.1%)	
Gen Rs3803230	CC	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1**
	GC	4 (18.2%)	5 (17.2%)	
	GG	18 (81.8%)	24 (82.8%)	
	C	4 (9.1%)	5 (8.6%)	1**
	G	40 (90.9%)	53 (91.4%)	
Gen Rs445348	AA	1 (4.5%)	3 (10.3%)	0.659**
	AG	2 (9.1%)	4 (13.8%)	
	GG	19 (86.4%)	22 (75.9%)	
	A	4 (9.1%)	10 (17.2%)	0.371*
	G	40 (90.9%)	48 (82.8%)	
Gen Rs391859	AA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1**
	GA	3 (13.6%)	5 (17.2%)	
	GG	19 (86.4%)	24 (82.8%)	
	A	3 (6.8%)	5 (8.6%)	1**
	G	41 (93.2%)	53 (91.4%)	

n (%), *p** Pearson Ki-kare Test, *p*** Fisher'in Kesin Testi

Laküner Enfarktüs		1	2	p
Gen Rs76425569	AA	0 (0.0%)	6 (14.3%)	0.686**
	GA	4 (44.4%)	18 (42.9%)	
	GG	5 (55.6%)	18 (42.9%)	
	A	4 (22.2%)	30 (35.7%)	0.409*
	G	14 (77.8%)	54 (64.3%)	
Gen Rs3803230	CC	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.332**
	GC	0 (0.0%)	9 (21.4%)	
	GG	9 (100.0%)	33 (78.6%)	
	C	0(0.0%)	9 (10.7%)	0.355**
	G	18(100.0%)	75 (89.3%)	
Gen Rs445348	AA	1 (11.1%)	3 (7.1%)	0.277**
	AG	2 (22.2%)	4 (9.5%)	
	GG	6 (66.7%)	35 (83.3%)	
	A	4 (22.2%)	10 (11.9%)	0.265**
	G	14 (77.8%)	74 (88.1%)	
Gen Rs391859	AA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.322**
	GA	0 (0.0%)	8 (19.0%)	
	GG	9 (100.0%)	34 (81.0%)	
	A	0 (0.0%)	8 (9.5%)	0.345**
	G	18 (100.0%)	76 (90.5%)	

n (%), *p** Pearson Ki-kare Test, *p*** Fisher'in Kesin Testi

4.4 Optik Kohorens Tomografi Ölçüm Sonuçları

Hastaların optik nöropati geçiren 65 gözü (NAION (+)) ve etkilenmeyen 37 sağlam gözü (NAION (-)) ile 57 sağlıklı kontrolün tek gözü OKT bulguları açısından karşılaştırıldı. Kontrol grubunun sadece sağ gözleri çalışmaya dahil edildi. Ortalama peripapiller RSLT kalınlıkları, NAION (+) grupta $55,138 \pm 19,04$, NAION (-) grupta $96,75 \pm 11,93$, kontrol grubunda ise $100,66 \pm 8,80$ idi. Tüm OKT parametrelerinde NAION (+) gözlerin değerleri daha düşük izlenmiştir ($p < 0.005$). NAION (-) gözlerin sadece temporal RSLT değerleri kontrol gözlere göre istatistiksel anlamlı olarak daha ince izlenmiştir (Tablo 4.11).

Tablo 4.11 : Gruplar arası OKT parametre karşılaştırması
1=NAION+,2=Kontrol, 3=NAION (-)

	Sayı	Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	95% Güven Aralığı		Min	Max	P	
					Alt Limit	Üst Limit				
RSLT	1	65	55,138	19,0434	2,3620	50,420	59,857	33,0	114,0	
	2	57	100,667	8,8021	1,1659	98,331	103,002	85,0	126,0	
	3	37	96,757	11,9383	1,9626	92,776	100,737	78,0	125,0	
	Total	159	81,145	26,0697	2,0675	77,061	85,228	33,0	126,0	
NAZAL RSLT	1	65	46,585	22,0467	2,7346	41,122	52,048	10,0	110,0	
	2	57	76,053	13,9545	1,8483	72,350	79,755	37,0	109,0	
	3	37	76,135	15,3572	2,5247	71,015	81,255	41,0	117,0	
	Total	159	64,025	23,0500	1,8280	60,415	67,636	10,0	117,0	
İNFERİYER RSLT	1	65	78,062	32,5590	4,0384	69,994	86,129	36,0	161,0	
	2	57	128,035	14,5012	1,9207	124,187	131,883	101,0	158,0	
	3	37	125,838	17,8271	2,9308	119,894	131,782	85,0	170,0	
	Total	159	107,094	34,1113	2,7052	101,751	112,437	36,0	170,0	
TEMPORAL RSLT	1	65	37,754	13,0815	1,6226	34,512	40,995	8,0	74,0	
	2	57	76,140	12,5277	1,6593	72,816	79,464	48,0	111,0	
	3	37	65,946	9,6981	1,5944	62,712	69,179	48,0	100,0	
	Total	159	58,075	21,1778	1,6795	54,758	61,393	8,0	111,0	
SÜPERİYER RSLT	1	65	58,169	27,0206	3,3515	51,474	64,865	18,0	148,0	
	2	57	123,140	16,3494	2,1655	118,802	127,478	85,0	164,0	
	3	37	118,865	24,2912	3,9935	110,766	126,964	70,0	182,0	
	Total	159	95,585	38,7516	3,0732	89,515	101,655	18,0	182,0	
SMK	1	65	255,462	21,5414	2,6719	250,124	260,799	192,0	314,0	
	2	57	266,895	21,5702	2,8570	261,171	272,618	206,0	311,0	
	3	37	266,865	26,2500	4,3155	258,113	275,617	179,0	312,0	
	Total	159	262,214	23,2723	1,8456	258,569	265,859	179,0	314,0	
RSLT VOLÜMÜ	1	65	,5780	,13612	,01688	,5443	,6117	,36	1,05	
	2	57	,9093	,11188	,01482	,8796	,9390	,69	1,16	
	3	37	,8665	,09202	,01513	,8358	,8972	,67	1,06	
	Total	159	,7639	,19540	,01550	,7333	,7945	,36	1,16	
İNFERİYER RSLT VOLÜMÜ	1	65	,6715	,10846	,01345	,6447	,6984	,47	,96	
	2	57	,9037	,07643	,01012	,8834	,9240	,73	1,09	
	3	37	,8811	,07578	,01246	,8558	,9063	,67	1,04	
	Total	159	,8035	,14261	,01131	,7812	,8259	,47	1,09	
GÜÇLÜ RSLT VOLÜMÜ	1	65	,6805	,17945	,02226	,6360	,7249	,38	1,19	
	2	57	1,0926	,10874	,01440	1,0638	1,1215	,82	1,36	
	3	37	1,0532	,08866	,01458	1,0237	1,0828	,87	1,28	
	Total	159	,9150	,23982	,01902	,8774	,9525	,38	1,36	

Tablo 4.11 (devam) : Gruplar arası OKT parametre karşılaştırması

Bağımlı Değişken			Ortalama Fark	P değeri
RSLT	1	2	-45,5282*	,000
		3	-41,6183*	,000
	2	1	45,5282*	,000
		3	3,9099	,409
	3	1	41,6183*	,000
		2	-3,9099	,409
NAZAL RSLT	1	2	-29,4680*	,000
		3	-29,5505*	,000
	2	1	29,4680*	,000
		3	-,0825	1,000
	3	1	29,5505*	,000
		2	,0825	1,000
İNİF RSLT	1	2	-49,9735*	,000
		3	-47,7763*	,000
	2	1	49,9735*	,000
		3	2,1972	,903
	3	1	47,7763*	,000
		2	-2,1972	,903
TEMP RSLT	1	2	-38,3865*	,000
		3	-28,1921*	,000
	2	1	38,3865*	,000
		3	10,1944*	,000
	3	1	28,1921*	,000
		2	-10,1944*	,000
SUP RSLT	1	2	-64,9711*	,000
		3	-60,6956*	,000
	2	1	64,9711*	,000
		3	4,2755	,655
	3	1	60,6956*	,000
		2	-4,2755	,655
SMK	1	2	-11,4332*	,017
		3	-11,4033*	,042
	2	1	11,4332*	,017
		3	,0299	1,000
	3	1	11,4033*	,042
		2	-,0299	1,000
RSLT VOLÜM	1	2	-,33130*	,000
		3	-,28849*	,000
	2	1	,33130*	,000
		3	,04281	,204
	3	1	,28849*	,000
		2	-,04281	,204
IPL VOLÜM	1	2	-,23215*	,000
		3	-,20954*	,000
	2	1	,23215*	,000
		3	,02260	,468
	3	1	,20954*	,000
		2	-,02260	,468
GCL VOLÜM	1	2	-,41217*	,000
		3	-,37278*	,000
	2	1	,41217*	,000
		3	,03939	,373
	3	1	,37278*	,000
		2	-,03939	,373

NAION (+) 65 göz arasında yaş, cinsiyet için düzeltme yapıldıktan sonra COL4A2 gen polimorfizmleri ile görsel sistemdeki fonksiyonel ve yapısal değişiklikler arasındaki ilişki varlığı da araştırıldı. rs76425569 veya rs445348 gen polimorfizmlerinin genotipi AA olan hasta gruplarında, ganglion hücre tabaka volümleri AA genotipi taşımayan hastalara göre daha yüksek izlendi (p=0.046). AA genotipli hastaların son görme keskinliklerinin daha iyi olduğu tespit edildi (Tablo 4.12). AA genotipinin OKT parametreleri üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılması için rs76425569 genotipi AA olan ve olmayan NAION (-) gözler, kontrol grubu ile karşılaştırıldı. OKT parametreleri arasında NAION (-) gözler arasında anlamlı fark bulunamadı (Tablo4.13).

