TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

NONARTERİTİK ÖN İSKEMİK OPTİK NÖROPATİLİ HASTALARDA VASKÜLER BİYOMARKER OLARAK HOMOSİSTEİN VE C-REAKTİF PROTEİN'İN HASTALIK İLE İLGİLİ KORELASYONUNUN İNCELENMESİ

Dr. Mahmut ECEL

DANIŞMAN

Prof. Dr. Teksin ERYILMAZ

ANKARA
2009

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

Nonarteritik ön iskemik optik nöropatili hastalarda vasküler biyomarker olarak homosistein ve C-Refraktif protein'in hastalık ile ilgili korelasyonunun incelenmesi başlıklı , Dr.Mahmut Ecel 'e ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 16/03 /2009

Ünvanı, Adı, Soyadı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı
Prof.Dr.Emin Özmert

Ünvanı, adı, soyadı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı
Tez Danışmanı
Prof.Dr.Teksin Eryılmaz

Ünvanı, adı, soyadı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı
Üye
Prof.Dr.Figen Batıoğlu

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY i

İÇİNDEKİLER ii

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 5

2.1. OPTİK SİNİRİN ANATOMİSİ 5

2.1.1. İntraoküler bölüm 6

2.1.2. İntrakanaliküler bölüm 7

2.1.3. İntraorbital bölüm 8

2.1.4. İntrakraniyal bölüm 9

2.2. OPTİK SİNİRİN BESLENMESİ 10

2.2.1. Optik sinir başınının beslenmesi 10

2.2.2. İntraorbital kısımın beslenmesi 12

2.2.3. İntrakanaliküler kısımın beslenmesi 13

2.2.4. İntrakraniyal kısımın beslenmesi 13

2.2.5. Astrosit ve gliya desteği 13

2.3. NONARTERİTİK ÖN İSKEMİK OPTİK NÖROPATİ 14

2.3.1. NAİON genel özellikleri 14

2.3.2. Etyopatogenez ve risk faktörleri 14

2.3.3. Klinik ve tedavi 16

2.4. HOMOSİSTEİN 19

2.4.1. Homosistein ve vitamin etkileşmesi 20

2.4.2. Hiperhomosisteinemi nedenleri 21

2.4.3. Hiperhomosisteinemi ve göz hastalıkları arasındaki ilişkiler 23

2.4.3.1. Arter ve ven tıkanmaları 23

2.4.3.2. Diyabetik Retinopati 23

2.4.3.3. Glokom-yaşa bağlı makula dejenerasyonu-katarakt 23

2.4.4. Homosistein biyokimyası 24

2.4.5. Hiperhomosisteineminin biyokimyasal patogenezi 25

2.5. C-REAKTİF PROTEİN 28

3. **GEREÇ VE YÖNTEM** 30

4. **İSTATİSTİKSEL ANALİZ** 32

5. **BULGULAR** 33

6. **TARTIŞMA** 54

7. **SONUÇLAR** 62

ÖZET 64

SUMMARY 66

KAYNAKLAR 68

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Nonarteritik ön iskemik optik nöropati (NAİON) ani ve ağrısız görme kaybının en önemli sebeplerinden biridir. Hastalık 40-70 yaş arası görülebilmekte ise de en sık 55-65 yaş arasında ortaya çıkmaktadır. 50 yaş üzerinde görülme sıklığı 100.000 de 2 -10 dur. Hastalığın gelişimindeki en önemli etken optik sinirin distalini besleyen arka siliyer dolaşımdaki yetmezliktir.

Hastalığın ortaya çıkmasında birçok durum risk faktörü olarak değerlendirilmiştir:

- Küçük Cup/disk oranı: Nonarteritik iskemik optik nöropatili hastalarda hastalığın gelişiminde cup/disk oranının küçük olduğu veya optik sinir başında çukurluğun olmadığı(cupless) diskler risk oluşturmaktadır (disc at risk).
- Hipertansiyon
- Diyabetes Mellitus
- Hiperkolesterolemi
- Diğer damarsal risk faktörleri:
    - Küçük damar hastalığıyla ilişkili durumlar
    - Koagülopatiler:
        - Faktör 5 Leiden mutasyonu
        - Protein C ve S yetmezliği
        - AntiTrombin III yetmezliği
        - Lupus antikoagulanı
- Şiddetli hipotansiyon oluşturabilecek ani kan kayıpları
- Katarakt cerrahisi sonrası

- Optik disk druzeni
- Üremi
- Amiadoron kullanımı

Hastaların kliniğe geliş şikayeti sıklıkla ağrısız ve ani gelişen görme azalmasıdır. Görme azalması orta şiddette veya ağır kayıplar şeklindedir. Tutulan gözde relatif afarent pupiller defekt izlenir. Renk görme hastalığın şiddetiyle orantılı olarak azalır. Yapılan fundus muayenesinde optik diskte difüz ya da sektoryel tarzda genellikle soluk bir ödem görülür. Optik sinir ödemi görme azalmasından daha önce olabileceği gibi görme azalmasıyla aynı anda da olabilir. Optik disk başında kıymık şeklinde kanamalar bulunabilir. Görme alanı muayenesinde en sık altitudinal görme alanı defekti izlenirken herhangi bir görme alanı defekti de görülebilir.

Hastalığın tanısı için dikkatli anamnez ve oftalmolojik muayene genellikle yeterlidir. Tanıyı koyarken dev hücreli arterit, inflamatuvar optik nöropatiler ekarte edilmelidir. 65 yaşın üzerinde özellikle ağrılı görme kaybı ve bulantı, kusma, saçlı deride ağrı, ateş gibi semptomları olan hastalarda öncelikle arteritik iskemik optik nöropati düşünülmeli, hastalarda acil sedimentasyon ve CRP düzeyi çalışılmalıdır. Erken dönemde temporal arter biyopsisiyle tanı doğrulanabilir. Arteritik iskemik optik nöropati oftalmolojik bir acildir ve tedavi edilmediğinde tutulan gözde ve ileri dönemde diğer gözde kalıcı körlük oluşturabilir. Nonarteritik iskemik optik nöropati düşünülen hastalarda etyolojiye yönelik biyokimyasal incelemeler yapılmalıdır. 2 aydan uzun süren durumlarda kompresif optik nöropatiler araştırılmalı; Magnetik Rezonans Görüntüleme istenmelidir. Akut devre geçtikten sonra hastaların %40 ında görmede az bir artış olabildiği bildirilmiştir. Optik sinir ödemi 6-8 haftada geriler. Optik sinir ödemi geriledikten sonra sıklıkla damarlarda incelme ile beraber optik atrofi gelişir. Optik atrofi gelişiminden sonra görme sıklıkla stabil kalır. Diğer gözde nonarteritik iskemik optik nöropati gelişme riski %12 ile 40 arasındadır. Aynı gözde ise %5 in altında tekrarlayabilir. Nonarteritik iskemik optik nöropatinin henüz etkili bir tedavisi yoktur.

Homosistein son zamanlarda özellikle genç yaşlarda ateroskleroz ve damar tıkanmalarına bağlı miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda vasküler bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Nörolojik olarak demans ve dejeneratif hastalığı olanlarda kan düzeylerinde artış bulunmuştur. Plazma homosistein yüksekliğinin diyabet, hipertansiyon ve hiperkolesterolemiden bağımsız bir vasküler risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Toplumun %5 inde hafif-orta derecede plazma homosistein yüksekliği bulunmaktadır. 55 yaşın altında diyabeti olmayan, inme ve enfarktüs geçiren hastaların %20-30 unda plazma homosistein düzeyi yüksek bulunmuştur. Ayrıca retina ven tıkanıklığı geçiren hastalarda da yapılan çeşitli çalışmalarda homosistein düzeylerinde yükseklik gösterilmiştir. Homosisteinin küçük-orta-büyük damarlarda tromboza yatkınlık oluşturmasının ardındaki patogenez net olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan klinik çalışmalarda endotele direkt toksik etki ve lipoproteinlerle sinerjistik etkiyle tromboza yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir.

C-Reaktif Protein(CRP); kanda inflamasyona ikincil yükselen akut faz reaktanlarının en önemlilerindendir. İlk defa Tillet ve Francis tarafından 1930 yılında akut inflamasyonu olan hastalarda pnömokok C polisakkaritiyle reaksiyon veren bir madde olarak tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda CRP yüksekliği olanlarda diyabet, hipertansiyon ve kalp damar hastalıklarının sağlıklı insanlara göre daha sık gözlendiği bulunmuştur. Diğer çalışmalarda da CRP yüksekliğinin kompleman yoluyla iskemik nekrozu arttırdığı ve CRP inhibisyonuyla miyokardiyal ve serebral enfarktlarda azalma yapılabileceği bildirilmiştir.

Nonarteritik iskemik optik nöropatide arka siliyer dolaşımda yetmezlik gelişmekte, optik sinir başı distali ve komşu retina alanlarında beslenme bozukluğu olmaktadır. İskemi sonucu inflamatuvar basamaklar tetiklenmekte ve bunun sonucunda inflamatuvar sitokinler ve proteinler kana karışmaktadır. Bizim çalışmamızda nonarteritik iskemik optik nöropati geçiren hastaların plazma homosistein ve CRP düzeyleri araştırılarak NAİON gelişiminde risk faktörleri olup olmadığı ve vasküler biomarker olarak önemlerinin tespiti amaçlanmıştır. Bu amaçla NAİON geçiren hastalar ile nonarteritik ön iskemik optik nöropatisi olmayan ancak bu hastalık için risk faktörleri taşıyan ve ayrıca aynı yaş grubunda risk faktörleri içermeyen sağlıklı olgulardan oluşan iki kontrol grubunda plazma homosistein ve CRP düzeyleri

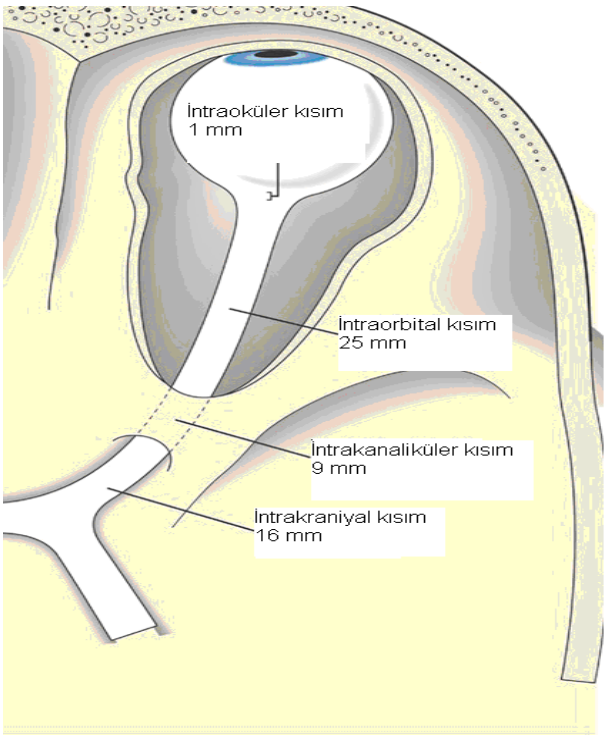
karşılaştırılarak gruplar arasında homosistein ve CRP nin nonarteritik ön iskemik optik nöropati gelişimiyle ilişkisi olup olmadığı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OPTİK SİNİRİN ANATOMİSİ

Optik sinir anatomik olarak optik diskten, fizyolojik ve fonksiyonel olarak retinanın gangliyon hücre tabakasından başlamaktadır. Retinanın gangliyon hücrelerinin uzantılarından oluşan 1-1.2 milyon akson birleşerek optik siniri oluşturur. Her bir demet retinanın belirli yerlerinden gelen bilgiyi beyine taşır. Optik sinir embriyolojik ve anatomik olarak da beynin uzantısı olarak işlev görür. Anatomik olarak optik kiyazmaya kadar 4 başlık altında incelenir (Şekil 1).

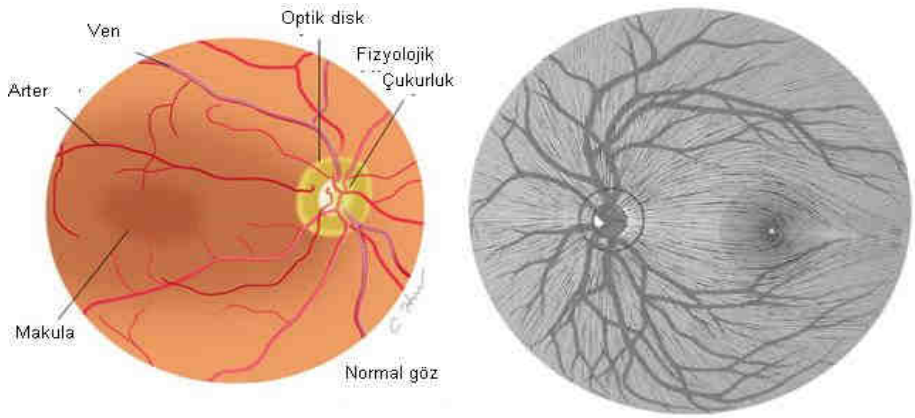
- İntraoküler kısım: 1 mm
- İntrakanaliküler kısım: 6-10 mm
- İntraorbital kısım: 18-25 mm
- İntrakraniyal kısım: 10 mm



Şekil 1: Optik sinirin bölümleri

2.1.1. İntraoküler optik sinir

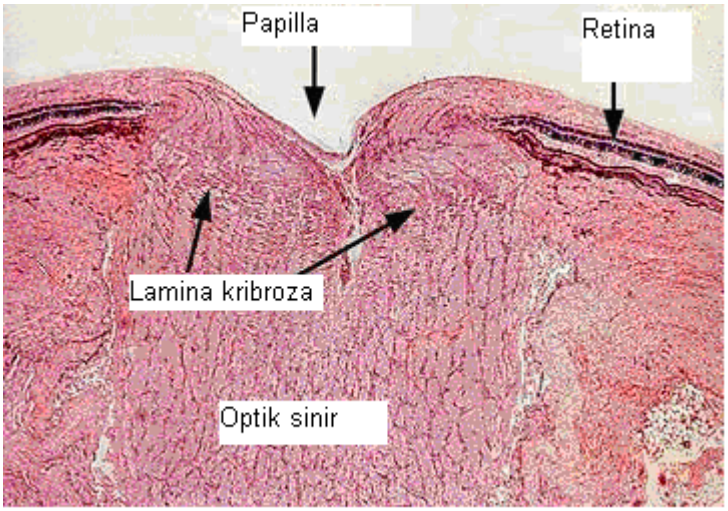
Retina sinir lifi tabakası retina gangliyon hücrelerinin aksonlarınca oluşturulur. Bu aksonlar göz içerisinde toplanarak optik diski meydana getirirler. Optik disk anatomik olarak horizantal meridyenin üzerinde, makulanın nazalinde, 1.5 mm horizontal - 1.75 mm vertikal çapa sahip hafif oval bir yapıdır. Ortasında fizyolojik çukurluk bulunur. Sklera içinde optik sinirin orbita içine geçmesini sağlayan kanallar (lamina kribroza) bulunur. Retina sinir lifleri optik diske belirli bir düzende, gliya hücrelerince ayrılmış sinir lifi demetleri şeklinde giriş yapar. Papillomaküler lifler fovea ve makuladan gelerek optik diskin temporalinden, nazaldeki periferal retinadan gelen lifler ise optik disk nazalinden dik bir şekilde optik diske girerler. Diğer retina alanlarından gelen, horizontal meridyenin altında ve üstünde kalan lifler papillomaküler alanın üzerinden bir kemer oluşturup optik diske üst ve alt kutuptan daha oblik girerler (arkuat lifler). Arkuat lifler retina sinir lifi tabakasının en kalın kısmıdır ve horizontal meridyeni çaprazlayarak karşı yarıya geçiş yapmazlar (Şekil 2).



Şekil 2: Retina anatomisi ve sinir liflerinin dağılımı - optik diske girişi

Retina sinir lifleri önce koroid tabakası hizasındaki lamina koroidalisten giriş yaparak göz küresini terk ederler. Sklera düzeyinde optik sinire temel desteği lamina kribroza sağlamaktadır. Lamina kribroza; arkada sklera düzeyinden optik sinirin gözü terk etmesi sırasında içinden geçtiği, elastin, kollajen ve proteoglikan matriksle

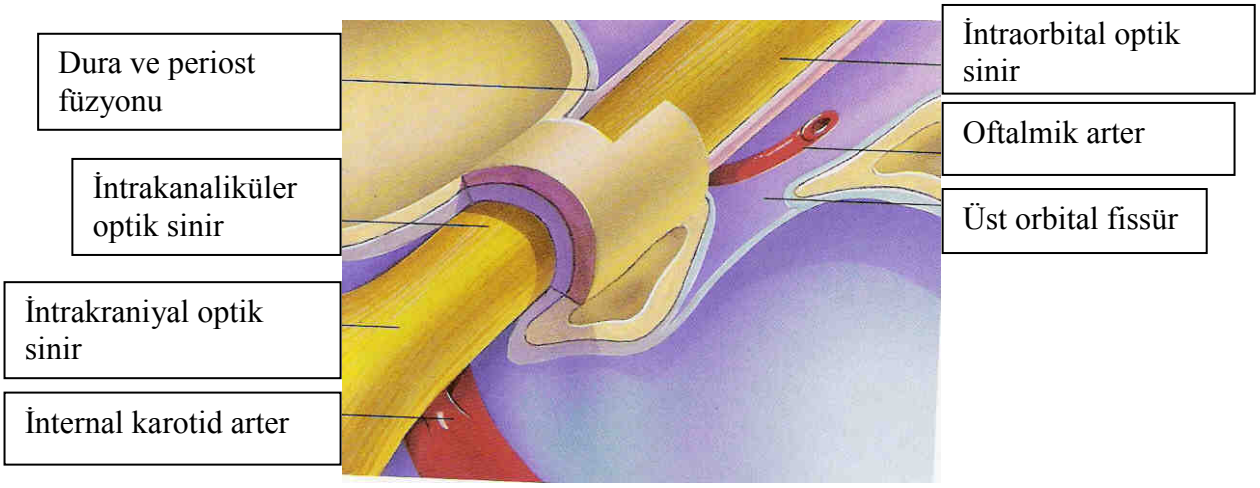
çevrili bağ dokusu tabakasından oluşmuş olup 6 -10 adet tabakadan oluşur. Her tabaka delikler(porlar) içerir ve bu delikler bir tünel oluşturacak şekilde dizilip optik sinirin orbitaya geçişini sağlar. Üstte ve altta bulunan porlar, nazal ve temporaldeki porlara göre daha geniştir ve yapı olarak daha incedir. Nazal ve temporaldeki delikler daha küçük ancak daha sağlam ve kalındır. Bu anatomik yerleşim göz içi basıncı arttığında üst ve alttaki porların genişleyerek buradan geçen sinir liflerinde erken dönemde hasar oluşturmaktadır. Optik sinir göz içinde 1 mm uzunlukta ve 1.5 mm kalınlıktadır. Burada optik sinir henüz miyelin kılıfla çevrelenmemiştir (Şekil 3).



Şekil 3: Optik sinirin lamina kribroza ve koroidalisten gözü terk edişi

2.1.2. İntrakanaliküler seyir

Optik sinir optik kanaldan oftalmik arter, karotid sempatik pleksusun bir kısmıyla beraber geçer. Optik kanal orbitadan ön kraniyal fossaya 45 ° lik bir eğimle posterior ve mediale doğru açılan bir kanaldır. İki optik kanalın orbital açıklıkları arası mesafe 28 mm iken, kraniyal açıklıkları arası mesafe 14.7 mm dir. Medialde sfenoid sinüs ve arka etmoidal hava hücreleri kanalı sınırlamaktadır. İntrakanaliküler seyri sırasında optik sinir 6- 10 mm uzunluğa sahiptir. Duramater optik foramende periost ile kaynaşır ve optik siniri optik kanalın duvarına tespit eder(Şekil 4).



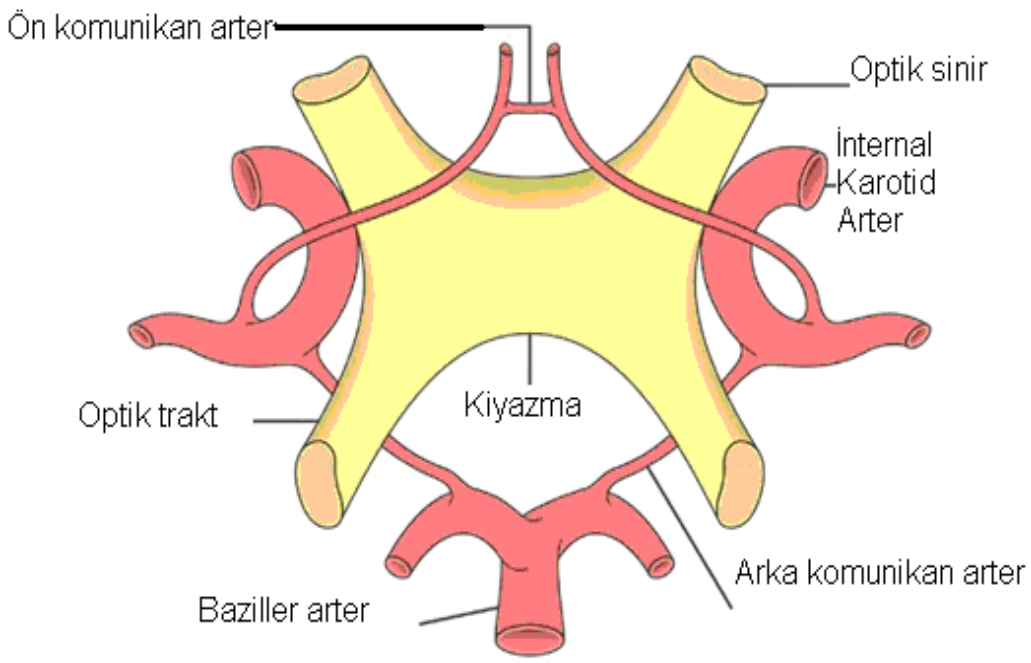
Şekil 4: Optik sinirin optik kanal içinde periost ile yakın ilişkisi

2.1.3 İntraorbital seyir

Lamina kribrozanın hemen arkasında optik sinirin intraorbital kısmı başlamaktadır. Bu geçişte optik sinir aksonları miyelin kılıfla sarılıp 3 -3.5 mm kalınlığa ulaşır. Gözün arkasından optik kanala kadar olan mesafe 14 mm dir oysa optik sinirin intraorbital kısmı 25 mm uzunluktadır. Seyri sırasında sinir S şeklinde kıvrılma yapar. Bu kıvrılma göz hareketleri sırasında optik sinirin gerilmesini önler. Optik siniri bu düzeyde beynin uzantısı şeklinde içten dışa doğru piamater, araknoidmater ve duramater çevreler. Duramater önde sklera ile devam eder. Orbita apeksinde duramater sfenoid kemiğin periostu ve Zinn halkasıyla kaynaşır. Araknoid mater daha hücreseldir, daha az vaskülerdir. Piamater ile duramater birbirlerine araknoid trabeküller ile bağlıdır. En içte yer alan piamater zengin bir damarsal ağa sahiptir ve optik siniri en içten sarar. Optik sinir boyunca yer alan fibroz septalardan piamaterden gelen damarlar giriş yaparak siniri besler. Orbita apeksinde optik sinir 4 rektus kasının fibröz kılıflarının dairesel şeklinde birleşmesinden oluşan Zinn halkasıyla çevrilidir.

2.1.4 İntrakraniyal seyir

Optik kanaldan geçen optik sinir orta hatta yaklaşarak diğer gözden gelen optik sinirle birleşip optik kiyazmayı oluşturur. Kraniyum içinde seyri 10 mm kadardır. İnsanların % 79 unda kiyazma sellanın 2/3 arkasında yerleşirken, %17 sinde orta kısımda kiyazmatik sulkusa yerleşmiş ya da sellanın 1/3 önünde bulunarak daha kısa intrakraniyel seyir gösterir. % 4 ünde ise kiyazma dorsum sellanın da gerisinde bulunur ve daha uzun intrakraniyal seyir gösterir. İntrakraniyal seyri sırasında optik sinirin üzerinde beynin frontal lobu bulunur. Frontal lob ile optik sinir arasında ön serebral ve ön komunikan arterler yer alır. Lateral kısmında internal karotid arterler bulunur(Şekil 5).



Şekil 5: İntrakraniyal seyri sırasında optik sinire eşlik eden yapılar

2.2. OPTİK SİNİRİN BESLENMESİ

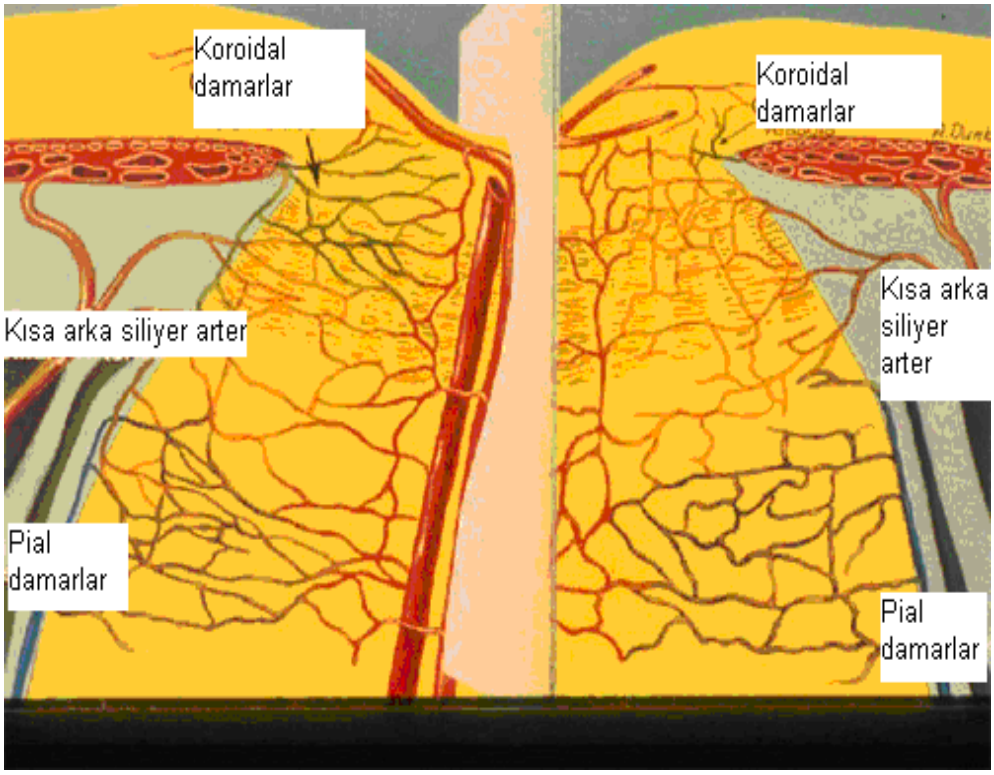
2.2.1. Optik sinir başının beslenmesi

Arteriyal dolaşım

Optik sinir başının anatomik yapıları kendi içerisinde farklı yerlerden beslenmektedir.

Yüzey sinir lifi tabakası: Esas olarak santral retinal arterin arteriyol dallarından beslenir. Bu damarlar prelaminar bölgeki damarlarla anastomoz yapar. Optik sinirin yüzeyel kapiller yatağı peripapiller kapillerden dallar alabilir, lamina koroidalisteki kapiller ile serbest bağlantı kurabilir. Temporal bölgenin beslenmesini derin laminer bölgede arka siliyer arterlerden köken alan bir veya daha fazla arter sağlar.

***Prelaminar ve laminar bölgeler*:** Bu bölge kısa arka siliyer arterlerden beslenmektedir. Burada sklera düzeyinde perinöral dairesel anastomozu yapan Zinn-Haller sisteminden gelen dallar optik siniri delerek prelaminar ve laminar alanı, ayrıca peripapiller alandaki koroidin de beslenmesine yardımcı olur. Zinn - Haller halkası her gözde tam olarak teşekkül etmemiş olabilir. Bu gözlerde kısa arka siliyer arterlerden gelen direkt dallarla optik sinirin ön kısmı beslenmektedir. Peripapiller alandaki koroid optik sinir ön kısmının beslenmesine az bir katkı sağlamaktadır (Şekil 6).



Şekil 6: Peripapiller alanın beslenmesi

Kapiller dolaşım

Optik sinir başının kapiller yapısı koriyokapillerden çok retina kapillerlerine benzemektedir. Kapiller dolaşım santral retinal arter ya da kısa arka siliyer arter kaynaklıdır. Kapillerler otoregulatuvar mekanizmalar ile optik sinir başının kan akımının ayarlanmasında önemli bir yer tutar. Optik sinir başı perfüzyonunda otoregulatuvar mekanizmaların bozulması sinir başına devamlı kan akımında azalma yapmakta, kapiller sayısında azalma olmaktadır.

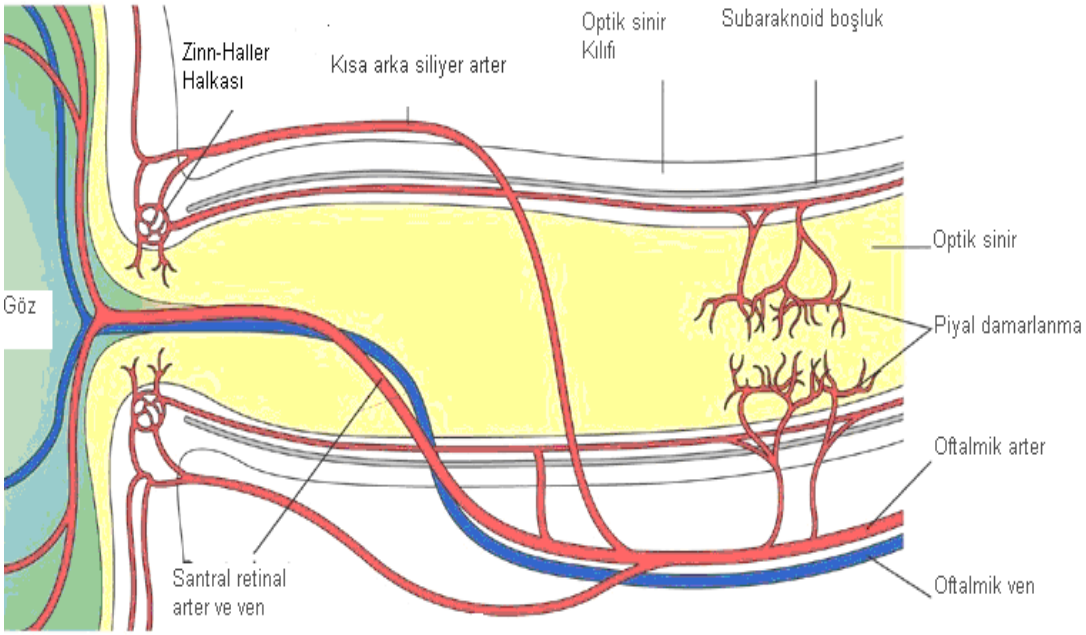
Venöz dolaşım

Optik sinir başının tama yakın kısmı santral retinal vene drene olurken az bir kısmı koroidal sisteme drene olmaktadır. Bu bağlantılar bazen genişleyerek retinosiliyer

şant damarlarını yapabilir. Bu damarlar retinayı koroidal dolaşıma drene eder, ya da siliyooptik venler şeklinde genişleyerek koroidin santral retinal vene drene olmasını sağlarlar.

2.2.2. İntraorbital kısım beslenmesi

Optik sinir etrafındaki arteriyoler anastomozlar retrolaminar kısmın beslenmesini sağlar. Miyelinli olan bu kısmın beslenmesine septalar içinde ilerleyen kapiller de katkı sağlar. Bu kapiller sistem kısmen santral retina arterinden kısmen de piyal pleksustan köken alır. Piyal pleksus kısa arka siliyer arterin rekürren dalları ve oftalmik arter dallarından oluşur. Kalan kısım oftalmik arter kaynaklı piyal pleksustan beslenir. Bu bölgede orta meningeal, yüzeyel temporal ve transverse fasiyal arter düzeyinde eksternal karotid arter sistemiyle de bağlantı kurulmaktadır (Şekil 7).