Tablo 4.12 : COL4A2 genotipleri ile NAION kaynaklı oküler bozukluklar arasındaki ilişki

"GA-AA", "AA-GG", "GG-AA", "AA-AG", "AA-AA" → 1. Grup
"GA-GG", "GG-GG", "GA-AG", "GG-AG" → 2. Grup

Gen Kombinasyon	1.Grup (11)	2.Grup (54)	p
SMK	263.82 ± 29.48 264 (192 - 302)	253.76 ± 19.47 254.5 (205 - 314)	0.059(m)
GCL Volüm	0.8 ± 0.24 0.86 (0.45 - 1.19)	0.66 ± 0.16 0.64 (0.38 - 1.13)	0.046(m)
IPL Volüm	0.73 ± 0.14 0.76 (0.5 - 0.94)	0.66 ± 0.1 0.65 (0.47 - 0.96)	0.096(m)
RSLT Volüm	0.66 ± 0.2 0.72 (0.38 - 1.05)	0.56 ± 0.12 0.54 (0.36 - 0.86)	0.132(m)
İLK GK Logmar	0.55 ± 0.9 0.1 (0 - 3)	0.82 ± 0.9 0.45 (0 - 3)	0.126(m)
SON GK Logmar	0.12 ± 0.2 0 (0 - 0.5)	0.6 ± 0.84 0.25 (0 - 3)	0.012(m)
RNFL	64.09 ± 24.93 56 (33 - 110)	53.31 ± 17.34 47.5 (33 - 114)	0.183(m)
NAZAL RNFL	53.27 ± 29.66 49 (16 - 110)	45.22 ± 20.24 44 (10 - 102)	0.436(m)
INF RNFL	90.82 ± 39.74 96 (38 - 161)	75.46 ± 30.68 64 (36 - 161)	0.263(m)
SUP RNFL	68.45 ± 34.45 56 (18 - 128)	56.07 ± 25.13 48 (25 - 148)	0.248(m)
TEMP RNFL	43.82 ± 14.23 45 (22 - 69)	36.52 ± 12.62 34.5 (8 - 74)	0.107(m)
Ortalama ± SS/Medyan (Min–Max), (m) Mann Whitney U Test			

Tablo 4.13 : Genotipe göre gruplanmış NAION hastalarının NAION(-) gözleri ile kontrol gözlerin OKT parametre karşılaştırması

GRUP	NAION(-) + AA(+) (7)	NAION(-) +AA(-) (30)	Kontrol (57)	P- değeri
SMK	264.14 ± 42.22 273 (179 - 302)	267.5 ± 22.01 262.5 (231 - 312)	266.89 ± 21.57 264 (206 - 311)	0.944(a)
GCL Volüm	1.1 ± 0.06 1.09 (1.04 - 1.19)	1.04 ± 0.09 1.03 (0.87 - 1.28)	1.09 ± 0.11 1.1 (0.82 - 1.36)	0.069(a)
IPL Volüm	0.91 ± 0.07 0.9 (0.82 - 1.03)	0.87 ± 0.08 0.87 (0.67 - 1.04)	0.9 ± 0.08 0.91 (0.73 - 1.09)	0.168(a)
RSLT Volüm	0.89 ± 0.11 0.88 (0.73 - 1.06)	0.86 ± 0.09 0.86 (0.67 - 1.06)	0.91 ± 0.11 0.9 (0.69 - 1.16)	0.127(a)
RSLT	99.86 ± 12.97 97 (81 - 121)	96.03 ± 11.8 95 (78 - 125)	100.67 ± 8.8 101 (85 - 126)	0.133(a)
NAZAL RSLT	80.43 ± 20.12 78 (50 - 117)	75.13 ± 14.27 73 (41 - 100)	76.05 ± 13.95 75 (37 - 109)	0.687(a)
INF RSLT	128.0 ± 18.3 132 (108 - 157)	125.33 ± 17.99 123 (85 - 170)	128.04 ± 14.5 129 (101 - 158)	0.748(a)
SUP RSLT	127.0 ± 19.67 123 (101 - 154)	116.97 ± 25.15 118 (70 - 182)	123.14 ± 16.35 124 (85 - 164)	0.291(a)
TEMP RSLT	64.0 ± 8.33 64 (48 - 75)	66.4 ± 10.06 66 (51 - 100)	76.14 ± 12.53 76 (48 - 111)	<0.001a

Ortalama ± SS/Medyan (Min–Max), (a) Anova F-test

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada; NAION hastaları sağlıklı kontrol grubu ile COL4A2 gen polimorfizmleri ve klinik risk faktörleri açısından karşılaştırılmıştır. Ayrıca COL4A2'nin OKT parametreleri ile ilişkisi de değerlendirilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, NAION hastalarında COL4A2 polimorfizminin araştırıldığı ilk çalışmadır.

Yaşlanmanın vasküler otoregülasyonu bozarak iskemiyeye yatkınlık oluşturabileceği bilinmektedir. İleri yaş, sistemik hastalık görülme sıklığını da beraberinde getirdiği için NAION gelişimi açısından en önemli risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Literatürde bildirilen çoğu çalışmada; NAION'un ortalama başlangıç yaşı 57 ile 65 arasında değişmektedir[10, 19, 77]. Preechawat ve ark. yaptıkları retrospektif çalışmalarında NAION hastalarının %23'ünün 50 yaş altında olduğunu göstermişlerdir[76]. Çalışmamızda ise literatürle benzer olarak hastaların sadece %17,64'ünde (9 olgu) 50 yaş altında NAION gelişmişti. Ortalama yaş 60 üzeri saptanmış olup, kontrol grubu, cinsiyet ve yaş uyumlu sağlıklı bireylerden arasından seçildi. Bu eşleştirme, vakalar ve kontroller arasında gözlenen farklılıkların, her iki gruptaki cinsiyet ve yaşa göre dağılımındaki farklılıklardan kaynaklanma olasılığını azaltmıştır. Bazı çalışmalarda erkeklerde kadınlardan daha fazla NAION insidansı saptanmıştır[25, 28, 30, 79]. Fakat genel görüş hastalığın cinsiyet predispozisyonunun olmadığı yönündedir[10, 19, 77]. Çalışmamızda da benzer şekilde kadın erkek oranları arasında fark izlenmedi.

NAION, optik sinir başı iskemisine yol açan vasküler yetersizliğin neden olduğu, akut görme kaybı ile karakterize bir hastalıktır[10, 15]. Hastalığın multifaktöryel doğası nedeniyle başlangıcına veya gelişimine çok farklı faktörler katkıda bulunur. Bugüne kadar klinik faktörlerin NAION ile ilişkisiyle ilgili yayınlanmış çalışmalara bakıldığında, klinik değişkenlerden herhangi birinin NAION ile ilişkisi konusunda net bir kanıt olmadığı görülmektedir[165]. Konsensus eksikliği, homojen bir hasta grubu ve uygun kontrollerin seçilmesini engelleyen, birden fazla

değişikenden etkilenen hastalığın büyük karmaşıklığı bu duruma neden olmaktadır. Sistemik risk faktörleri arasında diyabet [17, 19, 77, 81-85], hipertansiyon[19, 77, 79, 84-87], hiperkolesterolemi ve kardiyovasküler hastalıklar[77, 81-85, 87], nokturnal hipotansiyon[15, 88], ateroskleroz[19], uyku apne sendromu[16, 89, 90], serebrovasküler hastalıklar[19, 77, 91], fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri ve amiodoron gibi ilaçlar[13, 15-22] yer alır. IONDT'de, NAION hastalarının %60'ında en az bir vaskülopatik risk faktörü izlenmiş olup, en sık hipertansiyon (%47) ve diyabet (%24) bildirilmiştir[101]. Benzer şekilde literatürde hastaların %34-49,4'ünde sistemik hipertansiyon ve %5-25,3'ünde diyabet birlikteliği saptanmıştır[17, 81].

Hayreh ve ark. tarafından genel popülasyona oranla hipertansiyonun NAION'lu olgularda daha sık bulunduğu ve NAION tanılı olguların mortalite açısından daha yüksek riskli olduğu belirtilmiştir. Hipertansiyon ve diyabeti olan olgularda serebral vasküler hastalık riskinin anlamlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir. Yine, aynı çalışmada; NAION'lu olguların iskemi açısından araştırılması, karotis arter akımlarına bakılması ve serebrovasküler hastalık açısından değerlendirilmesi de önerilmiştir[19]. Çalışmamızda da literatürle benzer şekilde NAION hastalarında hipertansiyon en sık izlenen risk faktörü (%66.7) iken diyabet %43.1'inde, hiperlipidemi %56.9'unda izlendi.

Hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve kardiyak hastalık birlikteliği kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha yüksek bulundu. Sonuçlarımız, koroner kalp hastalığı için bilinen bir risk faktörü olan hiperlipideminin de NAION için önemli bir risk faktörü olabileceğini öne süren önceki çalışmalarla uyumludur[81, 82]. Çalışmamızda diyabet kontrolünün önemli bir göstergesi olan HbA1c, hasta grubunda kontrole göre daha yüksek tespit edildi. Daha kontrolsüz bir diyabet, mikrovasküler komplikasyonlara yol açarak NAION gibi iskemik bir tablonun gelişimine yatkınlık oluşturabilir.

Olgularımızda literatürden farklı olarak serebrovasküler hastalık öyküsü, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu durum, hastalığın multifaktöryel yapısı nedeniyle tek bir risk faktörüne bağlanamamasından kaynaklanabilir. 406 hasta popülasyonlu Hayreh ve ark.'nın yaptığı çalışmaya kıyasla örneklem büyüklüğümüz (51 hasta) daha azdı[19]. Aynı zamanda çalışmamızda MR görüntüleri; beyaz cevher hiperintensitesi, laküner enfarkt gibi serebral küçük damar hastalıkları açısından incelendi. Klinik serebrovasküler hastalık öyküsü sadece 3 olguda (%5,9) olmasına

rağmen MR görüntülerinde 24 olguda (%47,1) serebral küçük damar hastalık bulgusu saptandı. Bu durum bize subklinik serebrovasküler hastalık geçiren olguların varlığını gösterdi. Çalışmamızda serebrovasküler hastalık varlığı, klinik öykü varlığında pozitif olarak kabul edilmesi ve subklinik olguların dahil edilmemesi, istatistiksel analizde fark bulunmamasına neden olmuş olabilir.