Şekil 7: İntraoküler ve intraorbital optik sinirin beslenmesi

2.2.3. İntrakanaliküler kısımın beslenmesi

Esas olarak internal karotid arter kaynaklı piyal pleksustan beslenmektedir. Kapiller ağ fibröz septalar içinde bu bölümde de uzanır.

2.2.4. İntrakraniyal kısımın beslenmesi

İnternal karotis arter, ön serebral arter kaynaklı piyal kapiller ağdan beslenir.

2.2.5. Astrosit ve gliya desteği

Astrositler optik sinir başında sinir lifleriyle kan damarları arasında devamlı bir tabaka oluşturur. Astrositler birbirine ara bağlantılar ile bağlıdır. Bunlar yapıca sıkı bağlantılara benzeseler de dış membran yaprakları arasında ufak delikler bulundurması ile sıkı bağlantılardan ayrılırlar. İnce ve kalın gövdeli olmak üzere iki tip astrosit tanımlanmıştır. İnce gövdeli astrositler sinir lifi tabakasındaki aksonlara eşlik ederken kalın gövdeli astrositler prelaminar bölgeden aksonları laminar bölgeye doğru yönlendirir.

Astrogliyal destek optik sinir başının korunması sağlar. Optik sinir başını vitreustan ayıran Elschnig'in iç sınırlayıcı membranı retinanın iç sınırlayıcı membranıyla devam etmektedir. İç sınırlayıcı membranın santral kısmı Kuhnt'un santral meniskusu adını alır. Kuhnt'un ara dokusunda en önemli yapısal element Müller hücreleridir.

Astrositler optik sinir başı ekstraselüler matriksinin yeniden düzenlenmesinde ve retina gangliyon hücreleri aksonlarını etkileyebilecek büyüme faktörleri ve diğer hücresel mediyatörlerin sentezini yapmaktadır.

2.3. NONARTERİTİK ÖN İSKEMİK OPTİK NÖROPATİ (NAİON)

NAİON sıklıkla 55 yaş üzerinde optik sinirde iskemi sonucu gelişen ani ve ağrısız görme kaybıyla seyreden bir hastalıktır. Yıllık 100.000 de 2-10 sıklıkta görülmektedir.

2.3.1. NAİON Genel Özellikleri

NAİON tipik olarak 50 yaşından sonra görülmekle beraber çoğu seride ortalama yaş 60- 70 olarak bildirilmiştir. Ancak daha yaşlı ve genç hastalarda hatta çocuklarda bile geliştiği gösterilmiştir. Hastalık sıklıkla tek gözü tutar ve diğer göz 5 yılda %15 oranında tutulabilir. İlk olarak ağrısız görme kaybı olarak tanımlanmış olsa da hastaların %10 unda göz çevresinde ya da baş ağrısı ile birlikte görme kaybı olabilmektedir. Bu durumda özellikle genç hastalarda optik nörit ile tanısı karışabilmektedir

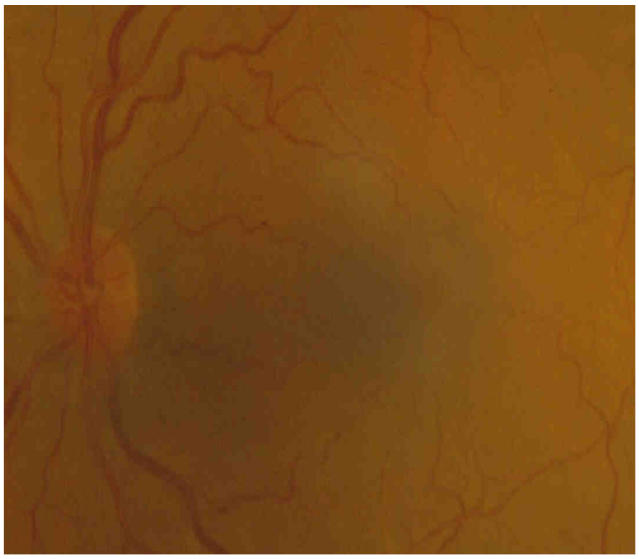
2.3.2. Etyopatogenez ve risk faktörleri

Hastalığın ortaya çıkmasında birçok durum risk faktörü olarak değerlendirilmiştir:

- Küçük ya da cupless disk
- Hipertansiyon
- Diyabetes Mellitus
- Hiperkolesterolemi
- Diğer damarsal risk faktörleri:
  - Küçük damar hastalığıyla ilişkili durumlar
  - Koagülopatiler:
    - Faktör 5 Leiden mutasyonu
    - Protein C ve S yetmezliği
    - AntiTrombin III yetmezliği
    - Lupus antikoagulanı
- Şiddetli hipotansiyon oluşturabilecek ani kan kayıpları
- Katarakt cerrahisi sonrası
- Optik disk druzeni
- Üremi

- Amiadoron kullanımı

Tüm bu faktörler arasında küçük cup/disk oranı ya da çukurluk olmaması NAİON gelişimiyle ilgili en önemli risk faktörü olarak görülmüştür(Resim 1). Hastalığın gelişimiyle ilgili diğer önemli risk faktörleri; hipovolemi ve sistemik hipotansiyonla ilişkili durumlar, arteriyolerskleroz – hiperkoagulasyon, vazospazm ve otoregulasyon bozukluğudur.



Resim 1: Küçük cup/disk oranına sahip bir hastamıza ait renkli fundus görüntüsü

Hipovolemi yada sistemik hipotansiyon :

Spinal ve bypass cerrahisi iskemik optik nöropati gelişiminde önemli risk faktörleridir. Bu tip durumlarda NAİON gelişmesinde ciddi volüm değişikliğine bağlı hemodilusyon, hipovolemi, sistemik hipotansiyon, anemi ve altta yatan diğer kardiyovasküler sebepler yer alır. Operasyonu takiben gelişen NAİON de cerrahi işlemden saatler ya da günler sonrasında görme kaybı olmaktadır. Görme kaybının geç fark edilmesinde hastanın sedasyon altında kalması etkendir. Hastalarda erken dönemde rehabilitasyon ile beraber görme fonksiyonları değerlendirilerek iskemik optik nöropatiye bağlı kalıcı görme kaybı önlenebilir(1).

Arteriyoleskleroz ve hiperkoagulasyon:

Bu grupta olan risk faktörleri;

a. Vaskülopatiler:

- Diyabet
- Hiperlipidemi
- Hipertansiyon
- Hiperhomosisteinemi

b. Protrombik risk faktörleri:

- Lupus antikoagulanı
- Antikardiyolipin antikorları
- Protrombotik polimorfizm
- Protein C-S-AT III eksikliği sayılabilir.

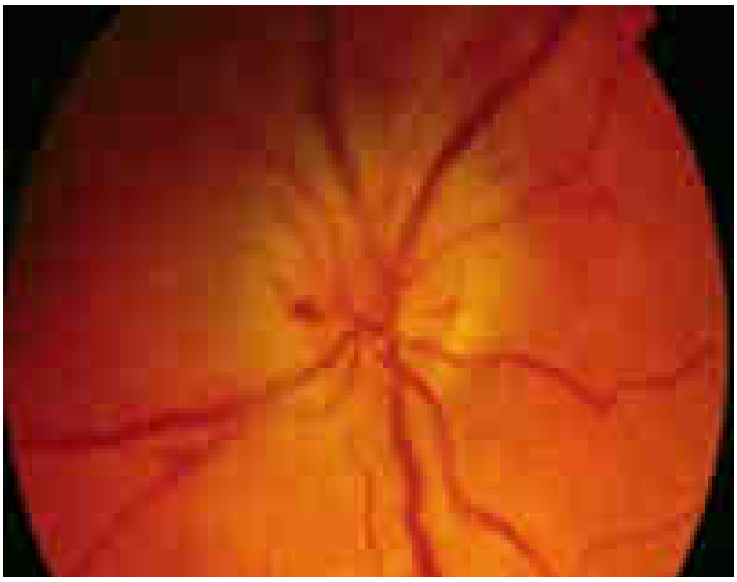
Vazospazm ve Otoregülasyon Bozukluğu :

Optik sinir başında kan akımını düzenleyen parametreler arasında perfüzyon basıncı, göz içi basıncı, doku oksijen ve CO2 düzeylerine bağlı metabolik etkiler sayılabilir. Metabolik etkilere yanıt olarak vazoaktif bileşenlerin salınması, damarların otonomik uyarılması, vasküler düz kasların mekanik deformasyonu kan akımına etki edebilir. Normalde gece yatarken oluşan fizyolojik hipotansiyon belirli hasta grubunda uzun dönemde optik sinir kan akımında azalma yapabilmekte ve iskemi oluşturabilmektedir. Bu durum özellikle gece fazla tansiyon düşüşü yaşayan hastalarda ya da sistemik hipertansiyona bağlı optik sinir kan akım düzenleme mekanizmaları bozuk olan hastalarda izlenebilir(2).

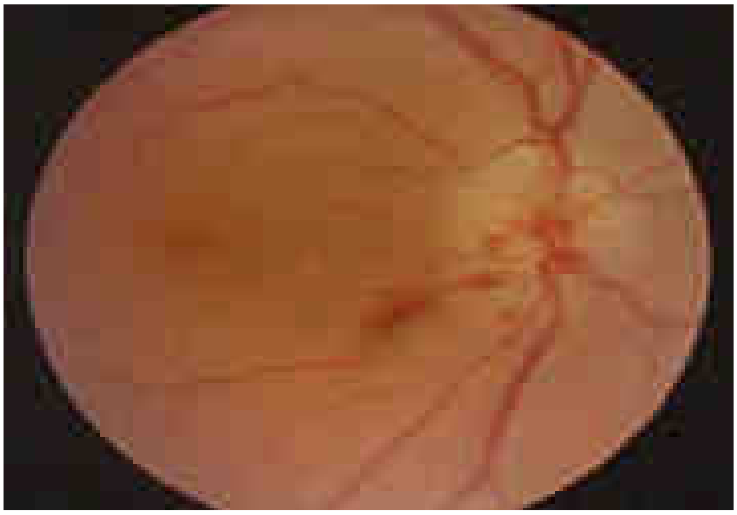
2.3.3. Klinik ve Tedavi

Hastaların temel şikayeti özellikle sabahleyin uyandıktan sonra fark ettikleri ani, ağrısız görme azalmasıdır. Görmede azalma orta ya da şiddetli olabilmektedir. Işık hissi ya da absolü görme daha çok arteritik iskemik optik nöropatilerde izlenmektedir. Muayenede afferent pupil defekti sıklıkla gözlenir. Fundus

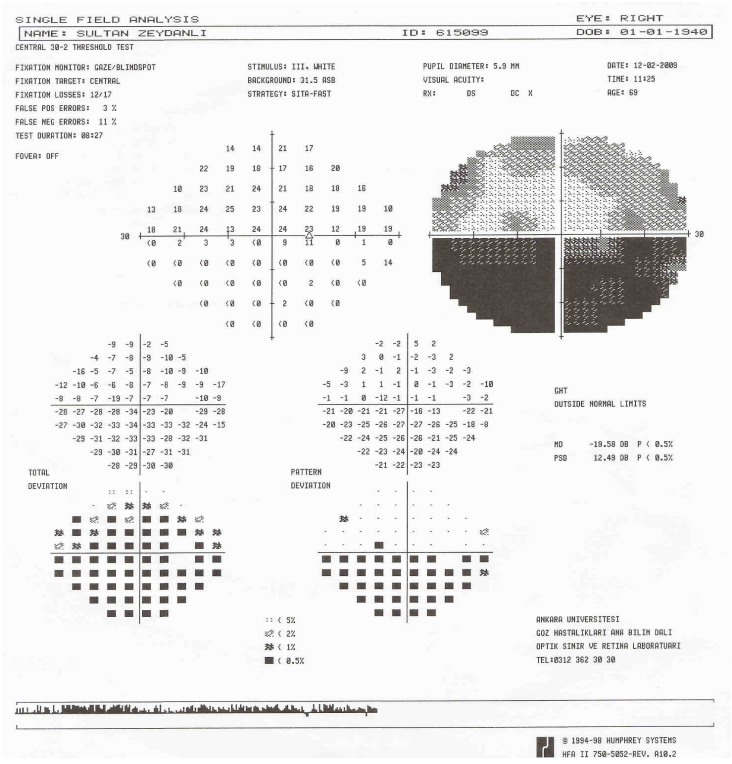
muayenesinde optik sinir başında genellikle soluk, segmental bir ödem izlenir. Bu segmental disk ödemi anatomik olarak Zinn-Haller halkasının optik sinir başını besleyen kısmının üst ve alt yarılarının beslenme bozukluğuna bağlıdır. Bu disk ödemine mum alevi şeklinde veya kıymık tarzında kanamalar ve arterlerde daralma da eşlik edebilir(Resim 2- 3). Hastalarda sıklıkla altitudinal görme alanı defekti izlense de diğer görme alanı defektleri de oluşabilir(Şekil 8). Disk ödemi 6- 8 hafta sonra geriler ve geride damarlarda incelme, peripapiller alanda düzensiz hiperpigmentasyon ve atrofi alanlarıyla optik atrofi bırakır(Resim 4). Görme sıklıkla optik atrofi geliştiği düzeyde kalır. Diğer göz muayene edildiğinde küçük ya da cupless disk gibi risk altında disk görüntüsü izlenebilir. Hastalığın etkili bir tedavisi yoktur ancak tanı anında arteritik iskemik optik nöropatiden ayrımı prognoz ve hastalığın morbiditesi açısından önemlidir. Etyolojiye yönelik risk faktörleri araştırılmalı ve tedavi edilmelidir. Erken dönemde aşırı görme azalması olan hastalarda 1 gr/günlük intravenöz steroid tedavisi ve antikoagülan tedavi verilmelidir. Diğer gözü risk altında olan hastalar periyodik olarak doktor gözetiminde muayene edilmelidir.



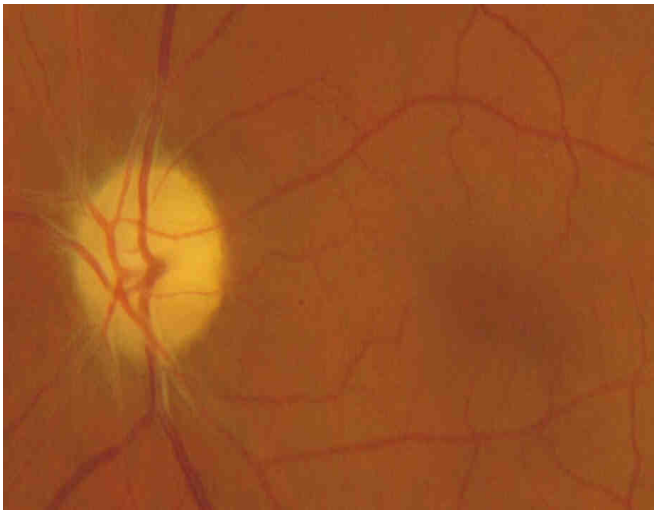
Resim 2: NAİON li bir hastamızda disk ödemi, kıymık kanamalar



Resim 3: Nonarteritik iskemik optik nöropatili bir hastamızda soluk disk ödemi, kıymık kanamalar



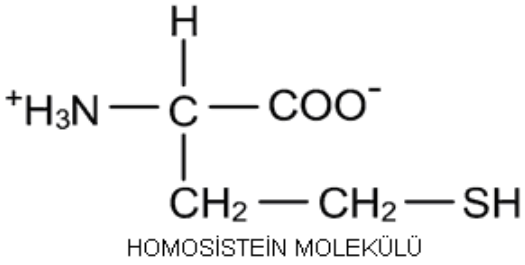
Şekil 8: NAİON si olan bir hastamızda altitudinal görme alanı defekti



Resim 4: NAİON li bir hastamızda daha sonra gelişen optik atrofi ve peripapiller damarlarda incelme

2.4. HOMOSİSTEİN

Plazma homosistein yüksekliği; arteryal hastalıklar, retinal arter ve ven tıkanmaları gibi durumlarda bir risk faktörüdür(Şekil 9). Genç yaşta arter ve ven tıkanması geçiren hastalarda homosistein düzeyleri yüksek bulunmuş, erken yaşta hızlı gelişen bu arteriyolersklerozda plazma homosistein yüksekliği sebep olarak gösterilmiştir. Plazma homosistein konsantrasyonu genel populasyonda kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür(3)**.** Demans gelişimiyle homosistein arasında da ilişki bulunmuştur. Yapılan hayvan çalışmalarından elde edilen bilgilere göre homosistein damar endoteli üzerinde oksidatif stres ile hasar oluşturmakta ve tromboza olan yatkınlığı artırmaktadır(4). Homosisteinin bu anlamda tıkayıcı damar hastalıklarında özellikle erken yaşta gelişen şiddetli vasküler tıkayıcı hastalıklarda biyomarker olarak kullanımı tartışmalıdır. Ancak plazma homosistein düzeyiyle kardiyovasküler risk arasında dereceli bir ilişki mevcuttur. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen bilgilere göre plazma homosisteininde 3 mmol/L lik bir azalma iskemik kalp hastalıklarında %15 inme de %24 azalma yapmaktadır(5).



Şekil 9: Homosistein molekülü

2.4.1. Homosistein ve vitamin etkileşmesi

Homosistein metabolimasında vitaminlerin özellikle B12, B6 ve folik asitin büyük bir önemi vardır. Bu vitaminler gerek ara basamaklarda kofaktör görevi yapmakta gerekse homosistein metabolizmasını etkileyen enzimleri sentezleyen genler üzerinde fonksiyonel polimorfizim sağlamaktadır. Bu enzimler metilen terahidrofolat redüktaz, sistationin beta sentetaz ve metionin sentetazdır. Homosistein yüksekliğine bağlı ileride oluşabilecek vasküler hastalıklara karşı folik asit tedavisinin etkinliği tartışmalıdır. Koroner arter hastalığının önlenmesinde folik asit desteği başarısız olmakla beraber inme ve kognitif fonksiyon kaybının önlenmesinde başarılı sonuçlar doğurmuştur.

Folik asit, B6 ve B12 vitamini takviyesiyle plazma homosistein düzeyinde düşme sağlanabilmektedir. Homosistinürisi olan hastalarda genç yaşta gözlenen aterosklerotik plaklar homosistein metabolizması üzerine yapılan araştırmalarda artışa neden olmuştur. Bu hastalarda arteryal ve venöz tromboz benzer yaş grubunda sağlıklı kişilere göre daha fazla görülmektedir(4). Bu nedenle homosisteinin plazmadaki yüksekliği kardiyovasküler hastalıklar açısından bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir.

Folik asit suda çözünen B vitamini kompleksi grubundadır. Vücutta aminoasit, nükleik asit metabolizmasında tek karbon taşıyıcısı olarak görev yapmaktadır. Folik asit ısıya duyarlı bir vitamindir. Karaciğer, böbrek, yeşil sebzeler, bezelye, fındık ve meyvelerde bolca bulunur. Günlük 0.2 mg alımı çoğu Avrupa ülkelerinde önerilmektedir. Günlük 0.8 mg şeklinde diyette alınması plazma homosistein konsantrasyonunu %25 azaltmaktadır. Daha yüksek dozlarda homosisteini daha fazla azaltıcı etki izlenmemektedir. Erken yaşta retinovasküler hastalık geçirenlerde plazma homosistein düzeyi bakılması önerilmekte, yüksek olan olguların sekonder gelişebilecek retina arter ve ven tıkanmalarına karşı folik asit desteğine alınmaları önerilmektedir(6).

2.4.2. Hiperhomosisteinemi nedenleri:

a) Genetik faktörler :

- Metilen Tetra Hidro Folat Redüktaz polimorfizmi
- Sistationin Beta Sentetaz Polimorfizmi
- Metiyonin Sentetaz Polimorfizmi

b) Diyetsel nedenler

- Folik asit yetersizliği
- B6 vitamini yetersizliği
- B12 vitamini yetersizliği
- Metiyonin fazla alınması
- Alkolizm

c) Kronik Hastalıklar:

- Böbrek yetmezliği

- Diyabetes Mellitus
- Hipotiroidizm
- Psöriyazis
- Kanser
- Organ transplantasyonu

d) Diğer epidemiyolojik faktörler

- Erkek cinsiyet
- İlerleyen yaş
- Menopoz sonrası dönem
- Sigara

Plazma homosistein düzeyi çeşitli metodlarla ölçülebilmektedir. En sağlıklı sonuç tokken venöz kandan ve plazmanın erken ayrıştırılıp çalışılmasıyla elde edilir. Homosistein sıklıkla dolaşımda sülfüd formunda albuminle kompleks oluşturacak şekilde bulunur. Dithiothreitrol ile bu bağlar koparılır, proteinler çökertilerek yüksek basınçlı likid kromatografi tekniğiyle plazma düzeyi ölçülmüş olur.

Günlük 0.4 mg B12 vitamini alınması plazma homosistein düzeyini %7 azaltmaktadır. Yaşlı hastalarda folik asit düzeyi normal olduğunda plazma homosistein yüksekliğinin en önemli sebebi B12 vitamin yetmezliğidir. Folik asit desteğinin yan etkileri arasında B12 vitamin yetmezliğini maskelemesi, nörolojik komplikasyonları tetikleme, bazı ilaçların örneğin fenitoin ve folik asit antagonistleri gibi kan düzeylerini etkilemesi, kanser oluşumunu tetikleme, ikiz doğum sıklığında artma sayılabilir.

2.4.3. Hiperhomosisteinemi ve göz hastalıkları arasındaki ilişkiler

2.4.3.1. Arter ve ven tıkanmaları

Retina vasküler tıkayıcı hastalığı olan 614 hastanın dahil olduğu 10 çalışmadan elde edilen metanaliz bilgilerine göre santral retina ven tıkanması, retinal ven dal tıkanması, retinal arter tıkanması geçiren grupların plazma homosistein düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (7). Bazı çalışmalarda da özellikle arter tıkanması grubunda ven tıkaması grubuna göre plazma homosistein düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (8). Genç hastalarda retina ven tıkanması sistemik hastalıklarla daha az ilişkilidir. Bu grupta yaşlı hastalara göre hastalığın etyolojisinde plazma homosistein yüksekliği daha ilişkilidir. Retinovasküler hastalıklarda plazma homosistein yüksekliğinin düşürülmesi ve hastalığa etkisi tartışmalıdır.

2.4.3.2. Diyabetik Retinopati

Plazma homosistein düzeyiyle diyabetik retinopati arasındaki ilişki kesinlik kazanmamıştır. Diyabette plazma homosistein yüksekliği böbrek hastalığına mı bağlı olduğu yoksa bağımsız bir risk faktörü mü olduğu tartışmalıdır (9- 10).

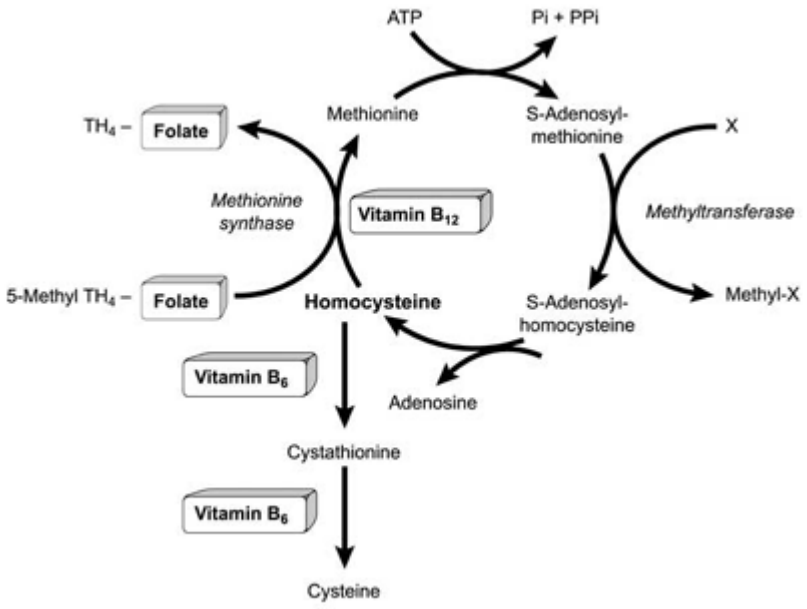
2.4.3.3. Glokom, Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu, Katarakt

Psödoeksfoliyatif glokomlu hastalarda plazma homosistein düzeyinde yükseklik olduğu gösterilmiştir (11). Ancak bu durum primer açık açılı glokomlu hastalarda belirgin değildir. Yapılan çalışmalarda yaşa bağlı makula dejanerasyonu olan hastalarda plazma homosisten düzeyinde artış olduğu bulunmuştur (12). Yaş tip yaşa bağlı makula dejanerasyonu olan hastalarda plazma homosistein ve folat düzeyi kuru tip değişiklik gösterenlerle farklılık göstermezken yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonlu grupta B12 düzeyleri daha düşük bulunmuştur (13). Düzenli

beslenmenin yaşa bağlı nükleer opasitelere karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmişken folik asit ile direkt bir bağlantı kurulamamıştır.

2.4.4. Homosistein biyokimyası

Homosistein metiyonin'in sisteine dönüşümünde yer (metiyonin transsülfürasyonu) alan bir aminoasittir. Metiyonin sülfür içeren esansiyel bir aminoasittir ve demetilasyonu sonucunda homosistein oluşur. Normal şartlarda hücre içi ve plazma homosistein düzeyleri düşüktür. Bu düşüklüğü sağlayan metiyonin trans-sülfürasyonunun devamıyla diğer bileşiklere sülfür sağlamanın devam edilmesi veya idrardan atılması, remetilasyon işlemine uğrayarak tekrardan metiyonin sentezidir. Transsülfürasyon basamağı kofaktör olarak B6 vitaminine, remetilasyonda ise B12 ve folik asite ihtiyaç duymaktadır. Plazma homosistein yüksekliği genetik olarak enzim defekti ya da beslenmeden kaynaklanan kofaktör eksikliklerine ikincil gelişebilmektedir. Kofaktörlerden folik asit düzeyiyle plazma homosistein düzeyi arasında sıklıkla ters orantı olmaktadır.



Şekil 10: Homosistein metabolizmasında vitaminlerin rolü

Yapılan çalışmalarda homosistein metabolizmasının transsülfürasyon ya da remetilasyon yolaklarına ilerlemesinde besinsel kofaktörlerin etkisi olduğu gösterilmiştir (Şekil 10). Eğer diyette bazal düzeyde metiyonin varsa remetilasyon yolağına transsülfürasyona göre 1.5- 2.0 kat daha fazla ilerleme olmaktadır. Diyet metiyonini yarı yarıya azaltılırsa her homosistein molekülünün yarılanması 2 kat uzamaktadır. Eğer diyette metiyonin aşırı alınırsa homosistein döngüsü bazal düzeylerin altına inmektedir. Dolayısıyla bu dönüşümü diyetteki metiyonin düzeyi ayarlamaktadır. Bu koordinasyon temelde iki sistem üzerinden yürütülmektedir:

1. S-Adenozil metiyoninin (SAM) metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) üzerine olan allosterik inhibitör etkisi ve sistationin beta sentetaz üzerine aktivatör etkisi: Efektör konumunda SAM, N-5 Metilentetrahidrofolat sentezini baskılar, metilasyonu önler, reaksiyon transsülfürasyon basamağına doğru kayar. Sonuçta sistationin sentezi artar. Dolayısıyla hücre içi SAM konsantrasyonu homosistein moleküllerinin akibeti ve yıkımı üzerine önemli bir etki yapmaktadır.
2. Hücreiçi SAM konsantrasyonunun ayarlanmasında remetilasyon ve transsülfürasyon kontrolü: Karaciğerde SAM iki enzim tarafından yıkılmaktadır. Birincisi tetramer yapıda yüksek molekül ağırlıklı formdur ve metiyonine yüksek afinite gösterir. Bu durum normal fizyolojik koşullarda aktif olan yoldur. İkinci enzim dimer halinde ve daha düşük molekül ağırlıklı formdur. Metiyonine daha düşük bağlanma gösterir. Bu durum özellikle diyette aşırı metiyonin alınması sırasında aktif hale geçer.

2.4.5. Hiperhomosisteineminin biyokimyasal patogenezi

Toplumda %5 oranında hafif-orta derecede plazma homosistein yüksekliği bildirilmiştir(14). 55 yaşının altında inme ve miyokard enfarktüsü geçirmiş diyabeti olmayan hastalarda plazma homosistein yüksekliği %20-30 olarak bildirilmiştir(15). Retina ven tıkanıklığı geçiren genç hastalarda plazma homosistein düzeylerinde artış olduğu da çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Normalde plazmada küçük bir miktarda homosistein bulunmaktadır. Bunun sebebi hücre içi toksik olan bu bileşiğin

transsülfürasyon yoluyla hücre dışına atılmasıdır. Böbrek fonksiyon bozukluğunda, metabolizmasının bozuk olduğu hallerde plazma homosistein kan düzeyi artar. Plazma düzeyi ve dolayısıyla idrarda atılımının artması hücresel toksisitenin önüne geçmek için bir korunma mekanizmasıdır. Ancak bu durum özellikle endotel üzerinde toksik etki yapmakta, arteriolerskleroz gelişimini uyarmakta, tromboza yatkınlık oluşturmaktadır.

Gerek genetik olarak geçen enzim eksiklikleri gerekse enzim kofaktörlerinin yeterli derecede diyette alınmamasına bağlı enzim disfonksiyonu çeşitli metabolik basamaklarda etki etmektedir. Homosisteinin hücresel konsantrasyonunun ayarlanmasında önemli olan biyokimyasal basamaklar arasında;

- N-5-Metiltetrahidrofolatın yetersiz sentezi (MTHF)

Bu basamakta metiyonin sentezi olmaktadır. Folat eksikliği ya da metilen tetrahidrofolat redüktaz(MTHFR) defektine bağlı yetersizliği metiyonin sentezini baskılar. Sonuçta transsülfürasyon yolu aktif olur. Bu yolak aşırı homosisteini çeşitli nedenlerden dolayı metabolize etmekte zorlanır. Homosisteinin metabolize edilmesindeki zorluktaki birinci neden metiyonin sentezinde azalmanın hücre içi SAM konsantrasyonunda azalma yapmasıdır. İkinci neden N-5-MTHFR, glisin N-metil transferaz (GNMT) ın aktif olmasını sağlar, SAM konsantrasyonunu azaltır, glisin metabolizması üzerinden homosistein sentezinde yeniden artış olur. Sonuçta gerek hücre içinde gerekse kanda homosisteinde artış olur.