Beck ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarında, NAION hastalarının sağlıklı gözlerindeki optik disk morfolojisi incelenmiş ve sıkışık disk varlığı NAION ile ilişkili bulunmuştur[92]. Çalışmamızda da benzer şekilde sıkışık disk varlığı literatürle uyumlu olarak anlamlı bulundu. Fraser ve ark.'nın bir çalışmasında ise 50 yaş altında NAION geçiren hastalarda genel popülasyona göre daha yüksek oranda (%56,7) optik disk druzen varlığı tespit edilmiştir[93]. Optik disk druzenlerinin patogeneizde yer alabileceğini bildiren bir diğer çalışmada da; optik disk druzenli AION olguların, druzensiz olgulara göre yaş ortalamasının daha düşük olduğu, daha az risk faktörüne sahip olduğu ve genellikle druzenin derin yerleşimli olduğu bildirilmiştir[178]. Çalışmamızda ise optik disk druzen varlığı 3 olguyla (%5,9) sınırlıydı. Bunun sebebi örneklem büyüklüğümüzün küçük olması olabilir. Ayrıca olgularımızın vasküler risk faktörü fazla olan, yaş ortalamasının daha yüksek olduğu hastalardan oluşması da daha düşük oranda druzen varlığını tespit etmemize neden olmuş olabilir.

Chung ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada sigara kullanımı NAION ile ilişkili bulunmuştur[102]. Fakat çalışmada kontrol grubunun bulunmaması nedeniyle bu anlamlı ilişki şüphelidir. Çalışmamızda ise sigara kullanımı kontrol grubunda daha yüksek oranda görülürken istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hayreh ve ark.'nın yaptıkları ve 624 hastanın dahil edildiği çalışmada da NAION ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır[84]. Aynı çalışmada serebrovasküler olaylarla ilişki tespit edilirken, sigara kullanımının ilişkisiz bulunması tezat oluşturmaktadır. Oftalmologlar ve nörologlar arasındaki yaygın kaniya göre ise; NAION ile serebral inme patofizyolojisi benzerdir. Bu nedenle de, sigaranın risk faktörü olması beklenmektedir. Yazarlar, bu durumu serebrovasküler olayların daha çok tromboembolik olaylara, NAION'un ise hipotansif bir dolaşım yetersizliği nedeniyle ortaya çıkmasına bağlamaktadırlar[84]. Olgularımızda ise serebrovasküler olayların klinik olarak daha az rastlanması, sigara kullanımının da az olması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde COVID-19 enfeksiyonu ve COVID aşısı sonrası gelişen NAION olguları bildirilmiştir[179, 180]. Çalışmamızda ise olgularımızdan sadece 1'i COVID enfeksiyonu sonrası gelişen NAION olgusu idi. Buna rağmen kontrol grubuna kıyasla COVID enfeksiyonu ve aşısının riski arttırdığına dair anlamlı ilişki saptanamadı. Viral enfeksiyonun tromboembolik olaylara yatkınlığı arttırarak, aşırı enflamasyon ile endotel disfonksiyonu, trombosit aktivasyonu ve staza neden olarak arteriyel ve venöz dolaşımda bozulmaya neden olabileceği bilinmektedir[181]. Bu patogenez ile NAION için riski arttırabileceği düşüncesi mantıklı bir yaklaşımdır, fakat COVID'in genel popülasyonda yaygın olarak görülmesi ve eşlik eden risk faktörlerinin de kümülatif etkisi nedeniyle ilişkiyi net olarak göstermek zordur. İstatistiksel anlamlılığın ortaya koyulabilmesi için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çeşitli oküler ve oküler olmayan ameliyatlardan sonra da NAION gelişebilmektedir[94-96, 113]. Mc Culley ve ark.'nın 5787 katarakt cerrahisini inceledikleri bir çalışmada, 6 aylık insidans 51.8/100.000 olarak tespit edilmiş olup, bildirilen genel insidanstan önemli ölçüde yüksek bulunmuştur[113]. Zamanlama ilişkisi ise sıklıkla ameliyattan sonraki 6 ay içinde geliştiği yönündedir[114, 115]. Çalışmamızda ise olgularımızdan sadece 1 olgu katarakt cerrahisi sonrası gelişmiş idi ve katarakt cerrahi öyküsü kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Fakat bu NAION ilişkili cerrahi öyküsü değildir. NAION grubunda daha fazla eşlik eden diyabet gibi sistemik hastalıklar nedeniyle katarakt gelişimi daha yüksek oranda görülebilir. Hastalığın tedavisinde steroid kullanımı da katarakt gelişimini hızlandırabilmektedir. Bu faktörler nedeniyle kontrol grubuna kıyasla hasta grubumuzda cerrahi öykünün yüksek bulunmasının beklenen bir sonuç olabileceği düşünüldü.

Literatürde uyku apne sendromu ile NAION arasında olası bir ilişki olduğunu gösteren vaka serileri ve kohort çalışmaları mevcuttur[89, 98, 99]. Mojon ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, NAION'lu hastaların %71'inde UAS görülürken, kontrollerin sadece %18'inde izlenmiştir[89]. Çalışmamızda ise hastaların %3.9'unda izlenirken, kontrol grubunda saptanmadı. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bunun sebebi UAS varlığının klinik tanı almış olgularda pozitif kabul edilmesi, tarama anketleriyle tanı kriterlerinin doğrulanmaması ve subklinik olguların dahil edilmemesi olabilir. Ayrıca hasta sayımızın az olması da bu sonuca neden olmuş olabilir.

Literatürde NAION'un erektil disfonksiyon ilaçları ile ilişkisine de dikkat çekilmektedir. Fakat bu konu halen tartışmalıdır[13, 21, 22]. Yakın tarihli gözlemsel bir çalışma 30 gün öncesine kadar PDE-5i kullanan hastalarda NAION olasılık oranında 2,21'lik bir artış bildirmiştir[106]. Çalışmamızda PDE-5i kullanımı ile ilişkili sadece 1 olgu mevcut idi. Diğer katılımcılarda ise ilaç kullanımı saptanmadı. Fakat ilaç kullanım öyküsü hasta beyanı doğrultusunda kaydedilmiştir. Hasta tarafından ilacın kullanımının ifade edilmesindeki çekince olasılığı, bu oranın düşük olmasına sebep olmuş olabilir.

NAION'un vasküler yetmezlikten kaynaklandığı varsayılmaktadır. Risk ve ilişki araştırmaları daha çok büyük damar hastalığı olan tromboembolik olaylara yönelik yapılmıştır. Son yıllarda, NAION'un beynin küçük arter ve arteriyollerini etkileyen bir grup patolojik süreci ifade eden serebral küçük damar hastalıkları (KDH) ve serebral laküner enfarktüsle ilişkili olabileceğine dair kanıtlar sunan çalışmalar ortaya çıkmıştır[33, 112]. Wang ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada kraniyal MR'da laküner enfarkt varlığı iskemik optik nöropati vakalarında araştırılmıştır. Laküner enfarkt NAION grubunda (%71,79) kontrol grubuna göre (%15,38) daha sık izlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur[33]. Kim ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada ise NAION ile serebral küçük damar hastalığı arasındaki ilişki araştırılmıştır. 63 hasta ve 2749 kontrol dahil edilen çalışmada, NAION'lu hastaların kontrollerden anlamlı olarak daha fazla serebral küçük damar hastalığı ile başvurdukları tespit edilmiştir (%68'e karşı %37). Yaş, cinsiyet ve tıbbi öyküler için düzeltme yapıldıktan sonra bile serebral küçük damar hastalığı ihtimalinin NAION'lu hastalarda kontrollere göre 4,86 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir[112]. FFA kullanılan bir çalışmada NAION olgularında kan dolaşım bozuklukları kısa PSA'larda yok iken, PSA'ların paraoptik dallarında gözlemlendiği bildirilmiştir[116]. Bu nedenle, NAION'un küçük arterleri ve arteriyolleri kapsadığı düşünülebilir. Benzer hedef bölgeleri olan arterioller dikkate alındığında, NAION ile serebral küçük damar hastalığı arasındaki bağlantı dikkat çekicidir. Asemptomatik serebral küçük damar hastalığının eksiksiz değerlendirilmesi (beyaz ceher hiperintensitesi, serebral mikro kanamalar ve sessiz laküner enfarklar) için birden fazla protokol içeren kraniyal MR gereksinimi nedeniyle, serebral küçük damar hastalığı ile NAION arasındaki ilişki günümüze kadar tam olarak araştırılmamış olabilir.

Çalışmamızda araştırılan COL4A2 gen polimorfizmleri, laküner enfarktüsle ilişkisi daha önce başka bir çalışmada gösterilmiş olan TNP'ler arasından seçildi[34]. Kontrol grubu ise kraniyal MR görüntülerinde patolojisi olmayan bireylerden oluşturuldu. Bu nedenle serebral küçük damar hastalığı ve laküner enfarkt varlığı kontrol grubu ile karşılaştırılmadı. Çalışmamızda hastaların %17,64'ünde laküner enfarkt, %43,13'ünde beyaz cevher hiperintensitesi olmak üzere %47,05'inde serebral küçük damar hastalığı bulgusu izlendi. Araştırılan dört TNP'nin laküner enfarktüs ve beyaz cevher hiperintensitesi ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. Bunun sebebi 406 hasta ve 425 kontrolün dahil edildiği Liang ve ark.'nın çalışmasının aksine örneklem büyüklüğümüzün küçük olması olabilir. Ayrıca literatürde akut dönem MR görüntülerindeki küçük enfarkt alanlarının, kronik dönemde normal veya normale yakın MR bulgusuna dönüşebildiği bildirilmektedir[176]. Çalışmamıza ise son 6 ay içinde MR görüntülemesi olanlar dahil edildi. Bu durum gerileyen lezyonların tespit edilememesi ve yanlış negatiflikle sonuçlanmasına sebep olmuş olabilir.

Literatürde tanımlanan ailesel NAION raporları, NAION'daki etnik farklılıklar ve NAION ile genetik anormallik arasındaki ilişki, NAION'un genetik duyarlılığını göstermiştir[19, 23, 24]. NAION gibi karmaşık hastalıkların altında yatan etkenleri belirlemeye yönelik genel yaklaşım genetik araştırmalardır. Bu nedenle, temel olarak trombofilik risklerle ilişkili genler (MTHFR, glikoprotein Iba geni) [27, 28, 165], vasküler yapılarla ilişkili genler (endotelial nitrik oksit sentaz geni, ACE, endotelin-1 geni) ve diğer bazı genler (glutasyon-S-transferaz geni, atonal homolog 7)[26, 31, 32, 166] üzerinde çalışmalar yapılmıştır[26, 29, 30, 166]. Fakat COL4A2 gen polimorfizmlerinin NAION hasta grubunda araştırıldığı hiçbir çalışmaya rastlamadık. Literatürde COL4A2 gen polimorfizmleri veya mutasyonlarının retinal arter tortusite artışı, retinal kanama, ön segment disgenezisi, konjenital glokom, optik sinir hipoplazisi gibi oküler patolojilerle ilişkisi bildirilmiştir[36]. Keratokonus, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu gibi bazı oküler hastalıklarla ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar da rapor edilmiştir[182]. Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında ise COL4A2'nin koroner kalp hastalığı ile önemli ölçüde ilişkili olduğu öne sürülmüştür[183]. COL4A2'deki polimorfizmlerin vasküler bazal membranın temel bir bileşeni olan kollajen zinciri $\alpha 2$ 'nin yapısını bozarak sporadik serebral küçük damar hastalığına sebep olduğu gösterilmiştir[34, 35]. Neredeyse tüm bazal membranlar $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ zincir birleşimine sahip alt tipi içerir. Tip IV kollajenin $\alpha 1$ ve $\alpha 2$

zincirlerinin ekspresyonu beyin dokusu dahil olmak üzere tüm dokularda yaygın olarak bulunmuştur[175]. Fareler ve hastalar üzerinde yapılan araştırmalarda, COL4A1 veya COL4A2'deki şiddetli dominant mutasyonların, kan damarını zayıflatabilen ve aynı zamanda vasküler işlevi etkileyebilen bazal membran kusurlarına yol ağtığını gösterilmiştir[184, 185]. Bu nedenle COL4A2 gen polimorfizmlerinin, oftalmik arter kollajeninde bazal membran ve adventisyada değişikliklere neden olarak NAION gibi mikrovasküler dolaşımın bozulduğu ve iskemik bir patogeneze yatkınlık yaratabileceğini dşunmekteyiz. Çalışmamızda rs76425569 polimorfizmi için; AA genotipi ve A alelinin varlığının, NAION'a kalıtsal yatkınlık riskini arttırdığı bulundu. rs445348 polimorfizmi için ise AA genotipi hasta grubunda daha yüksek izlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. rs3803230 ve rs391859 gen polimorfizmleri ile NAION hastalığı arasında ilişki kurulamadı. Dört TNP'nin değerlendirilmesinde cinsiyet, yaş, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, kardiyovasküler hastalık gibi karıştırıcı faktörler için düzeltme sağlandı. Yapılan çok değerkenli lojistik regresyon analizi; rs76425569 AA genotipinin, NAION riskinde önemli bir artış taşıdığını ve A aleli varlığının artmış bir riskle önemli ölçüde ilişkili olduğunu gösterdi. Bu sonuç; NAION hastalığı ile COL4A2 gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi gösteren ilk bulgu olarak kabul edilebilir. Liang ve ark. da aynı gen polimorfizmini laküner enfarktüsle ilişkili olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda laküner enfarktüsle olan ilişkisini gsteremesek de bu bulgu, NAION ile serebral küçük damar hastalığı arasında ilişki kurulabileceğini göstermektedir. AA genotipinin NAION açısından potansiyel risk taşıdığını söyleyebiliriz. Literatürde COL4A2 ile ilişkili tek bir NAION vaka sunumu mevcut olup, Qureshi ve ark. tarafından 2022 yılında yayınlanmıştır. Bilateral NAION olgusunda saptanmış olan gen polimorfizm bölgesi alışmamızdakilerden farklı olsa da, NAION'un COL4A2 ile ilişkisini ilk kez göstermesi nedeniyle değerlidir[186].

Genetik bir yatkınlığın risk faktörleriyle biraraya geldiğinde, bilateral tutulum riskini ve geç hastalarda görülme ihtimalini arttırması muhtemeldir. Literatürde araştırılan gen polimorfizminin, NAION'un bilateralite riskini veya erken yaşta görülme ihtimalini arttırdığına dair bulgular izlenmiştir[28, 168]. Çalışmamızda ise gen polimorfizmleri ile bilateralite arasında anlamlı ilişki kurulamadı. Bunun için daha kapsamlı araştırmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda rs76425569 polimorfizmi ile rs445348 polimorfizm kombinasyonlarında da AA/AA genotip mevcudiyetinin hastalıkla önemli ilişkisi olduğu tespit edildi. Fakat lojistik regresyon analizinde, bu farklılık gösterilemedi. NAION'un multifaktöryel doğası ve küçük örneklem grubu bu sonucun nedeni olabilir. Bu iki lokus genotiplerinin biri veya ikisinde A allel varlığının olması 5,6 kat kadar NAION için risk artışına neden olduğu tespit edildi. Bu durum genotip kombinasyonlarının da NAION gelişimine daha fazla yatkınlık sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda ek olarak, COL4A2 ile etkilenen gözlerin oküler bozukluklar arasındaki ilişkiyi de inceledik. Bazı çalışmalar, OKT'nin en çok NAION başlangıcından 6 ay sonra, RSLT kaybı bir platoya ulaştığı zaman yararlı olduğunu bildirmiştir[187]. Bu nedenle OKT parametrelerinin akut dönemdeki değişimlerinden etkilenmemesi için çalışmaya en az 6 ay önce NAION geçirmiş olgular dahil edildi. Literatürde NAION olgularında, peripapiller RSLT ile birlikte ganglion hücrelerinin ve iç retina tabakalarının incelenmesi bildirilmiştir[123, 125]. Olgularımızda literatürle uyumlu olarak NAION (+) gözlerin tüm OKT parametre değerleri daha düşük tespit edildi. Sadece NAION (-) gözlerin temporal RSLT değerleri kontrol gözlere göre daha ince olduğu saptandı. Bu bulgu, literatürde NAION geçirmeyen gözün subklinik olarak etkilenebileceğini ortaya koyan çalışmaları destekler niteliktedir[188]. COL4A2 ile ilişkisinde ise, rs76425569 ve/veya rs445348 gen polimorfizmlerinin AA genotipi, ganglion hücre tabaka volümlerinde daha iyi değerler gösterdi. AA genotipli hastaların son görme keskinliklerinin de daha iyi olduğu bulundu. Bu bulgu, AA genotipinin NAION riskini arttırmasına rağmen, olası bir NAION olgusunda daha selim bir tabloya neden olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda net bir yorum yapabilmek için, risk faktörlerinin standardize edildiği, oküler parametreleri etkileyebilecek ek faktörlerin sınıflandırıldığı, daha geniş, kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda ayrıca AA genotipinin OKT parametreleri üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılması için NAION etkisinden arındırılmış karşılaştırma da yapıldı. Genotipi AA olan ve olmayan NAION (-) gözlerin OKT parametrelerinde ise anlamlı fark izlenmedi. AA genotipinin olası bir yapısal incelmeye yatkınlık yaratmadığını düşünebiliriz.

Araştırmacılar, NAION'un genetik ve tıbbi komorbidite faktörlerinin bir kombinasyonundan kaynaklanabilecek, karmaşık bir hastalık olduğunu ileri

sürmüşlerdir[87]. Çalışmamız bunu destekler niteliktedir. Her hastada farklı olabilen sistemik ve lokal risk faktörlerinin kombinasyonunun, patoloji başlangıcından sorumlu olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. İlk olarak, hastaları seçme ve gruplandırma prosedürleri olası seçim yanlılığını dışlayamaz. İkincisi, tıbbi geçmiş esas olarak hatırlama yanlılığına sahip olabilecek katılımcıların kendi bildirdiği bilgilere dayanmaktadır. Üçüncüsü, maliyet etkinlik analizi düşünülerek literatürde serebral KDH ile ilişkisi gösterilmiş COL4A2 gen polimorfizmlerinden sadece dördü değerlendirilebilmiştir[34]. Gelecekte yapılacak çalışmalar, COL4A2'nin diğer TNP'lerini de araştırmalıdır. Çalışmamızda COL4A2 TNP'lerinin kombinasyonları ile etkileşimi değerlendirirken bazı grupların olgu sayısı çok azdı ve bu nedenle lojistik regresyon analizi yapılamadı. NAION'daki genler arasındaki etkileşimi doğrulamak için daha büyük bir örneklem grubuna ihtiyaç vardır. Dördüncü ise, çalışmamızın ana amacı prognoza yönelik olmadığı için, genotipin görsel prognoza etkisi net olarak değerlendirilememiş olup, görme alanı test parametreleri veri eksikliği nedeniyle incelenememiştir. Olası yapısal parametreleri etkileyebilecek refraksiyon kusuru, göz içi basıncı gibi faktörler standardize edilmiş olsa da daha detaylı ve prospektif incelemelere ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda NAION'lu hastalarda COL4A2 rs76425569 geninin G/A polimorfizm varlığında önemli bir artış tespit edildi. AA genotipinin, A allel varlığının popülasyonumuzda NAION gelişiminde önemli bir risk faktörü olabileceği gösterildi. Verilerimiz, rs76425569 ve/veya rs445348 gen polimorfizmlerinde AA genotipi varlığının, NAION riskini arttırmasına rağmen daha selim bir tabloya neden olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışma, COL4A2 geninin NAION patogenezinde rol oynayabileceğini gösteren ilk vaka kontrol çalışması olması nedeniyle önemlidir. Çalışmamızda halk sağlığı açısından büyük öneme sahip NAION hastalığının, altında yatan genetik risk faktörleri hakkındaki bilgileri geliştirdiği kanısındayız. İzlenen yaklaşımın, nedensel yolların daha iyi anlaşılmasına, hastalığı önleme ve tedavi stratejilerinin belirlenebilmesine katkıda bulunacağını düşünüyoruz. NAION için etkili bir tedavi olmadığı göz önüne alındığında, potansiyel genetik risk faktörlerinin araştırılması, risk altındaki popülasyonun belirlenerek öncelikle koruyucu önlemlerin alınması önem arz etmektedir.