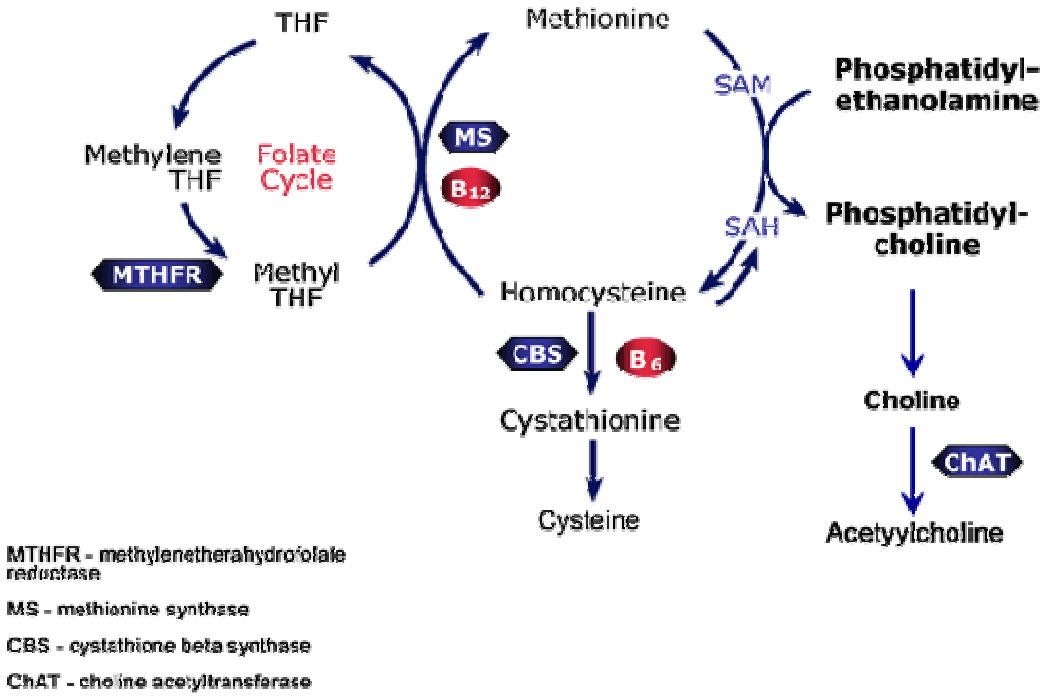
- Homosistein Remetilasyon Defekti:

Bu durum diyette B12 eksikliği ya da herhangi bir düzeyde metil-kobalamin sentezleyen enzimlerdeki defektlerde görülür. N-5–tetrahidrofolat (THFR) eksikliğinden daha farklı bir durum ortaya çıkar. Bu enzim eksiklikleri hücre içi N-5 -MTHF artışına neden olur. B12 eksikliği ya da enzim defektine bağlı hücre içi SAM

konsantrasyonu azalsa bile N-5-MTHF, SAM ın yıkılmasını glisin metilasyonu üzerinden azaltır. Sonuçta SAM dan daha az homosistein sentezi yapılmış olur ve az bir sistationin beta sentetaz aktivitesi sağlanır. Sonuçta N-5-THFR yetmezliğinden daha hafif bir klinik durum oluşur.

- Homosisteinin defektif transsülfürasyonu

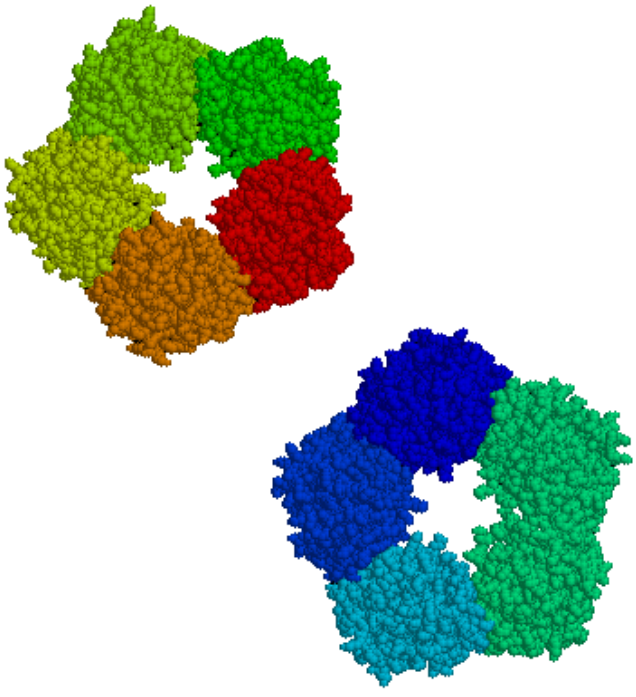
Transsülfürasyon yolunun hiçbir ürünü remetilasyon yolunu direkt olarak etkilememektedir. Ancak remetilasyon yolu transsülfürasyondan etkilenebilmektedir. Homozigot kalıtımlı sistationin beta sentetaz yetmezliğinde homosistein direkt remetilasyona uğrar. Bu iki yolağı da etkiler ve ciddi plazma homosistein yükselmesi olur. Eğer transsülfürasyon B6 vitamini yetersizliği ya da heterozigot sistationin beta sentetaz yetmezliğinde olduğu gibi hafif etkilenirse homosistein yükünün az olduğu durumlarda tam çalışan remetilasyon ve kısmi çalışan transsülfürasyon yolarıyla hiperhomosisteinemi tolere edilebilir. Eğer diyette metiyonin yükü artarsa hücre içi SAM da artış olur ve kan homosistein düzeyi artar (Şekil 11).



Şekil 11: Homosisteinin ara metabolizması

2.5. C- REAKTİF PROTEİN

C-Reaktif protein (CRP); akut faz reaktanlarından, pentraksin ailesinden bir proteindir (Şekil 16). İlk defa Tillet ve Francis tarafından 1930 yılında akut inflamasyonu olan hastalarda pnömokokkun C polisakkaritiyle reaksiyon veren bir madde olarak bulunmuştur. O dönemde kanser dahil çeşitli hastalıklardan sonra kanda bulunabileceği söylenmiştir. CRP geni 1. kromozomun kısa kolunda yer alır (1q21-23). Protein anüler pentamerik disk yapısında olduğu için proteinlerdeki bu dizilişe pentraksinler denilmektedir. CRP akut faz reaktanı olarak vücutta inflamasyona yanıt olarak yükselen karaciğer kaynaklı bir proteindir. Plazma yükselmesi ağırlıkla makrofaj kaynaklı IL-6 senteziyle alakalıdır. İnflamasyona ikincil 6 saatte yükselmeye başlar ve 48 saatte pik yapar. CRP fosfokoline bağlanarak hasarlı hücrelerin tanınması ve fagositozunda kolaylık sağlamaktadır.



Şekil 12: CRP molekülü ve Pentraksin halkası

Modern tıpta birçok durumda marker olarak kullanılmıştır. Kardiyolojide plazma düzeyinin 2.4 mg/L üzerinde artışının 1 mg/L altında olanlara göre koroner arter hastalığı riskinde 2 kat artış yaptığı gösterilmiştir (16). Pradhan, Dehghan ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada CRP yüksekliği olanlarda diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler sistem hastalıklarının daha sık gözlendiği gösterilmiştir (17). Diğer çalışmalarda da CRP yüksekliğinin kompleman yoluyla iskemik nekrozu arttırdığı ve CRP inhibisyonuyla miyokardiyal ve serebral enfarktlarda azalma yapılabileceği bildirilmiştir (18).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

0cak 2006 – Ocak 2009 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim dalında oftalmolojik muayene sonucu Nonarteritik Ön İskemik Optik Nöropati (NAİON) tanısı almış 25 hastanın toplam 27 gözü çalışmaya dahil edildi (Hasta grubu). Çalışmaya dahil edilme kriterleri; yakın zamanda ağrısız ve ani görme kaybı olma ve görme kaybının muayene ile tespit edilmesi; klinik ve görme alanı ile NAİON tanısı alma olarak kabul edildi. NAİON si olan hastalara rutin olarak tam oftalmolojik muayene yapıldı. Görme alanı, fundus fotoğrafı, tam kan, biyokimya, homosistein, CRP, B12 ve Folik asit düzeylerine bakıldı. İki kontrol grubu oluşturuldu. Birinci kontrol grubuna hastalığın benzer risk faktörlerini taşıyan ancak NAİON si olmayan 26 hastanın 52 gözü çalışmaya dahil edildi(Risk faktörlü grubu). İkinci kontrol grubuna benzer yaş grubunda olan ancak sistemik risk faktörlerini içermeyen 19 hastanın 38 gözü çalışmaya dahil edildi(Sağlıklı olgu grubu).Hastalığın gelişiminde risk faktörü olarak; küçük cup/diske sahip olma, diyabetes mellitus(DM), hipertansiyon(HT), sigara kullanımı, kolesterol ve trigliserit yüksekliği(HL) araştırıldı. Homosistein ara metabolizmasında etkileşimi olduğundan plazma B12 ve folik asit düzeyleri de değerlendirildi. Açlık kan şekeri 106 mg/dL den yüksek olanlarda kan şekeri yüksek kabul edildi. Total kolesterol 200 mg/dL den, LDL kolesterol 160 mg/dL den yüksek, Trigliserit 150 mg/dL den yüksek olanlar hiperkolesterolemi olarak değerlendirildi. Homosistein düzeyi 5-14 umol/L referans aralığı alındı, bu aralığın üzerinde olanlar hiperhomosisteinemi olarak kabul edildi. CRP yüksek sensitif olarak bakıldı ve 0-3 mg/L referans aralığında 3 mg/L nin üzerinde kan CRP düzeyi yüksek olarak değerlendirildi. Plazma B12 düzeyi 191-663 pg/ML referans aralığında değerlendirilip 191 pg/mL den düşük olanlarda plazma B12 düzeyi düşük olarak değerlendirildi. Plazma folik asit düzeyi 3.8-16.0 ng/ML referans aralığında bakılıp 3.8 ng/ML den düşük olanlar plazma folik asit düzeyi düşük olarak kabul edildi. Kan basıncı 140/90 mmHg üzerinde olanlar hipertansif olarak kabul edildi. Daha önce santral retinal arter ve ven kök tıkanıklığı geçiren, glokomu olan, böbrek yetmezliği olan, arteritik iskemik optik nöropati

geçiren, tümöre bağlı optik sinir kompresyonu olanlar, demansı olan hastalar ve son zamanlarda enfeksiyon geçiren hastalar çalışma dışı bırakıldı.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ölçümlü değişkenler için ortalama ± standart sapma veya ortanca (çeyreklikler arası genişlik) şeklinde, nominal değişkenler ise gözlem sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı ikiden fazla olduğunda Tek Yönlü Varyans Analizi ile bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise bağımsız grup sayısı ikiden fazla olduğunda Kruskal Wallis testi ile bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile değerlendirildi.Tek Yönlü Varyans Analizi veya Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun önemli bulunduğu durumlarda farkın kaynağını tespit etmek amacıyla; post hoc Tukey veya parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Tam Sonuçlu Olasılık testi ile incelendi. Sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişkinin önemliği Spearman'ın "rho" katsayısı ve önemlilik düzeyi saptanarak değerlendirildi. $P<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışma kapsamında NAİON li hasta grubunda 17 erkek (%68) 8 kadın (%32) toplam 25 hasta, risk faktörü içeren ancak NAİON geçirmemiş hasta grubunda 10 erkek (%38.47) 16 kadın (% 61.53) toplam 26 hasta, sağlıklı olgu grubunda 6 erkek (%31.5) 13 kadın(%68.5) toplam 19 hasta bulunmaktaydı(Tablo 1). NAİON li hasta grubunda yaş ortalaması 60.4±12.3 iken risk faktörü içeren ancak NAİON geçirmemiş hasta grubunda 62.1±9.3, sağlıklı olgu grubunda 56.5±6.7 idi (Tablo 2). Gruplar arasında yaş ortalamaları istatistiksel olarak benzerdi (p=0.209). Gruplar yaşları yönünden ≤60 yaş ve >60 yaş olarak ikiye ayrıldığında gruplar arasında yaş dağılımı da benzer bulundu (p=0.402). Ayrıca, gruplar arasında kadın ve erkeklerin de dağılımı homojen idi (p=0.135).

Tablo 1: Gruplara göre hasta sayısının dağılımı

GRUP	ERKEK	KADIN	TOPLAM
NAİON grubu	17	8	25
Risk faktörü içeren ancak NAİON si olmayan hastalar	10	16	26
Sağlıklı olgular	6	13	19

Tablo 2: Demografik Veriler

Değişkenler	**NAION li hasta grubu (n=25)**	**Risk faktörlü hasta grubu (n=26)**	**Sağlıklı olgular (n=19)**	**p**
Yaş	60.4±12.3	62.1±9.3	56.5±6.7	0.209
Yaş Grupları				0.402
≤60 Yaş	15 (%60.0)	13 (%50.0)	12 (%70.6)	
>60 Yaş	10 (%40.0)	13 (%50.0)	5 (%29.4)	
Cinsiyet				0.135
Erkek	15 (%60.0)	11 (%42.3)	6 (%29.4)	
Kadın	10 (%40.0)	15 (%57.7)	13(%70.6)	

NAİON li hasta grubunda hiperlipidemi 7 hastada, sigara kullanımı 15 hastada, cupless disk 9 hastada, diyabet ve hipertansiyon 2 hastada, diyabet-hipertansiyon ve hiperlipidemi 4 hastada, hipertansiyon ve hiperlipidemi 2 hastada, diyabet ve hiperlipidemi 3 hastada , risk faktörü olmayan ancak hastalık gelişmiş 3 hasta bulunmaktaydı (Tablo 3). NAİON li hasta grubunda cupless disk, sigara kullanımı, hiperlipidemi, diyabet-hipertansiyon ve hiperlipidemi birlikteliği en sık izlenen risk faktörleri olarak dikkati çekmiştir.

Tablo 3: NAİON li hasta grubunda risk faktörlerine göre hasta sayısının dağılımı

RİSK FAKTÖRÜ	HASTA SAYISI
DM	-
HT	-
HL	7
Sigara	15
Cupless disk	9
DM+HT	2
DM+HT+HL	4
HT+HL	2
DM+HL	3
Risk Faktörü olmayan	3

Tablo 4: NAİON li hasta grubunda risk faktörlerinin yaşa ve cinsiyete göre dağılımı

	40-50		51-60		61-70		71 ve sonrası		
	ERKEK	KADIN	ERKEK	KADIN	ERKEK	KADIN	ERKEK	KADIN	TOPLAM
DM	-	-	-	-	-	-	-	-	0
HT	-	-	-	-	-	-	-	-	0
HL	2	1	2	-	-	1	-	1	7
Sigara	3	2	2	3	2	-	2	1	15
Cupless Disk	2	1	1	3	1	-	-	1	9
DM+HT	-	-	-	-	1	-	1	-	2
DM+HT+HL	2	-	-	1	1	-	1	-	5
HT+HL	-	-	1	-	1	-	-	-	2
DM+HL	-	-	-	1	1	-	-	1	3
Risk faktörü olmayan	1	1	1	-	-	-	-	-	3

NAİON li hasta grubunda yaşa ve cinsiyete göre dağılımda 40-50 yaş arası hasta grubunda 10 erkek, 4 kadın toplam 14 hasta; 51-60 yaş grubunda 7 erkek 8 kadın toplam 15 hasta;61-70 yaş arası hasta grubunda 7 erkek 1 kadın toplam 8 hasta; 71 yaş ve sonrası hasta grubunda 4 erkek 4 kadın toplam 8 hasta bulunmaktaydı(Tablo 4). 40-50 yaş arası hasta grubunda homosistein düzeyi normal olarak bulunmuştur. 51-60 yaş arası hasta grubundaki 6 hastada plazma homosistein düzeyi normal iken, 2 hastada (1 erkek, 1 kadın) 14 umol/L den yüksek plazma homosistein düzeyi bulunmuştur. 61-70 yaş arası hasta grubunda normal plazma homosistein düzeyi bulunmuştur. 71 yaş ve sonrası hasta grubundaki 5 hastanın 3 ünde normal plazma homosistein düzeyi ölçülmüş, 2 hasta 14 umol/L den yüksek plazma homosistein düzeyi bulunmuştur (Tablo 5).

Tablo 5: NAİON li hasta grubunda Homosistein düzeyinin yaşa ve cinsiyete göre dağılımı

	DÜŞÜK (<5 umol/L)		NORMAL (5-14 umol/L)		YÜKSEK (>14umol/L)	
	ERKEK	KADIN	ERKEK	KADIN	ERKEK	KADIN
40-50	-	-	4	3	-	-
51-60	-	-	3	3	1	1
61-70	-	-	5	-	-	-
71 ve sonrası	-	-	3	-	1	1

Hiperlipidemili 7 hastanın 5 inde normal homosistein düzeyi, 2 hastada yüksek homosistein düzeyi bulunmuştur. Sigara içen NAİON li hastaların 13 ünde plazma homosistein düzeyi normal iken 2 hastada yüksektir. Cupless diskli olguların hepsinde plazma homosistein düzeyi normal olarak bulunmuştur. Ancak hiperlipidemi ve sigara içen 2 hastada; diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyonun eşlik ettiği 4 hastada plazma homosistein düzeyi yüksek olarak bulunmuştur (Tablo 6).