Günümüzde NAION için rutin genetik test uygulaması mevcut değildir. Ancak özellikle yaygın risk faktörlerinin yokluğunda genetik inceleme yapılması önerilmektedir. Gelecek çalışmalar ve artan bilgiler doğrultusunda belki yakın gelecekte rutin genetik taramalar yapılabilir. Gen terapi yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte tedavi yaklaşımları değişebilir. Ayrıca çalışmamız, NAION'a eşlik eden sistemik risk faktörlerini ortaya koymakla beraber serebrovasküler olay öyküsü olmayan hastalarda da asemptomatik serebral KDH bulgularının görülebileceğini tespit etmiştir. Bu nedenle, NAION olgularında gelişebilecek mortalitesi yüksek serebrovasküler hastalıkları önlemek adına, risk faktörleri açısından ilgili birimlerce ayrıntılı inceleme yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.



7. KAYNAKLAR

1. Hayreh, S. S. (2009). Ischemic optic neuropathy. *Prog Retin Eye Res*, 28(1), 34-62.
2. Miller, N. R. ve Arnold, A. C. (2015). Current concepts in the diagnosis, pathogenesis and management of nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye (Lond)*, 29(1), 65-79.
3. Biousse, V. ve Newman, N. J. (2015). Ischemic Optic Neuropathies. *N Engl J Med*, 372(25), 2428-2436.
4. Hayreh, S. S. (2013). Ischemic optic neuropathies - where are we now? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 251(8), 1873-1884.
5. Hattenhauer, M. G., Leavitt, J. A., Hodge, D. O., Grill, R. ve Gray, D. T. (1997). Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*, 123(1), 103-107.
6. Raizada, K. ve Margolin, E. (2023). Non-arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *StatPearls*. Treasure Island (FL)
7. Johnson, L. N. ve Arnold, A. C. (1994). Incidence of nonarteritic and arteritic anterior ischemic optic neuropathy. Population-based study in the state of Missouri and Los Angeles County, California. *J Neuroophthalmol*, 14(1), 38-44.
8. Xu, L., Wang, Y. ve Jonas, J. B. (2007). Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in adult Chinese: the Beijing Eye Study. *Eur J Ophthalmol*, 17(3), 459-460.
9. Roscic, V., Bojic, L. ve Marovic, T. (2009). [The incidence of nonarteritic ischemic optic neuropathy in the Split-Dalmatia County]. *Acta Med Croatica*, 63(2), 169-172.
10. (1996). Characteristics of patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy eligible for the Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial. *Arch Ophthalmol*, 114(11), 1366-1374.
11. Arnold, A. C. (2003). Pathogenesis of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*, 23(2), 157-163.
12. Luneau, K., Newman, N. J. ve Biousse, V. (2008). Ischemic optic neuropathies. *Neurologist*, 14(6), 341-354.
13. Miller, N. R. (2011). Current concepts in the diagnosis, pathogenesis, and management of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*, 31(2), e1-3.
14. Hayreh, S. S., Joos, K. M., Podhajsky, P. A. ve Long, C. R. (1994). Systemic diseases associated with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *American journal of ophthalmology*, 118(6), 766-780.
15. Hayreh, S. S., Zimmerman, M. B., Podhajsky, P. ve Alward, W. L. (1994). Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol*, 117(5), 603-624.

16. Dong, J. Y., Zhang, Y. H. ve Qin, L. Q. (2013). Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: meta-analysis of prospective cohort studies. *Atherosclerosis*, 229(2), 489-495.
17. Jacobson, D. M., Vierkant, R. A. ve Belongia, E. A. (1997). Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. A case-control study of potential risk factors. *Arch Ophthalmol*, 115(11), 1403-1407.
18. Chatziralli, I. P., Kazantzis, D., Chatzirallis, A. P., Machairoudia, G., Papageorgiou, E. G., Theodossiadis, G. P., ve ark. (2022). Cardiometabolic factors and risk of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 260(5), 1445-1456.
19. Hayreh, S. S., Joos, K. M., Podhajsky, P. A. ve Long, C. R. (1994). Systemic diseases associated with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*, 118(6), 766-780.
20. Purvin, V., Kawasaki, A. ve Borruat, F. X. (2006). Optic neuropathy in patients using amiodarone. *Arch Ophthalmol*, 124(5), 696-701.
21. Pomeranz, H. D. (2016). The Relationship Between Phosphodiesterase-5 Inhibitors and Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol*, 36(2), 193-196.
22. Hayreh, S. S. (2005). Erectile dysfunction drugs and non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: is there a cause and effect relationship? *J Neuroophthalmol*, 25(4), 295-298.
23. Hayreh, S. S., Fingert, J. H., Stone, E. ve Jacobson, D. M. (2008). Familial non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 246(9), 1295-1305.
24. Fingert, J. H., Grassi, M. A., Janutka, J. C., East, J. S., Howard, J. G., Sheffield, V. C., ve ark. (2007). Mitochondrial variant G4132A is associated with familial non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy in one large pedigree. *Ophthalmic Genet*, 28(1), 1-7.
25. Sakai, T., Shikishima, K., Matsushima, M. ve Tsuneoka, H. (2013). Genetic polymorphisms associated with endothelial function in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Mol Vis*, 19, 213-219.
26. Chen, T., Ma, J., Shan, G. ve Zhong, Y. (2018). The polymorphisms of ATOH 7, ET-1 and ACE in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Exp Eye Res*, 174, 147-151.
27. Felekis, T., Kolaitis, N. I., Kitsos, G., Vartholomatos, G., Bourantas, K. L. ve Asproudis, I. (2010). Thrombophilic risk factors in the pathogenesis of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 248(6), 877-884.
28. Salomon, O., Rosenberg, N., Steinberg, D. M., Huna-Baron, R., Moisseiev, J., Dardik, R., ve ark. (2004). Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy is associated with a specific platelet polymorphism located on the glycoprotein Ibalpha gene. *Ophthalmology*, 111(1), 184-188.
29. Giannopoulos, S., Markoula, S., Asproudis, I., Galidi, A., Nikas, A., Kyritsis, A. P., ve ark. (2010). Endothelial nitric oxide synthase polymorphism (G894T) and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Vis Neurosci*, 27(5-6), 183-185.
30. Salomon, O., Dardik, R., Steinberg, D. M., Kurtz, S., Rosenberg, N., Moisseiev, J., ve ark. (2000). The role of angiotensin converting enzyme and

- angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology*, 107(9), 1717-1720.
31. Wan, W., Peng, T., Jin, X., Li, Q., Zhang, F., Zheng, G., ve ark. (2016). Glutathione-S-Transferase Deletions and Non-arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Mol Neurobiol*, 53(4), 2361-2367.
 32. Chou, Y., Sun, Z., Wang, Y., Wang, Y., Ma, J., Zhang, D., ve ark. (2022). Genetic polymorphisms of apolipoprotein E in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 260(8), 2717-2726.
 33. Wang, M., Gao, Y. F., Chen, W., Li, R., Hou, L. H. ve Du, J. Y. (2020). Correlation of ischemic ophthalmopathy with lacunar infarction. *Int J Ophthalmol*, 13(6), 960-964.
 34. Liang, C., Zhang, J., Liu, H., Ma, J., An, Z., Xia, W., ve ark. (2019). Association of COL4A2 Gene Polymorphisms with Lacunar Stroke in Xinjiang Han Populations. *J Mol Neurosci*, 69(1), 133-139.
 35. Rannikmae, K., Davies, G., Thomson, P. A., Bevan, S., Devan, W. J., Falcone, G. J., ve ark. (2015). Common variation in COL4A1/COL4A2 is associated with sporadic cerebral small vessel disease. *Neurology*, 84(9), 918-926.
 36. Kuo, D. S., Labelle-Dumais, C. ve Gould, D. B. (2012). COL4A1 and COL4A2 mutations and disease: insights into pathogenic mechanisms and potential therapeutic targets. *Hum Mol Genet*, 21(R1), R97-110.
 37. Miller, N.R., Biousse V., Kerrison JB. (2005). Walsh & Hoyt's clinical neuro-ophthalmology. Lippincott Williams & Wilkins.
 38. Brar, V.S., Law, S.K., Lindsey J.L., Mackey D.A., Schultze R.L., Silverstein E., et al. (2019) Anatomy Cranial Nerves: Central and Peripheral Connections. In *Fundamentals and Principles of Ophthalmology: American Academy of Ophthalmology*.
 39. Quigley, H. A., Brown, A. E., Morrison, J. D. ve Drance, S. M. (1990). The size and shape of the optic disc in normal human eyes. *Arch Ophthalmol*, 108(1), 51-57.
 40. Jonas, J. B., Gusek, G. C. ve Naumann, G. O. (1988). Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 29(7), 1151-1158.
 41. Varma, R., Tielsch, J. M., Quigley, H. A., Hilton, S. C., Katz, J., Spaeth, G. L., ve ark. (1994). Race-, age-, gender-, and refractive error-related differences in the normal optic disc. *Arch Ophthalmol*, 112(8), 1068-1076.
 42. Wang, Y., Xu, L., Zhang, L., Yang, H., Ma, Y. ve Jonas, J. B. (2006). Optic disc size in a population based study in northern China: the Beijing Eye Study. *Br J Ophthalmol*, 90(3), 353-356.
 43. Mikelberg, F. S., Yidegiligne, H. M., White, V. A. ve Schulzer, M. (1991). Relation between optic nerve axon number and axon diameter to scleral canal area. *Ophthalmology*, 98(1), 60-63.
 44. Balazsi, A. G., Rootman, J., Drance, S. M., Schulzer, M. ve Douglas, G. R. (1984). The effect of age on the nerve fiber population of the human optic nerve. *Am J Ophthalmol*, 97(6), 760-766.
 45. Hayreh, S. S. (1978). Ischemic optic neuropathy. *Int Ophthalmol*, 1(1), 9-18.
 46. Goldberg, J. L. (2011). Optic Nerve. In *Adler's Physiology of the Eye*. L.A. Levin, S.F.E. Nilsson, J.V. Hoeve, S. Wu, P.L. Kaufman, A. Alm, (pp. 550-573).