Tablo 6: NAİON li hasta grubunda risk faktörlerine göre Homosistein düzeyinin dağılımı

RİSK FAKTÖRLERİ	NORMAL (5-14umol/L)	YÜKSEK (>14umol/L)
HL	5	2
Sigara	13	2
Cupless Disk	9	-
DM+HT	1	1
DM+HT+HL	3	1
HT+HL	1	1
DM+HL	2	1
Risk faktörü olmayan	3	-

NAİON li hasta grubunda CRP düzeyi 40-50 yaş arası hasta grubundaki 5 hastada normal 2 hastada yüksek ölçülmüştür. 51-60 yaş arası hasta grubundaki 7 hastada normal, 1 hastada yüksek ölçülmüştür. 61-70 yaş arası hasta grubunda plazma CRP düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Bu durum 71 yaş ve sonrası hasta grubunda da devam etmiştir. Yapılan istatistiksel incelemede plazma CRP düzeyinde yaş ile birlikte lineer korelasyonda artış olduğu görülmüş, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7: NAİON li hasta grubunda CRP düzeyinin yaşa ve cinsiyete göre dağılımı

	NORMAL (0-3 mg/L)		YÜKSEK (>3 mg/L)		
YAŞ GRUBU	ERKEK	KADIN	ERKEK	KADIN	TOPLAM
40-50	2	3	2	-	7
51-60	3	4	1	-	8
61-70	2	-	3	-	5
71 ve sonrası	2	-	2	1	5

NAİON li hasta grubunda CRP düzeyi en fazla sigara içen grupta yüksek bulunmuştur. Cupless disk ve hiperlipidemi grubunda da yüksek plazma CRP düzeyleri olmuştur(Tablo 8).

Tablo 8: NAİON li hasta grubunda risk faktörlerine göre CRP düzeyinin dağılımı

RİSK FAKTÖRLERİ	NORMAL (0-3 mg/L)	YÜKSEK (>3 mg/L)	TOPLAM
HL	6	1	7
Sigara	7	8	15
Cupless Disk	7	2	9
DM+HT	2	-	2
DM+HT+HL	2	3	5
HT+HL	1	1	2
DM+HL	1	2	3
Risk faktörü olmayan	2	1	3

NAİON li hasta grubunda plazma B12 düzeyi sıklıkla normal bulunmuştur. Ancak hiperlipidemisi olan 1 hastada, sigara içen 1 hastada, cupless diski olan 1 hastada, diyabet ve hiperlipideminin birlikte olduğu 1 hastada plazma B12 düzeyi düşük bulunmuştur. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmemiştir($p>0.05$)(Tablo 9).

Tablo 9: NAİON li hasta grubunda risk faktörlerine göre B12 düzeyinin dağılım

RİSK FAKTÖRLERİ	DÜŞÜK <191 pg/ML)	NORMAL (191-663pg/mL)	YÜKSEK (>663 pg/ML)
HL	1	6	-
Sigara	1	13	1
Cupless Disk	1	7	1
DM+HT	-	2	-
DM+HT+HL	-	2	2
HT+HL	-	2	-
DM+HL	1	2	-
Risk faktörü olmayan	-	4	-

Folik asit düzeyi NAİON li hasta grubunda sigara içen bir hastada düşük iken, diğer risk faktörleri içeren hastalarda plazma düzeyi normal bulunmuştur(Tablo 10).

Tablo 10: NAİON li hasta grubunda risk faktörlerine göre Folik asit düzeyinin dağılımı

RİSK FAKTÖRLERİ	DÜŞÜK (<3.8 ng/ML)	NORMAL (3.8-16.0ng/ML)	YÜKSEK (>16 ng/ML)
HL	-	7	-
Sigara	1	14	-
Cupless Disk	-	9	-
DM+HT	-	2	-
DM+HT+HL	-	3	-
HT+HL	-	2	-
DM+HL	-	4	-
Risk fakt olmayan	-	7	-

NAİON li hasta grubunda homosistein düzeyi; hiperlipidemili hasta grubunda ortalama 9.602 umol/L, sigara içen hasta grubunda 10.78 umol/L, cupless diskli hastalarda 8.51 umol/L, diyabet ve hipertansiyonlu hastalarda 12.35 umol/L, diyabet-hipertansiyon ve hiperlipideminin birlikte olduğu hastalarda 11.26 umol/L, hipertansiyon ve hiperlipideminin birlikte olduğu hastalarda 13.36 umol/L, diyabet ve hiperlipideminin birlikte olduğu hastalarda 7.59 umol/L, risk faktörü içermeyen hastalarda ise 13.0 umol/L olarak bulunmuştur. Tüm risk faktörleri için ortalama plazma homosistein düzeyleri normal aralıkta ölçülmüştür.

NAİON li hasta grubunda ortalama plazma CRP düzeyi en fazla diyabet, hipertansiyon ve hiperlipideminin birlikte olduğu hasta grubunda 10.628 mg/L olarak ölçülmüştür. Diğer risk faktörleri için ortalama düzeyleri; hiperlipidemisi olan hastalarda 1.83 mg/L, sigara içenlerde 5.41 mg/L, cupless diski olanlarda 6.80 mg/L, diyabet ve hiperlipidemisi olan hastalarda 3.39 mg/L, diyabet-hipertansiyon ve hiperlipidemisi olan hastalarda 10.628 mg/L, hipertansiyon ve

hiperlipidemisi olan hastalarda 2.655 mg/L, diyabet ve hiperlipidemisi olan hastalarda 2.57 mg/L, risk faktörü içermeyen hastalarda 2.67 mg/L olarak bulunmuştur.

NAİON li hasta grubunda, risk faktörleri arasındaki ortalama plazma B12 düzeyleri; hiperlipidemili hasta grubunda 333.85 pg/ML, sigara içen hasta grubunda 431.37 pg/ML, cupless diskli hasta grubunda 427.58 pg/ML, diyabet ve hiperlipidemisi olan hasta grubunda 719.5 pg/ML, diyabet-hipertansiyon ve hiperlipidemisi olan hasta grubunda 526.28 pg/ML, hipertansiyon ve hiperlipidemisi olan hasta grubunda 551.5 pg/mL, risk faktörü içermeyen hasta grubunda 378.65 pg/ML, diyabet ve hiperlipideminin eşlik ettiği hastalarda 294.3 pg/mL, risk faktörü içermeyen hastalarda 378.65 pg/ML dir. Tüm risk faktörleri içinde plazma B12 düzeyleri ortalamaları normal olarak ölçülmüştür(Tablo 11).

NAİON li hasta grubunda risk faktörleri arasındaki ortalama folik asit düzeyleri normal olarak bulunmuştur. En yüksek folik asit düzeyi hipertansiyon ve hiperlipideminin birlikte olduğu hastalarda ortalama 14.54 ng/ML düzeyinde ölçülmüştür (Tablo 11).

Tablo 11: NAİON li hasta grubunda Homosistein, CRP, B12, Folik asit düzeyinin risk faktorlerine ve hasta sayısına göre ortalama sonuçlarının dağılımı

	Hasta Sayısı	Homosistein	CRP	B12	FOLAT
HL	7	6.2-14.3(9.602)	0.3-3.02(1.83)	171-650(333.85)	6.7-13(9.44)
Sigara	15	6.2-14.0 (10.78)	1.04-25.40 (5.41)	171-957.2(431.37)	2.09-15.8(9.48)
Cupless Disk	9	6.2-10.7(8.51)	00.79-25.40(6.80)	171-957.2(427.58)	6.80-14.18(11.23)
DM+HT	2	10.4-14.3(12.35)	0.79-6.0(3.39)	243-1195(719.5)	2.9-15.6(9.25)
DM+HT+HL	5	7.2-15.9(11.26)	1.39-25.4(10.628)	487-957.2(526.28)	7.6-9.36(9.378)
HT+HL	2	10.72-16(13.36)	2-3.31(2.655)	353-750(551.5)	13.08-16(14.54)
DM+HL	3	6.9-22(7.59)	2.14-4.79(2.57)	150-650(294.3)	6.78-14.18(7.74)
Risk faktörü içermeyen	3	12.G-13.6(13.0)	1.33-3.66(2.67)	253-500(378.65)	7.32-13.0(10.33)

Risk faktörü içeren ancak NAİON geçirmemiş hasta grubunda diyabeti olan 1 hasta (% 2.5), hipertansiyonu olan 1 hasta (%2.5), hiperlipidemisi olan 2 hasta (%5), sigara kullanımı olan 14 hasta (%35), diyabet ve hipertansiyonu olan 2 hasta (%5) , diyabet-hipertansiyon-hiperlipidemisi olan 7 hasta (%17.5), hipertansiyon ve hiperlipidemisi olan 6 hasta (%15) , diyabet ve hiperlipidemisi olan 7 hasta (%17.5) bulunmaktadır. Risk faktörü içeren ancak NAİON geçirmemiş hasta grubunda sigara, diyabet-hipertansiyon-hiperlipidemi birlikteliği, hipertansiyon ve hiperlipidemi birlikteliği, diyabet ve hiperlipidemi birlikteliği daha sık görülmüştür(Tablo 12).

Tablo 12: Risk faktörü içeren ancak NAİON geçirmemiş hasta grubunda risk faktörlerinin dağılımı

RİSK FAKTÖRÜ	TOPLAM
Diyabet	1
Hipertansiyon	1
Hiperkolesterolemi	2
Sigara	14
Cupless disk	-
DM+HT	2
DM+HT+HL	7
HT+HL	6
DM+HL	7

51-60 yaş arası hastalar risk faktörü içeren ancak NAİON geçirmemiş hasta grubunun %57.5 ini (23 hasta) oluşturmuştur (Tablo 13).

Tablo 13: Risk faktörü içeren ancak NAİON geçirmemiş hasta grubunda risk faktörlerinin yaşa ve cinsiyete göre dağılımı

	40-50		51-60		61-70		71 ve Sonrası		
	ERKEK	KADIN	ERKEK	KADIN	ERKEK	KADIN	ERKEK	KADIN	TOPLAM
DM	-	-	1	-	-	-	-	-	1
HT	-	-	-	1	-	-	-	-	1
HL	-	-	2	-	-	-	-	-	2
Sigara	-	-	5	5	2	1	1	-	14
DM+HT	-	-	1	-	-	-	-	1	2
DM+HT+HL	1	-	-	3	-	1	1	1	7
HT+HL	-	-	-	2	-	3	-	1	6
DM+HL	1	-	2	1	1	1	-	1	7

Risk faktörü içeren ancak NAİON geçirmemiş hasta grubunda plazma homosistein düzeyi sıklıkla normal bulunmuştur ancak 5 hastada plazma düzeyinde yükseklik bulunmuştur (%19.23). Bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14: Risk faktörü içeren ancak NAİON geçirmemiş hasta grubunda Homosistein düzeyinin yaş ve cinsiyete göre dağılımı

	DÜŞÜK (<5 umol/L)		NORMAL (5-14 umol/L)		YÜKSEK (>14 umol/L)		
	ERKEK	KADIN	ERKEK	KADIN	ERKEK	KADIN	TOPLAM
40-50	-	-	-	2	-	-	2
51-60	-	-	8	2	1	2	13
61-70	-	-	2	4	-	-	6
71 ve sonrası	-	-	1	2	1	1	5

Plazma homosistein düzeyi risk faktörü içeren ancak NAİON geçirmemiş hasta grubunda; 1 hastada düşük, 8 hastada yüksek, 31 hastada normal olarak bulunmuştur.

Plazma homosistein yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(p>0.05). Plazma homosistein düzeyi sigara içen grupta diğerlerine göre daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir (Tablo 15).

Tablo 15: Risk faktörü içeren ancak NAİON geçirmemiş hasta grubunda Homosistein düzeyinin risk faktörlerine göre dağılımı

RİSK FAKTÖRLERİ	DÜŞÜK (<5umol/L)	NORMAL (5-14 umol/L)	YÜKSEK (>14 umol/L)
DM	-	-	1
HT	-	-	1
HL	-	2	-
Sigara	1	10	3
DM+HT	-	2	0
DM+HT+HL	-	6	1
HT+HL	-	4	2
DM+HL	-	7	-

Plazma CRP düzeyi risk faktörü içeren ancak NAİON geçirmemiş hasta grubundaki 7 erkek 7 kadın toplam 14 hastada normal, 3 erkek 9 kadın toplam 12 hastada yüksek olarak saptanmıştır. Bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05)(Tablo 16).

Tablo 16: Risk faktörü içeren ancak NAİON geçirmemiş hasta grubunda CRP düzeyinin yaşa ve cinsiyete göre dağılımı

	NORMAL (0-3 mg/L)		YÜKSEK (>3 mg/L)		
	ERKEK	KADIN	ERKEK	KADIN	TOPLAM
40-50	-	1	-	1	2
51-60	5	4	1	3	13
61-70	2	2	-	2	6
71 ve sonrası	-	-	2	3	5

Plazma CRP düzeyi diyabeti olan 1 hastada, hipertansiyonu olan 1 hastada, hiperlipidemisi olan 1 hastada, diyabet ve hipertansiyonun birlikte olduğu 1 hastada,

diyabet-hipertansiyon ve hiperlipideminin birlikte olduğu 2 hastada, hipertansiyon ve hiperlipideminin birlikte olduğu 2 hastada yüksek olarak bulunmuştur (Tablo 17).

Tablo 17: Risk faktörü içeren ancak NAİON geçirmeyen hasta grubunda CRP düzeyinin risk faktörleri arasındaki dağılımı

RİSK FAKTÖRLERİ	NORMAL (0-3 mg/L)	YÜKSEK (>3 mg/L)
DM	-	1
HT	-	1
HL	1	1
Sigara	10	4
DM+HT	1	1
DM+HT+HL	5	2
HT+HL	4	2
DM+HL	3	4

Plazma B12 düzeyi risk faktörü içeren ancak NAİON geçirmemiş hasta grubunda 51-60 yaş arası 1 hastada, 61-70 yaş arası 1 hastada,71 ve sonrası 1 hastada düşük olarak bulunmuştur. Plazma B12 yüksekliği 3 hastada görülürken 20 hastada normal düzeyde bulunmuştur. Plazma B12 düşüklüğü gösteren hastalarda bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(Tablo 18).

Tablo 18: Risk faktörü içeren ancak NAİON geçirmemiş hasta grubunda B12 düzeyinin yaş ve cinsiyete göre dağılımı

	DÜŞÜK (<191pg/ML)		NORMAL (191-663 pg/ML)		YÜKSEK (>663 pg/ML)		
	ERKEK	KADIN	ERKEK	KADIN	ERKEK	KADIN	TOPLAM
40-50	-	-	-	-	-	-	-
51-60	-	1	6	4	1	1	13
61-70	-	1	2	5	-	-	8
71 ve sonrası	-	1	2	1	-	1	5

Risk faktörü içeren ancak NAİON geçirmemiş hasta grubunda 3 hastanın plazma B12 düzeyi düşük bulunurken 5 hastada plazma düzeyinde yükseklik dikkati çekmiştir (Tablo 19).

Tablo 19: Risk faktörü içeren ancak NAİON geçirmemiş hasta grubunda B12 düzeyinin risk faktörlerine göre dağılım

RİSK FAKTÖRLERİ	DÜŞÜK (<191 pg/Ml)	NORMAL (191-663pg/mLl)	YÜKSEK (>663 pg/Ml)
DM	-	1	-
HT	-	1	-
HL	-	2	-
Sigara	-	13	1
DM+HT	1	-	1
DM+HT+HL	1	5	1
HT+HL	1	5	-
DM+HL	-	5	2

Folik asit düzeyi risk faktörü içeren ancak NAİON geçirmemiş hasta grubunda tüm yaşlar için normal bulunmuştur (Tablo 20 -21).

Tablo 20: Risk faktörü içeren ancak NAİON geçirmemiş hasta grubunda Folik asit düzeyinin yaşa ve cinsiyete göre dağılımı

	DÜŞÜK (<3.8 ng/ML)		NORMAL (3.8-16 ng/ML)		YÜKSEK (>16 ng/ML)		
	ERKEK	KADIN	ERKEK	KADIN	ERKEK	KADIN	TOPLAM
51-60	-	-	7	6	-	-	13
61-70	-	-	2	6	-	-	8
71 ve sonrası	-	-	2	3	-	-	5

Tablo 21: Risk faktörü içeren ancak NAİON geçirmemiş hasta grubunda Folik asit düzeyinin risk faktörleri arasındaki dağılımı

RİSK FAKTÖRLERİ	DÜŞÜK (<3.8 ng/ML)	NORMAL (3.8-16.0ng/ML)	YÜKSEK (>16 ng/ML)
DM	-	1	-
HT	-	1	-
HL	-	2	-
Sigara	-	14	-
DM+HT	-	2	-
DM+HT+HL	-	7	-
HT+HL	-	6	-
DM+HL	-	7	-

Homosistein, B12 ve folik asit ortalamaları risk faktörlü hasta grubunda sıklıkla normal aralıkta bulunmuştur. CRP yükseliği en çok diyabet ve hipertansiyonun birlikte olduğu hastalarda görülmüştür(9.96 mg/L).İkinci en sık yükseklik diyabet ve hiperlipideminin birlikte olduğu hastalarda ortalama 5.26 mg/L dir(Tablo 22).

Tablo 22: Risk faktörü içeren ancak NAİON geçirmemiş hasta grubunda Homosistein, CRP, B12 ve Folik asitin ortalamalarının dağılımı

	Hasta Sayısı	Homosistein	CRP	B12	Folat
DM	1	0.00-15.2	0.0-3.26	352.4	00-6.2
HT	1	0.0-19.8	0.0-4.92	294	0.0-7.3
HL	2	2.19-10.2(6.18)	1.60-3.12(2.36)	268.4-326.6(297.5)	4.78-7.56(6.18)
Sigara	14	2.17-16.9(11.51)	0.82-16.40(3.54)	197.8-439(330.90)	4.78-13.71(8.65)
DM+HT	2	7.7-13.7(10.7)	0.82-19.10(9.96)	187.8-702.4(445.1)	5.32-13.71(9.515)
DM+HT+HL	7	7.3-16.9(11.1)	1.61-3.73(2.59)	129.3-678.6(333.01)	5.63-10.2(8.69)
HT+HL	6	7.7-16.7(12.28)	1.76-4.20(3.05)	182.3-453(353.8)	5.49-14.71(9.855)
DM+HL	7	1.80-12.50(9.48)	0.82-16.40(5.26)	197.8-1465(902.9)	4.92-12.64(8.78)

Plazma homosistein düzeyi sağlıklı olgu grubunda 17 hastada normal (% 89.4) , 2 hastada yüksek olarak bulunmuştur (Tablo 23) .

Tablo 23: Sağlıklı olgu grubunda Homosistein düzeyinin yaşa ve cinsiyete göre dağılımı

	DÜŞÜK (<5 umol/L)		NORMAL (5-14 umol/L)		YÜKSEK (>14 umol/L)		
	ERKEK	KADIN	ERKEK	KADIN	ERKEK	KADIN	TOPLAM
40-50	-	-	2	4	-	-	6
51-60	-	-	2	4	1	1	8
61-70	-	-	1	4	-	-	5

Plazma CRP düzeyi sağlıklı olgu grubunda 40-50 yaş arası hastaların hepsinde normal olarak bulunmuştur. 51-60 yaş arası 6 hastada plazma CRP düzeyi normal iken 2 hastada yüksek bulunmuştur. 61-70 yaş arası 2 hastada plazma CRP düzeyi normal iken, 3 hastada yüksek bulunmuştur. Sağlıklı olgularda plazma CRP düzeyinde yaş ile birlikte lineer korelasyonda artış olduğu dikkati çekmiş ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 24).

Tablo 24: Sağlıklı olgu grubunda CRP düzeyinin yaşa ve cinsiyete göre dağılımı

	NORMAL (0-3 mg/L)		YÜKSEK (>3 mg/L)		
	ERKEK	KADIN	ERKEK	KADIN	TOPLAM
40-50	2	2	-	2	6
51-60	3	3	-	2	8
61-70	-	2	1	2	5

Plazma B12 düzeyi sağlıklı olgu grubunda yaşa ve cinsiyete göre sıklıkla normal olarak bulunmuştur. Plazma B12 düşüklüğü sadece 3 hastada dikkati çekmiştir (Tablo 25).

Tablo 25: Sağlıklı olgu grubunda B12 düzeyinin yaşa ve cinsiyete göre dağılımı

	NORMAL (191-663 pg/ml)		DÜŞÜK (<191 pg/ML)		
	ERKEK	KADIN	ERKEK	KADIN	TOPLAM
40-50	2	4	-	-	6
51-60	3	3	-	2	8
61-70	-	4	1	-	5

Sağlıklı olgu grubunda folik asit düzeyi yaşa göre normal düzeylerdedir (Tablo 26).

Tablo 26: Sağlıklı olgu grubunda Folik Asit düzeyinin yaşa göre dağılımı

	DÜŞÜK (<3.8 ng/ML)		NORMAL (3.8-16 ng/ML)		YÜKSEK (>16 ng/ML)		TOPLAM
40-50	-	-	1	3	-	-	4
51-60	-	-	3	6	-	-	9
61-70	-	-	2	4	-	-	6

Homosistein, B12 ve Folik asit ortalamaları sağlıklı olgu grubunda normal aralıkta iken CRP düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir ($p<0.05$).

Tablo 27: Sağlıklı olgu grubunda Homosistein, CRP, B12 ve Folik asitin yaş grubuna göre ortalamalarının dağılımı

	Homosistein	CRP	B12	Folat
40-50	7.3-12.4(9.18)	1.4-4.89(6.51)	206.8-419(298.55)	7.8-12.49(9.69)
51-60	6.6-16.8(11.51)	1.8-10.9(3.61)	142.1-478.9(264.37)	5.63-11.56(8.97)
61-70	6.7-12.4(9.24)	0.97-29.50(8.71)	197.8-475.5(289.76)	6.94-15.23(9.574)

NAİON li ve risk faktörlü hasta grupları arasında; diyabet NAİON li hastaların %40 ında, risk faktörlü hasta grubunun % 17 sinde görülmüştür. Hipertansiyon NAİON li hastaların % 36 sında risk faktörlü hasta grubunun %57.7 sinde görülmüştür. Hiperlipidemi NAİON li hastaların % 68 inde risk faktörlü hasta grubunun %84.6 sında görülmüştür. Sigara NAİON li hastaların % 60 ında risk faktörlü hasta grubunun % 53.8 ini oluşturmuştur. Cupless disk NAİON li hasta grubunun %32 sinde görülmüş, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p=0.002). Risk faktörlü hasta grubuyla NAİON li hasta grubu arasında diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara kullanımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0.069, p=0.121, p=0.162 ve p=0.657)(Tablo 28) .

Tablo 28. NAİON li hasta grubuyla risk faktörü içeren ancak NAİON geçirmemiş hasta grupları arasında diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve cupless disk dağılımı

Değişkenler	**NAİON (n=25)**	**Risk faktörü içeren ancak NAİON geçirmemiş grup (n=26)**	**p**
DM	10 (%40.0)	17 (%65.4)	0.069
HT	9 (%36.0)	15 (%57.7)	0.121
HPL	17 (%68.0)	22 (%84.6)	0.162
Sigara	15 (%60.0)	14 (%53.8)	0.657
Cupless Disk	8 (%32.0)	-	0.002

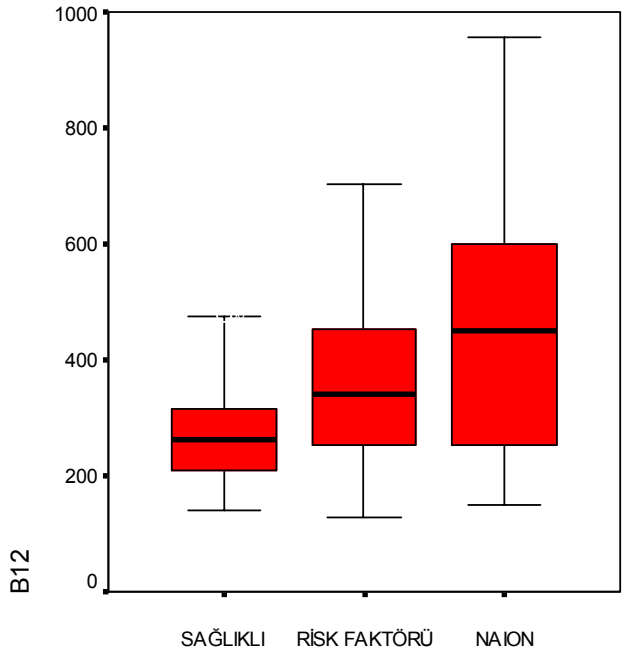
Gruplar arasında Homosistein, CRP ve Folik asit yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0.835, p=0.669 ve p=0.174). Gruplar arasında B12 yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup (p=0.018) sağlıklı olgu grubuna göre risk faktörlü hasta grubu ve NAİON li hasta grubunun plazma B12 düzeyi daha yüksek idi (p=0.042 ve p<0.001). NAİON ile ve risk faktörlü hasta grubu arasında anlamlı fark yok idi (p=0.144). B12 düzeyinde sağlıklı grupta NAİON li ve risk faktörlü hasta grubuna göre plazma düzeyindeki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.018) (Tablo 29).

Tablo 29: NAİON li hasta grubu, risk faktörü içeren ancak NAİON geçirmemiş hasta grubu ve sağlıklı olgular arasında Homosistein, CRP, B12, Folik asit düzeylerinin dağılımı

Değişkenler	NAİON	Risk faktörü içeren ancak NAİON geçirmemiş grup	Sağlıklı olgu grubu	p
Homosistein	10.7 (5.75)	10.7 (4.60)	10.1 (4.00)	0.835
CRP	2.68 (2.31)	3.03 (1.74)	2.72 (3.29)	0.669
B12	450 (347.50)[b]	339.8 (206.25)[a]	261.8 (116.65)[a,b]	0.018
Folat	10.5±3.44	8.9±2.88	9.3±2.40	0.174

a Sağlıklı grup ile Risk Faktörü grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0.042).

b Sağlıklı grup ile NAION arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001).



Şekil 17: Araştırma Gruplarına Göre B12 Düzeyleri

60 yaş ve altı grubu ile 60 yaş üstü grup arasında da homosistein, B12 ve folik asit yönünden istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır. Ancak CRP düzeylerinde 60 yaş üstü grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek değerler bulunmuştur (p= 0.029) (Tablo 30).

Tablo 30: Gruplar arasında 60 yaş altı ve üstü olanlarda Homosistein, CRP, B12 ve Folik asit düzeylerinin dağılımı

Değişkenler	**≤60 Yaş**	**>60 Yaş**	**P**
Homosistein	10.3 (4.95)	10.7 (4.47)	0.741
CRP	2.6 (1.42)	3.5 (2.98)	**0.029**
B12	304.4 (240.08)	389.7 (229.10)	0.325
Folat	9.4±2.81	9.8±3.37	0.626

Homosistein, CRP ve Folik asit değerlerinin cinsiyete göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmamıştır (p=0.716, p=0.228 ve p=0.985). Ancak B12 düzeyi erkeklerde kadınlara nazaran daha yüksek idi ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.037) (Tablo 31).

Tablo 31: Gruplar arasında cinsiyet yönünden Homosistein, CRP, B12 ve Folik asit düzeylerinin dağılımı

Değişkenler	**ERKEK**	**KADIN**	**P**
Homosistein	10.7 (4.20)	10.6 (5.10)	0.716
CRP	2.65 (2.05)	2.8 (2.54)	0.228
B12	352.4 (222.6)	282 (235.6)	**0.037**
Folat	9.6±3.06	9.6±3.05	0.985

Diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara kullanımının homosistein, CRP, B12 ve folik asit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür (Tablo 32-33-34-35).

Tablo 32: Gruplar arasında diyabeti olanlar ve olmayanlar arasında Homosistein, CRP, B12 ve Folik asit düzeylerinin dağılımı

Değişkenler	**DM (-)**	**DM (+)**	**P**
Homosistein	10.7 (4.05)	10.1 (4.90)	0.397
CRP	2.7 (1.74)	3.3 (3.56)	0.160
B12	302.4 (216.2)	413.3 (349.4)	0.064
Folat	9.9±2.99	9.0±3.07	0.225

Tablo 33: Gruplar arasında hipertansiyonu olanlar ve olmayanlar arasında Homosistein, CRP, B12 ve Folik asit düzeylerinin dağılımı

Değişkenler	**HT (-)**	**HT (+)**	**P**
Homosistein	10.6 (4.52)	10.6 (5.57)	0.630
CRP	2.7 (2.67)	3.1 (2.11)	0.281
B12	303.5 (200.45)	446.0 (354.10)	0.063
Folat	9.5±2.90	9.7±3.32	0.770

Tablo 34: Gruplar arasında hiperlipidemisi olanlar ve olmayanlar arasında Homosistein, CRP, B12 ve Folik asit düzeylerinin dağılımı

Değişkenler	**HPL (-)**	**HPL (+)**	**P**
Homosistein	10.5 (4.05)	10.7 (4.60)	0.710
CRP	2.7 (3.10)	2.9 (2.19)	0.724
B12	302.4 (224.16)	366.1 (234.40)	0.191
Folat	9.8±3.35	9.4±2.81	0.581

Tablo 35: Gruplar arasında sigara içen ve içmeyenler arasında Homosistein, CRP, B12 ve Folik asit düzeylerinin dağılımı

Değişkenler	**Sigara (-)**	**Sigara (+)**	**P**
Homosistein	10.4 (4.40)	10.7 (4.85)	0.270
CRP	2.8 (2.95)	2.7 (1.52)	0.936
B12	315.8 (238.11)	326.6 (232.20)	0.616
Folat	9.9±3.00	9.2±3.07	0.322

Cupless diskin homosistein, CRP ve B12 üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi görülmezken (p=0.371, p=0.282 ve p=0.718) cupless disk saptanan grubun folat düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek idi (p=0.038) (Tablo 36).

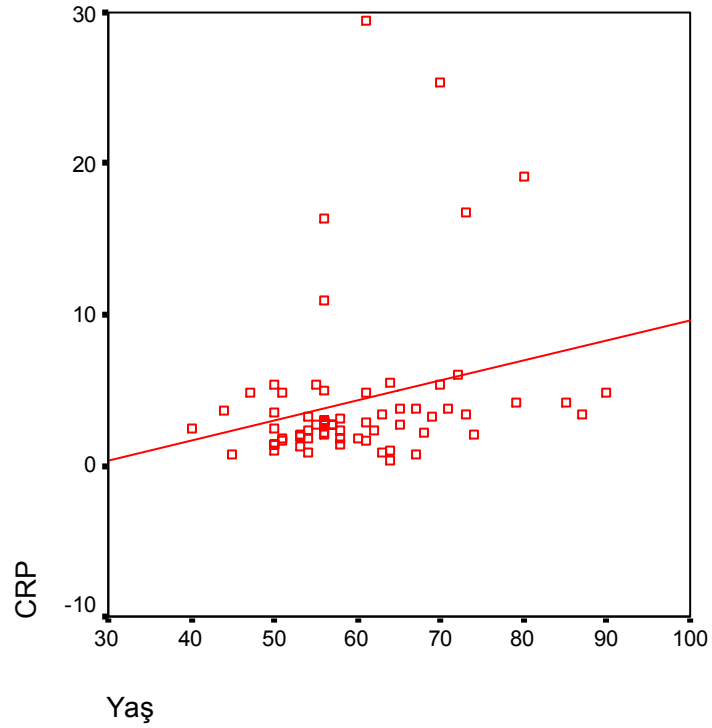
Tablo 36: Gruplar arasında cupless diski olanlar ile olmayanlar arasında Homsistein, CRP, B12 ve Folik asit düzeylerinin dağılımı

Değişkenler	**Cupless Disk (-)**	**Cupless Disk (+)**	**p**
Homosistein	10.7 (4.45)	9.5 (5.95)	0.371
CRP	3.0 (2.79)	2.4 (0.80)	0.282
B12	326.9 (242.78)	307.0 (235.88)	0.718
Folat	9.3±2.97	11.7±2.88	**0.038**

Yaş ile homosistein, B12 ve Folat arasında istatistiksel olarak anlamlı bir doğrusal korelasyon saptanmazken (p>0.05) CRP ile yaş arasında aynı yönlü anlamlı doğrusal korelasyon saptandı (rho=0.314, p=0.009) (Tablo 37, Şekil 18) .