47. Cibis G, B. H., Johns K, Kaushal S, Tsai J, Beretska J (2009). Kraniyal Sinirler: Santral ve Periferik Bağlantılar. *Oftalmolojinin Esas ve İlkeleri* pp. 93-102). Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri.
48. Varma R, M. D. (1996). Anatomy and Pathophysiology of the Retina and Optic Nerve. R.S. Ritch, MB; Krupin T,. In *The Glaucomas: Basic Sciences* (pp. 139-175).
49. Liu GT, V. N., Galeta SL. (2001). *Neuroophthalmology Diagnosis and Management*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania.
50. Anderson, D. R. ve Braverman, S. (1976). Reevaluation of the optic disk vasculature. *Am J Ophthalmol*, 82(2), 165-174.
51. Lieberman, M. F., Maumenee, A. E. ve Green, W. R. (1976). Histologic studies of the vasculature of the anterior optic nerve. *Am J Ophthalmol*, 82(3), 405-423.
52. Hayreh, S. S. (2004). Posterior ciliary artery circulation in health and disease: the Weisenfeld lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45(3), 749-757; 748.
53. Onda, E., Cioffi, G. A., Bacon, D. R. ve Van Buskirk, E. M. (1995). Microvasculature of the human optic nerve. *Am J Ophthalmol*, 120(1), 92-102.
54. Anderson, D. R. (1999). Introductory comments on blood flow autoregulation in the optic nerve head and vascular risk factors in glaucoma. *Surv Ophthalmol*, 43 Suppl 1, S5-9.
55. Hayreh, S. S. (2001). Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res*, 20(5), 595-624.
56. Patil, A. D., Biouse, V. ve Newman, N. J. (2022). Ischemic Optic Neuropathies: Current Concepts. *Ann Indian Acad Neurol*, 25(Suppl 2), S54-S58.
57. Morrow, M. J. (2019). Ischemic Optic Neuropathy. *Continuum (Minneap Minn)*, 25(5), 1215-1235.
58. Li, K. J., Semenov, D., Turk, M. ve Pope, J. (2021). A meta-analysis of the epidemiology of giant cell arteritis across time and space. *Arthritis Res Ther*, 23(1), 82.
59. Hayreh, S. S. (2011). Management of ischemic optic neuropathies. *Indian J Ophthalmol*, 59(2), 123-136.
60. Hayreh, S. S. (2021). Giant cell arteritis: Its ophthalmic manifestations. *Indian J Ophthalmol*, 69(2), 227-235.
61. De Smit, E., Palmer, A. J. ve Hewitt, A. W. (2015). Projected worldwide disease burden from giant cell arteritis by 2050. *J Rheumatol*, 42(1), 119-125.
62. Hayreh, S. S., Podhajsky, P. A. ve Zimmerman, B. (1998). Ocular manifestations of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol*, 125(4), 509-520.
63. Kermani, T. A., Schmidt, J., Crowson, C. S., Ytterberg, S. R., Hunder, G. G., Matteson, E. L., ve ark. (2012). Utility of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the diagnosis of giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum*, 41(6), 866-871.
64. van der Geest, K. S. M., Sandovici, M., Brouwer, E. ve Mackie, S. L. (2020). Diagnostic Accuracy of Symptoms, Physical Signs, and Laboratory Tests for Giant Cell Arteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*, 180(10), 1295-1304.
65. Bilton, E. J. ve Mollan, S. P. (2023). Giant cell arteritis: reviewing the advancing diagnostics and management. *Eye (Lond)*, 1-9.
66. Rubenstein, E., Maldini, C., Gonzalez-Chiappe, S., Chevret, S. ve Mahr, A. (2020). Sensitivity of temporal artery biopsy in the diagnosis of giant cell

- arteritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*, 59(5), 1011-1020.
67. DeJaco, C., Ramiro, S., Duftner, C., Besson, F. L., Bley, T. A., Blockmans, D., ve ark. (2018). EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*, 77(5), 636-643.
 68. Remond, P., Attye, A., Lecler, A., Lamalle, L., Boudiaf, N., Aptel, F., ve ark. (2017). The Central Bright Spot Sign: A Potential New MR Imaging Sign for the Early Diagnosis of Anterior Ischemic Optic Neuropathy due to Giant Cell Arteritis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 38(7), 1411-1415.
 69. Berry, S., Lin, W. V., Sadaka, A. ve Lee, A. G. (2017). Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: cause, effect, and management. *Eye Brain*, 9, 23-28.
 70. Hayreh, S. S., Podhajsky, P. A. ve Zimmerman, B. (1998). Occult giant cell arteritis: ocular manifestations. *Am J Ophthalmol*, 125(4), 521-526.
 71. Hayreh, S. S. ve Bioussé, V. (2012). Treatment of acute visual loss in giant cell arteritis: should we prescribe high-dose intravenous steroids or just oral steroids? *J Neuroophthalmol*, 32(3), 278-287.
 72. Chan, C. C., Paine, M. ve O'Day, J. (2001). Steroid management in giant cell arteritis. *Br J Ophthalmol*, 85(9), 1061-1064.
 73. Hayreh, S. S. ve Zimmerman, B. (2003). Management of giant cell arteritis. Our 27-year clinical study: new light on old controversies. *Ophthalmologica*, 217(4), 239-259.
 74. Arnold, A. C. (2005). Ischemic optic neuropathy. *Clinical neuro-ophthalmology 1* (pp. 349-384)
 75. Vilares-Morgado, R., Nunes, H. M. M., Dos Reis, R. S. ve Barbosa-Breda, J. (2023). Management of ocular arterial ischemic diseases: a review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 261(1), 1-22.
 76. Preechawat, P., Bruce, B. B., Newman, N. J. ve Bioussé, V. (2007). Anterior ischemic optic neuropathy in patients younger than 50 years. *Am J Ophthalmol*, 144(6), 953-960.
 77. Guyer, D. R., Miller, N. R., Auer, C. L. ve Fine, S. L. (1985). The risk of cerebrovascular and cardiovascular disease in patients with anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol*, 103(8), 1136-1142.
 78. Beri, M., Klugman, M. R., Kohler, J. A. ve Hayreh, S. S. (1987). Anterior ischemic optic neuropathy. VII. Incidence of bilaterality and various influencing factors. *Ophthalmology*, 94(8), 1020-1028.
 79. Cestari, D. M., Gaier, E. D., Bouzika, P., Blachley, T. S., De Lott, L. B., Rizzo, J. F., ve ark. (2016). Demographic, Systemic, and Ocular Factors Associated with Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Ophthalmology*, 123(12), 2446-2455.
 80. Liu, B., Yu, Y., Liu, W., Deng, T. ve Xiang, D. (2021). Risk Factors for Non-arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: A Large Scale Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*, 8, 618353.
 81. Salomon, O., Huna-Baron, R., Kurtz, S., Steinberg, D. M., Moisseiev, J., Rosenberg, N., ve ark. (1999). Analysis of prothrombotic and vascular risk factors in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology*, 106(4), 739-742.
 82. Deramo, V. A., Sergott, R. C., Augsburger, J. J., Foroozan, R., Savino, P. J. ve Leone, A. (2003). Ischemic optic neuropathy as the first manifestation of

- elevated cholesterol levels in young patients. *Ophthalmology*, 110(5), 1041-1046; discussion 1046.
83. Kim, D. H., Shin, G. R. ve Choi, Y. J. (2017). Risk Factors for Non-arteritic Anterior Ischaemic Optic Neuropathy in a Korean Population. *Neuroophthalmology*, 41(2), 68-75.
 84. Hayreh, S. S., Jonas, J. B. ve Zimmerman, M. B. (2007). Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and tobacco smoking. *Ophthalmology*, 114(4), 804-809.
 85. Kalabova, S., Maresova, K. ve Karhanova, M. (2020). Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy: treatment and risk factors. *Cesk Slov Oftalmol*, 76(2), 78-87.
 86. Weger, M., Stanger, O., Deutschmann, H., Simon, M., Renner, W., Schmut, O., ve ark. (2001). Hyperhomocyst(e)inaemia, but not MTHFR C677T mutation, as a risk factor for non-arteritic ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*, 85(7), 803-806.
 87. Giambene, B., Sodi, A., Sofi, F., Marcucci, R., Fedi, S., Abbate, R., ve ark. (2009). Evaluation of traditional and emerging cardiovascular risk factors in patients with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: a case-control study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 247(5), 693-697.
 88. Hayreh, S. S., Podhajsky, P. ve Zimmerman, M. B. (1999). Role of nocturnal arterial hypotension in optic nerve head ischemic disorders. *Ophthalmologica*, 213(2), 76-96.
 89. Mojon, D. S., Hedges, T. R., 3rd, Ehrenberg, B., Karam, E. Z., Goldblum, D., Abou-Chebl, A., ve ark. (2002). Association between sleep apnea syndrome and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol*, 120(5), 601-605.
 90. Hayreh, S. S. (2012). Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy versus cerebral ischemic stroke. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 250(9), 1255-1260.
 91. Hayreh, S. S. (2017). Increased Risk of Stroke in Patients With Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: A Nationwide Retrospective Cohort Study. *Am J Ophthalmol*, 175, 213-214.
 92. Beck, R. W., Servais, G. E. ve Hayreh, S. S. (1987). Anterior ischemic optic neuropathy. IX. Cup-to-disc ratio and its role in pathogenesis. *Ophthalmology*, 94(11), 1503-1508.
 93. Fraser, J. A., Ruelokke, L. L., Malmqvist, L. ve Hamann, S. (2021). Prevalence of Optic Disc Drusen in Young Patients With Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: A 10-Year Retrospective Study. *J Neuroophthalmol*, 41(2), 200-205.
 94. Foroozan, R. ve Varon, J. (2004). Bilateral anterior ischemic optic neuropathy after liposuction. *J Neuroophthalmol*, 24(3), 211-213.
 95. Maden, A., Yilmaz, S. ve Yurdakul, N. S. (2008). Nonarteritic ischemic optic neuropathy after LASIK with femtosecond laser flap creation. *J Neuroophthalmol*, 28(3), 242-243.
 96. McCulley, T. J., Lam, B. L. ve Feuer, W. J. (2005). A comparison of risk factors for postoperative and spontaneous nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*, 25(1), 22-24.
 97. Moghimi, S., Afzali, M., Akbari, M., Ebrahimi, K. B., Khodabande, A., Yazdani-Abyaneh, A. R., ve ark. (2017). Crowded optic nerve head evaluation

- with optical coherence tomography in anterior ischemic optic neuropathy. *Eye (Lond)*, 31(8), 1191-1198.
98. Li, J., McGwin, G., Jr., Vaphiades, M. S. ve Owsley, C. (2007). Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy and presumed sleep apnoea syndrome screened by the Sleep Apnea scale of the Sleep Disorders Questionnaire (SA-SDQ). *Br J Ophthalmol*, 91(11), 1524-1527.
 99. Yang, H. K., Park, S. J., Byun, S. J., Park, K. H., Kim, J. W. ve Hwang, J. M. (2019). Obstructive sleep apnoea and increased risk of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*, 103(8), 1123-1128.
 100. Hayreh, S. S., Podhajsky, P. A. ve Zimmerman, B. (1997). Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: time of onset of visual loss. *Am J Ophthalmol*, 124(5), 641-647.
 101. (1995). Optic nerve decompression surgery for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) is not effective and may be harmful. The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group. *JAMA*, 273(8), 625-632.
 102. Chung, S. M., Gay, C. A. ve McCrary, J. A., 3rd. (1994). Nonarteritic ischemic optic neuropathy. The impact of tobacco use. *Ophthalmology*, 101(4), 779-782.
 103. Purvin, V. A. (1995). Anterior ischemic optic neuropathy secondary to interferon alfa. *Arch Ophthalmol*, 113(8), 1041-1044.
 104. Lohmann, C. P., Kroher, G., Bogenrieder, T., Spiegel, D. ve Preuner, J. (1999). Severe loss of vision during adjuvant interferon alfa-2b treatment for malignant melanoma. *Lancet*, 353(9161), 1326.
 105. Berg, K. T., Nelson, B., Harrison, A. R., McLoon, L. K. ve Lee, M. S. (2010). Pegylated interferon alpha-associated optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*, 30(2), 117-122.
 106. Campbell, U. B., Walker, A. M., Gaffney, M., Petronis, K. R., Creanga, D., Quinn, S., ve ark. (2015). Acute nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and exposure to phosphodiesterase type 5 inhibitors. *J Sex Med*, 12(1), 139-151.
 107. Liu, B., Zhu, L., Zhong, J., Zeng, G. ve Deng, T. (2018). The Association Between Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Use and Risk of Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Med*, 6(3), 185-192.
 108. Mindel, J. S., Anderson, J., Hellkamp, A., Johnson, G., Poole, J. E., Mark, D. B., ve ark. (2007). Absence of bilateral vision loss from amiodarone: a randomized trial. *Am Heart J*, 153(5), 837-842.
 109. Pianka, P., Almog, Y., Man, O., Goldstein, M., Sela, B. A. ve Loewenstein, A. (2000). Hyperhomocystinemia in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, central retinal artery occlusion, and central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 107(8), 1588-1592.
 110. Biousse, V., Kerrison, J. B. ve Newman, N. J. (2000). Is non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy related to homocysteine? *Br J Ophthalmol*, 84(5), 555.
 111. Purvin, V., Year editör^editörler. Ischemic optic neuropathy. Seminars in cerebrovascular diseases and stroke; 2004 Published.
 112. Kim, M. S., Jeong, H. Y., Cho, K. H., Oh, S. W., Byun, S. J., Woo, S. J., ve ark. (2019). Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy is associated with cerebral small vessel disease. *PLoS One*, 14(11), e0225322.

113. McCulley, T. J., Lam, B. L. ve Feuer, W. J. (2001). Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy associated with cataract extraction. *Ophthalmology*, 108(7), 1275-1278.
114. McCulley, T. J., Lam, B. L. ve Feuer, W. J. (2003). Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and surgery of the anterior segment: temporal relationship analysis. *Am J Ophthalmol*, 136(6), 1171-1172.
115. Lam, B. L., Jabaly-Habib, H., Al-Sheikh, N., Pezda, M., Guirgis, M. F., Feuer, W. J., ve ark. (2007). Risk of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION) after cataract extraction in the fellow eye of patients with prior unilateral NAION. *Br J Ophthalmol*, 91(5), 585-587.
116. Arnold, A. C. ve Hepler, R. S. (1994). Fluorescein angiography in acute nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*, 117(2), 222-230.
117. Oto, S., Yilmaz, G., Cakmakci, S. ve Aydin, P. (2002). Indocyanine green and fluorescein angiography in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Retina*, 22(2), 187-191.
118. Hayreh, S. S. (1974). Anterior ischaemic optic neuropathy. I. Terminology and pathogenesis. *Br J Ophthalmol*, 58(12), 955-963.
119. Hayreh, S. S., Revie, I. H. ve Edwards, J. (1970). Vasogenic origin of visual field defects and optic nerve changes in glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 54(7), 461-472.
120. Weger, M., Haas, A., Stanger, O., El-Shabrawi, Y., Temmel, W., Maier, R., ve ark. (2002). Chlamydia pneumoniae seropositivity and the risk of nonarteritic ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology*, 109(4), 749-752.
121. Hayreh, S. S., Zimmerman, M. B., Podhajsky, P. ve Alward, W. L. (1997). Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: role of nocturnal arterial hypotension. *Arch Ophthalmol*, 115(7), 942-945.
122. Hayreh, S. S. ve Zimmerman, M. B. (2008). Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: natural history of visual outcome. *Ophthalmology*, 115(2), 298-305 e292.
123. Han, S., Jung, J. J. ve Kim, U. S. (2015). Differences between Non-arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy and Open Angle Glaucoma with Altitudinal Visual Field Defect. *Korean J Ophthalmol*, 29(6), 418-423.
124. Balogh, Z., Kasza, M., Vardai, J., Reznek, I., Damjanovich, J., Csutak, A., ve ark. (2016). Analysis of optic disc damage by optical coherence tomography in terms of therapy in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Int J Ophthalmol*, 9(9), 1352-1354.
125. Yu, C., Ho, J. K. ve Liao, Y. J. (2014). Subretinal fluid is common in experimental non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Eye (Lond)*, 28(12), 1494-1501.
126. Jonas, J. B., Hayreh, S. S., Tao, Y., Papastathopoulos, K. I. ve Rensch, F. (2012). Optic nerve head change in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy and its influence on visual outcome. *PLoS One*, 7(5), e37499.
127. Kupersmith, M. J., Garvin, M. K., Wang, J. K., Durbin, M. ve Kardon, R. (2016). Retinal ganglion cell layer thinning within one month of presentation for optic neuritis. *Mult Scler*, 22(5), 641-648.
128. Gaier, E. D., Wang, M., Gilbert, A. L., Rizzo, J. F., 3rd, Cestari, D. M. ve Miller, J. B. (2018). Quantitative analysis of optical coherence tomographic angiography (OCT-A) in patients with non-arteritic anterior ischemic optic

- neuropathy (NAION) corresponds to visual function. *PLoS One*, 13(6), e0199793.
129. Higashiyama, T., Ichiyama, Y., Muraki, S., Nishida, Y. ve Ohji, M. (2016). Optical Coherence Tomography Angiography in a Patient with Optic Atrophy After Non-arteritic Anterior Ischaemic Optic Neuropathy. *Neuroophthalmology*, 40(3), 146-149.
 130. Sharma, S., Ang, M., Najjar, R. P., Sng, C., Cheung, C. Y., Rukmini, A. V., ve ark. (2017). Optical coherence tomography angiography in acute non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*, 101(8), 1045-1051.
 131. Hayreh, S. S. ve Zimmerman, M. B. (2007). Incipient nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology*, 114(9), 1763-1772.
 132. (2000). Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial: twenty-four-month update. *Arch Ophthalmol*, 118(6), 793-798.
 133. Hayreh, S. S., Podhajsky, P. A. ve Zimmerman, B. (2001). Ipsilateral recurrence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*, 132(5), 734-742.
 134. Newman, N. J., Scherer, R., Langenberg, P., Kelman, S., Feldon, S., Kaufman, D., ve ark. (2002). The fellow eye in NAION: report from the ischemic optic neuropathy decompression trial follow-up study. *Am J Ophthalmol*, 134(3), 317-328.
 135. Chang, M. Y. ve Keltner, J. L. (2019). Risk Factors for Fellow Eye Involvement in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol*, 39(2), 147-152.
 136. Li, X., Guo, T., Zhang, Y., Liu, K., Xu, X., Fu, Y., ve ark. (2022). Risk Factors for Fellow Eye Involvement in Patients with Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Ophthalmic Res*.
 137. Kupersmith, M. J., Frohman, L., Sanderson, M., Jacobs, J., Hirschfeld, J., Ku, C., ve ark. (1997). Aspirin reduces the incidence of second eye NAION: a retrospective study. *J Neuroophthalmol*, 17(4), 250-253.
 138. Beck, R. W., Hayreh, S. S., Podhajsky, P. A., Tan, E. S. ve Moke, P. S. (1997). Aspirin therapy in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*, 123(2), 212-217.
 139. Botelho, P. J., Johnson, L. N. ve Arnold, A. C. (1996). The effect of aspirin on the visual outcome of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*, 121(4), 450-451.
 140. Lee, Y. C., Wang, J. H., Huang, T. L. ve Tsai, R. K. (2016). Increased Risk of Stroke in Patients With Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: A Nationwide Retrospective Cohort Study. *Am J Ophthalmol*, 170, 183-189.
 141. Lee, A. G. ve Biouesse, V. (2010). Should steroids be offered to patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy? *J Neuroophthalmol*, 30(2), 193-198.
 142. Hayreh, S. S. ve Zimmerman, M. B. (2008). Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: role of systemic corticosteroid therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 246(7), 1029-1046.
 143. Saxena, R., Singh, D., Sharma, M., James, M., Sharma, P. ve Menon, V. (2018). Steroids versus No Steroids in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: A Randomized Controlled Trial. *Ophthalmology*, 125(10), 1623-1627.
 144. Lantos, K., Domotor, Z. R., Farkas, N., Kiss, S., Szakacs, Z., Garami, A., ve ark. (2022). Efficacy of Treatments in Nonarteritic Ischemic Optic

- Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*, 19(5).
145. Rebolleda, G., Perez-Lopez, M., Casas, L. P., Contreras, I. ve Munoz-Negrete, F. J. (2013). Visual and anatomical outcomes of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy with high-dose systemic corticosteroids. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 251(1), 255-260.
 146. Kinori, M., Ben-Bassat, I., Wasserzug, Y., Chetrit, A. ve Huna-Baron, R. (2014). Visual outcome of mega-dose intravenous corticosteroid treatment in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy - retrospective analysis. *BMC Ophthalmol*, 14, 62.
 147. Kaderli, B., Avci, R., Yucel, A., Guler, K. ve Gelisken, O. (2007). Intravitreal triamcinolone improves recovery of visual acuity in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*, 27(3), 164-168.
 148. Tao, Y., Chen, T., Liu, B., Wang, L. Q., Peng, G. H., Qin, L. M., ve ark. (2016). The transcorneal electrical stimulation as a novel therapeutic strategy against retinal and optic neuropathy: a review of experimental and clinical trials. *Int J Ophthalmol*, 9(6), 914-919.
 149. Foroozan, R. (2017). New Treatments for Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Neurol Clin*, 35(1), 1-15.
 150. Rootman, D. B., Gill, H. S. ve Margolin, E. A. (2013). Intravitreal bevacizumab for the treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a prospective trial. *Eye (Lond)*, 27(4), 538-544.
 151. Wilhelm, B., Ludtke, H., Wilhelm, H. ve Group, B. S. (2006). Efficacy and tolerability of 0.2% brimonidine tartrate for the treatment of acute non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION): a 3-month, double-masked, randomised, placebo-controlled trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 244(5), 551-558.
 152. Modarres, M., Falavarjani, K. G., Nazari, H., Sanjari, M. S., Aghamohammadi, F., Homaii, M., ve ark. (2011). Intravitreal erythropoietin injection for the treatment of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*, 95(7), 992-995.
 153. Arnold, A. C., Hepler, R. S., Lieber, M. ve Alexander, J. M. (1996). Hyperbaric oxygen therapy for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*, 122(4), 535-541.
 154. Johnson, L. N., Guy, M. E., Krohel, G. B. ve Madsen, R. W. (2000). Levodopa may improve vision loss in recent-onset, nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology*, 107(3), 521-526.
 155. Solano, E. C., Kornbrust, D. J., Beaudry, A., Foy, J. W., Schneider, D. J. ve Thompson, J. D. (2014). Toxicological and pharmacokinetic properties of QPI-1007, a chemically modified synthetic siRNA targeting caspase 2 mRNA, following intravitreal injection. *Nucleic Acid Ther*, 24(4), 258-266.
 156. Mansour, A. M., Shahin, M., Kofoed, P. K., Parodi, M. B., Shami, M., Schwartz, S. G., ve ark. (2012). Insight into 144 patients with ocular vascular events during VEGF antagonist injections. *Clin Ophthalmol*, 6, 343-363.
 157. Lyttle, D. P., Johnson, L. N., Margolin, E. A. ve Madsen, R. W. (2016). Levodopa as a possible treatment of visual loss in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 254(4), 757-764.
 158. Simsek, T., Eryilmaz, T. ve Acaroglu, G. (2005). Efficacy of levodopa and carbidopa on visual function in patients with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Int J Clin Pract*, 59(3), 287-290.

159. Parisi, V., Barbano, L., Di Renzo, A., Coppola, G. ve Ziccardi, L. (2019). Neuroenhancement and neuroprotection by oral solution citicoline in non-arteritic ischemic optic neuropathy as a model of neurodegeneration: A randomized pilot study. *PLoS One*, 14(7), e0220435.
160. Bennett, J. L., Thomas, S., Olson, J. L. ve Mandava, N. (2007). Treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy with intravitreal bevacizumab. *J Neuroophthalmol*, 27(3), 238-240.
161. Aftab, A. M., Iqbal, M., Rauf, A. ve Ali, A. (2016). Non arteritic anterior ischemic optic neuropathy; does Anticoagulation help? *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 28(4), 776-780.
162. Ramunni, A., Giampoli, G., Guerriero, S., Lapenna, L., Saracino, A., Saliani, M. T., ve ark. (2005). LDL-apheresis accelerates the recovery of nonarteritic acute anterior ischemic optic neuropathy. *Ther Apher Dial*, 9(1), 53-58.
163. Soheilian, M., Koochek, A., Yazdani, S. ve Peyman, G. A. (2003). Transvitreal optic neurotomy for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Retina*, 23(5), 692-697.
164. Modarres, M., Sanjari, M. S. ve Falavarjani, K. G. (2007). Vitrectomy and release of presumed epipapillary vitreous traction for treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy associated with partial posterior vitreous detachment. *Ophthalmology*, 114(2), 340-344.
165. Fernandez-Vega, B., Alvarez, L., Garcia, M., Artime, E., Dineiro Soto, M., Nicieza, J., ve ark. (2020). Association Study of MTHFR Polymorphisms with Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy in a Spanish Population. *Biomed Hub*, 5(1), 34-46.
166. Markoula, S., Giannopoulos, S., Asproudis, I., Kostoulas, C., Nikas, A., Bagli, E., ve ark. (2011). Renin-angiotensin-aldosterone system genes and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Mol Vis*, 17, 1254-1260.
167. Glueck, C. J., Wang, P., Bell, H., Rangaraj, V. ve Goldenberg, N. (2004). Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: associations with homozygosity for the C677T methylenetetrahydrofolate reductase mutation. *J Lab Clin Med*, 143(3), 184-192.
168. Lim, C. S., Sarkar, A. ve Knapp, C. (2019). Bilateral NAION and GPIIb/alpha gene. *BMC Ophthalmol*, 19(1), 5.
169. Sadda, S. R., Nee, M., Miller, N. R., Biousse, V., Newman, N. J. ve Kouzis, A. (2001). Clinical spectrum of posterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*, 132(5), 743-750.
170. Hayreh, S. S. (2004). Posterior ischaemic optic neuropathy: clinical features, pathogenesis, and management. *Eye (Lond)*, 18(11), 1188-1206.
171. Maramattom, B. V., Sundar, S., Thomas, D. ve Panikar, D. (2016). Postoperative posterior ischemic optic neuropathy (PION) following right pterional meningioma surgery. *Ann Indian Acad Neurol*, 19(3), 374-376.
172. Veselinović, D. ve Đurić, S. S. (2004). Differentiation of posterior ischemic optic neuropathy from retrobulbar neuritis with pattern evoked visual potential response. *Facta universitatis-series: Medicine and Biology*, 11(3), 127-130.
173. Hayreh, S. S. (1963). The Central Artery of the Retina. Its Role in the Blood Supply of the Optic Nerve. *Br J Ophthalmol*, 47(11), 651-663.
174. Mao, M., Alavi, M. V., Labelle-Dumais, C. ve Gould, D. B. (2015). Type IV Collagens and Basement Membrane Diseases: Cell Biology and Pathogenic Mechanisms. *Curr Top Membr*, 76, 61-116.

175. Sado, Y., Kagawa, M., Naito, I., Ueki, Y., Seki, T., Momota, R., ve ark. (1998). Organization and expression of basement membrane collagen IV genes and their roles in human disorders. *J Biochem*, 123(5), 767-776.
176. Wardlaw, J. M., Smith, E. E., Biessels, G. J., Cordonnier, C., Fazekas, F., Frayne, R., ve ark. (2013). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*, 12(8), 822-838.
177. Sanger, F., Nicklen, S. ve Coulson, A. R. (1977). DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 74(12), 5463-5467.
178. Johannesen, R. G., Lykkebirk, L., Jorgensen, M., Malmqvist, L. ve Hamann, S. (2022). Optic Nerve Head Anatomy and Vascular Risk Factors in Patients With Optic Disc Drusen Associated Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Am J Ophthalmol*, 242, 156-164.
179. Tsukii, R., Kasuya, Y. ve Makino, S. (2021). Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy following COVID-19 Vaccination: Consequence or Coincidence. *Case Rep Ophthalmol Med*, 2021, 5126254.
180. Sitaula, S., Poudel, A. ve Gajurel, B. P. (2022). Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy in COVID-19 infection - A case report. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 27, 101684.
181. Bertoli, F., Veritti, D., Danese, C., Samassa, F., Sarao, V., Rassa, N., ve ark. (2020). Ocular Findings in COVID-19 Patients: A Review of Direct Manifestations and Indirect Effects on the Eye. *J Ophthalmol*, 2020, 4827304.
182. Karolak, J. A., Kulinska, K., Nowak, D. M., Pitarque, J. A., Molinari, A., Rydzanicz, M., ve ark. (2011). Sequence variants in COL4A1 and COL4A2 genes in Ecuadorian families with keratoconus. *Mol Vis*, 17, 827-843.
183. Schunkert, H., Konig, I. R., Kathiresan, S., Reilly, M. P., Assimes, T. L., Holm, H., ve ark. (2011). Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nat Genet*, 43(4), 333-338.
184. Jeanne, M., Labelle-Dumais, C., Jorgensen, J., Kauffman, W. B., Mancini, G. M., Favor, J., ve ark. (2012). COL4A2 mutations impair COL4A1 and COL4A2 secretion and cause hemorrhagic stroke. *Am J Hum Genet*, 90(1), 91-101.
185. Van Agtmael, T., Bailey, M. A., Schlotzer-Schrehardt, U., Craigie, E., Jackson, I. J., Brownstein, D. G., ve ark. (2010). Col4a1 mutation in mice causes defects in vascular function and low blood pressure associated with reduced red blood cell volume. *Hum Mol Genet*, 19(6), 1119-1128.
186. Qureshi, K., Farooq, M. U., Deol, A., Glisson, C. ve Gorelick, P. B. (2022). Bilateral Non-Arteritic Anterior Ischaemic Optic Neuropathy in a Patient with a COL4A2 Mutation. *Neuroophthalmology*, 46(3), 190-193.
187. Saito, H., Tomidokoro, A., Tomita, G., Araie, M. ve Wakakura, M. (2008). Optic disc and peripapillary morphology in unilateral nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and age- and refraction-matched normals. *Ophthalmology*, 115(9), 1585-1590.
188. Duman, R., Yavas, G. F., Veliyev, I., Dogan, M. ve Duman, R. (2019). Structural changes of macula and optic disk of the fellow eye in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Int Ophthalmol*, 39(6), 1293-1298.