Tablo 37: Yaş ile Homosistein, CRP, B12, Folat arasındaki korelasyon miktarı ve önemlilik düzeyleri

Değişkenler	**Rho**	**P**
Homosistein	0.080	0.516
CRP	0.314	**0.009**
B12	0.049	0.694
Folat	-0.071	0.566



Şekil 18. Yaş ile CRP Arasındaki Saçılım Grafiği

6. TARTIŞMA

Nonarteritik anterior iskemik optik nöropati tanısı almış 25 hastanın toplam 27 gözü, kontrol grubu olarak risk faktörü içeren ancak NAİON gelişmemiş 26 hastanın 52 gözüyle 19 sağlıklı olgunun 38 gözü çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmamızda risk faktörleri açısından diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara, cupless disk araştırılmış ve risk faktörleriyle homosistein, CRP, B12, folik asit arasındaki ilişkiye bakılmıştır. NAİON li hasta grubumuzda; hiperlipidemi, sigara, cupless disk, diyabet-hipertansiyon-hiperlipidemi risk faktörü olarak ilk 4 sırayı aldığı görülmüştür. Risk faktörü içeren grupta sigara, diyabet-hipertansiyon-hiperlipidemi, hipertansiyon-hiperlipidemi, diyabet-hiperlipidemi daha sık izlenmiştir.

Nonarteritik anterior iskemik optik nöropati 50 yaşın üzerinde ağrısız, tek taraflı görme kaybının en önemli sebeplerinden biridir. Hastalığın gelişiminde idiyopatik grubun haricinde tanımlanmış bir takım risk faktörleri vardır. Bunlar arasında diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperkoagulabilite, hipovolemi, optik sinir başı metabolizmasını bozan üremi ve akspolazmik akımı durduran amiodaron gibi ilaçlar yer almaktadır.

Yapılan çapraz kesitli vaka serilerinde NAİON li hastalarda vaskülopati gelişimine neden olabilecek sistemik hastalıklar araştırılmıştır. Sistemik hipertansiyon hastaların % 34-47 sinde gözlenmiştir (19-20). Ancak bu hastalar Dünya Sağlık Taramasının aynı yaş grubundan oluşan hastalarıyla karşılaştırıldığında 45-64 yaş grubunda istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda sistemik hipertansiyonun tek başına hastalık gelişimiyle ilgili bir risk faktörü olmadığı görülmüştür (21).

Hayreh yaptığı bir çalışmasında belirli yaş grubunda hastalık görülme sıklığında artış yerine tüm yaş grubunda hastalığın prevelansında artış olduğunu belirtmiştir(22). Bizim çalışmamızda hipertansiyon çoğunlukla diyabet ve hiperlipidemiyle birlikte olarak NAİON li hastalarda % 57.7 oranında görülmüştür. 40-71 yaş üzeri hipertansiyonla birliktelik gösteren NAİON li hasta grubumuzda homosistein, CRP,

B12 ve folik asit düzeyleri bakılmıştır. Hipertansiyonun vasküler biyomarkerlar üzerinde anlamlı bir etkisi görülmemiştir.

Homosistein son zamanlarda özellikle nörodejeneratif hastalıklar başta olmak üzere beslenme bozukluğuyla giden hastalıklarda tek başına vasküler bir risk faktörü olarak araştırılmaktadır. Homosistinürili hastalarda erken dönemde ateroskleroz gelişmesi ve buna bağlı serebrovasküler hasar, miyokard infarktusu gibi komplikasyonların görülmesi nedeniyle homosistein başta kardiyolojik açıdan olmak üzere birçok açıdan risk faktörü olarak araştırılmıştır. Bu araştırmaların sonucunda genel populasyonda hiperhomosisteinemi tek başına kardiyovasküler hastalık gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (23). Yapılan epidemiyolojik çalışmalardan plazma homosisteininde 3 mmol/L lik bir düşme olduğunda iskemik kalp hastalığında %15, inmede %24 azalma olduğu ortaya çıkarılmıştır (24).

Retina vasküler tıkayıcı hastalığı olan 614 hastanın dahil olduğu 10 çalışmadan elde edilen metanaliz bilgilerine göre santral retina ven tıkanması, retinal ven dal tıkanması, retinal arter tıkanması geçiren grupların plazma homosistein düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (25).

Bazı çalışmalarda da özellikle arter tıkanması grubunda ven tıkaması grubuna göre plazma homosistein düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (26)**.** Retinovasküler hastalıklarda plazma homosistein yüksekliğinin düşürülmesi ve hastalığa etkisi tartışmalıdır.

Göz hastalıklarında homosistein; özellikle Psödoeksfolyatif glokomu olan, retina arter ve ven damar tıkanıklığı geçiren, Yaşa bağlı makula dejenarasyonu olan hastalarda plazma düzeyleri çalışılmıştır.

Çeşitli çalışmalarda Plazma homosistein düzeyiyle glokom arasında ilişki araştırılmıştır. Psödoeksfoliyatif glokomlu hastaların plazma homosistein düzeyi yüksek bulunmuştur. Ancak bu durum primer açık açılı glokomlu hastalarda belirgin değildir (11-27-28).Turaçlı ME, Oya Tekeli ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada psödoeksfoliasyon sendromu olan hastalarda plazma homosistein düzeylerinde hastalıkla ilgili anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (29).

Plazma homosistein düzeyiyle yaşa bağlı makula dejenarasyonu arasındaki ilişki net olarak ortaya konulamamıştır.Yapılan bazı çalışmalarda yaşa bağlı makula dejenarasyonu olan hastalarda plazma homosisten düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir (30). Yaş tip yaşa bağlı makula dejenarasyonu olan hastalarda plazma homosistein ve folat düzeyi kuru tip değişiklik gösterenlerle farklılık göstermezken yaş tip yaşa bağlı makula dejenarasyonlu grupta B12 düzeyleri daha düşük bulunmuştur (31). Düzenli beslenmenin yaşa bağlı nükleer opasitelere karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmişken folik asit ile direkt bir bağlantı kurulamamıştır (32). Genç hastalarda retinal vasküler oklüzyonlarda plazma homosistein yüksekliği 65 yaş üstü gruba göre daha sık etyolojik risk faktörüdür (33).

NAİON ve plazma homosistein yüksekliği arasında ilişki tam olarak gösterilememiştir. Kawasaki ve arkadaşlarınca 50 yaşın altında 17 gözün dahil olduğu bir seride hastaların sadece 2 sinde plazma homosistein yüksekliğine rastlamışlardır (34)**.** Biousse ve arkadaşlarının 14 hastalık bir serisinde hastaların hepsinin plazma homosistein düzeyleri normal olarak bulunmuştur (35). Pianka ve arkadaşlarınca 40 NAİON li hastadan oluşan bir seride hastaların % 45 inde yüksek plazma homosistein düzeyini bildirmişlerdir (36).

Retina ven oklüzyonu olan hastaların plazma B12 vitamin düzeyiyle hastalık gelişimi arasındaki ilişki şu ana kadar net bir şekilde gösterilememiştir.

Bizim çalışmamızda NAİON li hasta grubunda plazma homosistein düzeyi ortalama 10.7 umol/L olarak bulunmuştur. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir. Risk faktörlü hasta grubunda ise homosistein düzeyi ortalama 10.7 umol/L bulunmuştur. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir. Sağlıklı olgu grubunda da homosistein düzeyi ortalama 10.1 umol/L idi. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir. Gruplar arasında homosistein düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamıştır.

Yüksek duyarlı CRP standart ölçümlerde düşük ve ölçülemeyen CRP düzeylerini ölçebilmektedir. Vasküler inflamasyon ve kardiyovasküler riski belirlemede standart CRP ölçümüne göre daha hassastır. Makrofajlardan inflamatuvar süreçte salınan sitokinler ve adezyon moleküllerinin ekspresyonu CRP ile artmakta, bu durum

lökosit adezyonu, migrasyon ve tromboza, ateroskleroza yatkınlık oluşturmaktadır (37). CRP özellikle ateroskleroz gelişiminde inflamatuvar süreci artıran bir biyomarker olarak görülmektedir. Yapılan çalışmalarda CRP düzeylerinin endotelde vasküler ekspresyonu baskıladığı, endotelyal nitrik oksid seviyesini azalttığı ve aterosklerotik süreci başlatabileceği söylenmiştir. CRP; eritrosit adezyon ve agregasyon özelliğini artırdığı görülmüştür (38). Akut myokard enfarktüsü geçiren hastalarda plazma CRP düzeyleri plak alanı ve remodelling oranıyla orantılıdır. Plazma CRP düzeyi artışıyla miyokard enfarktüsü sonrası sol ventrikül hacmi düzeyi koreledir (39).

Oftalmolojide CRP nin çeşitli göz hastalıklarıyla ilişkisine bakılmıştır. Kesler A, Irge D ve arkadaşlarınca son zamanlarda yapılan bir çalışmada NAİON li hastalarda sağlıklı olgulara göre mikroinflamatuvar yanıt ile korele olarak yüksek duyarlı CRP düzeylerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (40). Bizim çalışmamızda da ortalama CRP düzeyleri NAİON li hasta grubunda sağlıklı olgu grubuna göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Üç grupta da yaşa bağlı CRP düzeyinde lineer bir artış görülmüştür. Yine çalışmamızda risk faktörleri içeren ancak nonarteritik iskemik optik nöropati geçirmemiş olgu grubunda CRP düzeyi NAİON li ve sağlıklı olgulara göre biraz daha yüksek bulundu (3.03). Bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Goldenberg-Cohen ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada akut retinal arter oklüzyonu geçiren hastalarda plazma CRP düzeyleri bakılmış ve aterosklerotik risk faktörleriyle ilişkisi incelenmiştir. Sonuçta retinal arter tıkanması olan hastalarda plazma düzeylerinin normal olduğu ancak aterosklerozu olan hastalarda plazma düzeyinin yüksek olduğu belirtilmiştir (41).

Yapılan bir çalışmada idiyopatik polipoid koroidal vaskülopatili ve yaşa bağlı makula dejenarasyonu olan hasta grubunda plazma CRP düzeyleri yüksek bulunmuş, idiyopatik polipoid koroidal vaskülopatili ve yaşa bağlı makula dejenarasyonu hastalarında inflamatuvar sürecin etkin rol oynayabileceği belirtilmiştir (42). Leibovitch I ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada normal basınçlı glokomu olan hastaların kontrol grubuna göre plazma CRP düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (43).

Hayreh yaptığı bir çalışmada diyabetin belirli yaş grubunda NAİON görülme sıklığında artış oluşturduğunu belirtmiştir. Çalışmasında diyabet %10-24 oranında görülmüştür. Çalışmada diyabetin özellikle genç NAİON li hastalarda daha sık bir risk faktörü olduğu yönünde görüş bildirilmiştir. Diyabetin Nonarteritik anterior iskemik optik nöropati için bir risk faktörü olduğu Nonarteritik anterior iskemik optik nöropatisi olan diyabetik hastalarla diyabeti olmayan ancak nonarteritik anterior iskemik optik nöropatisi olan hastaların yaş, görme düzeyi, tedaviye yanıtı, fundus görünümü ve gerekirse anjiografik özellikleri açısından karşılaştırılmıştır. İki grupta yaş açısından bir fark izlenmemiş ancak bayanlarda diyabete bağlı daha sık NAİON nin geliştiği gözlemlenmiştir. Diyabet grubunda hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, geçici iskemik atak insidansı daha az bulunmuştur. Diğer gözünde diyabeti olanlarda NAİON nin daha erken gelişebileceği belirtilmiştir. Hastalık başlangıcından itibaren ilk 2 hafta içinde görme düzeylerinde azalma her iki grupta benzer iken diyabetik grupta görmedeki azalma daha erken ve ciddi düzeyde bulunmuştur. Optik disk ödemi başlangıcından tamamen geçmesine kadar ki süre, diyabetli hastalarda diyabetli olmayanlara göre daha uzun olmuştur. NAİON si olan diyabetli hastalar genelde optik sinir başı damarlarında dilatasyon, kıymık kanamaları tüm yaş grubunda diyabeti olmayanlara göre daha sık izlenmiştir (22).

Diabetik retinopatiyle plazma homosistein düzeyi arasındaki ilişki bazı çalışmalarda gösterilmiştir ve bu hastalarda plazma homosistein düzeyi kontrol gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur (46-47). Plazma homosistein düzeyiyle diyabetik retinopati arasında kesin bir ilişki olmadığı bazı çalışmalarda belirtilmiştir(9)**.** Diyabette plazma homosistein yüksekliği böbrek hastalığına mı bağlı olduğu yoksa bağımsız bir risk faktörü mü olduğu tartışmalıdır (48) **.**

Daha önce diyabeti olan NAİON li hastalarda vasküler biyomarker olarak homosistein ve CRP nin hastalıkla ilgisi bakılmamıştır. Diyabet hastalarımızın %65.4 ünde izlenmiştir. Bizim çalışmamızda NAİON li hastalarda diyabetin homosistein, CRP,B12 ve folat seviyesi üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gözlemlenmiştir. Aynı şekilde risk faktörlü hasta grubunda da aynı sonuç elde edilmiştir. Gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Yapılan bazı çalışmalarda sigara kullanımı NAİON gelişiminde risk faktörü olarak gösterilirken bazı çalışmalarda etkisinin olmadığı belirtilmiştir (49-50)**.** 137 hastalık bir vaka serisinde genç yaşta NAİON geçirenlerde sigara kullanımının, kullanılmamasına göre hastalık gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak belirtilmesine rağmen bazı çalışmalarda da tüm yaş grubunda hastalık gelişimi üzerine etkisi olmadığı belirtilmiştir (51-52). Bizim çalışmamızda sigara içen NAİON li hastaların plazma homosistein, CRP, B12 ve folik asit düzeylerinin hastalıkla ilişkisine bakıldı ancak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı. Sigara içen grupla sigara içmeyen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir ($p>0.01$). Jacobson ve arkadaşlarınca NAİON li hastaları içeren vaka kontrol çalışmasında 51 hastada sigara kullanımı ve hiperkolesterolemi görülmüş, kontrol grubuna kıyasla sigara kullanımının hastalık gelişiminde risk faktörü olduğu bulunmuştur. Bu seride hastaların %57 sinde hipertansiyon mevcutmuş ancak diğer gruplarda tüm yaş grubu için ciddi bir prevelans oluşturmamıştır. Diyabet tüm yaş grubunda %34 hastalık oranıyla önemli bir risk oluşturmuştur. Hiperkolesterolemi ve sigara içiminde hastalık gelişiminde ciddi bir risk oluşmadığı gözlenmiştir (44)**.** Solomon ve arkadaşlarınca yapılan 61 hastanın dahil olduğu bir vaka kontrol çalışmasında diyabet hastalık gelişiminde bir risk faktörü olarak gösterilmiş, hipertansiyonu ise hastalık gelişiminde bir risk faktörü olarak gösterilmemiştir (45).

50 yaşın altında NAİON geçiren hastalarda hiperlipidemi, diyabet ve hipertansiyon'a göre daha sık gözlenen bir risk faktörüdür (22). Bizim çalışmamızda 60 yaş altı ve 60 yaş üstü gruplar üzerine hiperlipidemili hastalarda vasküler biyomarker olarak homosistein, CRP, B12 ve folik asit düzeyleri arasında hastalık gelişimi üzerine anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir.

Optik diskin anatomik yapısı NAİON gelişimde önem arz etmektedir. NAİON li hastalarda optik çukur yok ya da çok küçüktür. Bu durum çoğu araştırmacının optik siniri oluşturan sinir liflerinin bu küçük çukurdan geçerken sıkıştığını(kalabalıklaşma, crowding) ve iskemiye duyarlı yapı oluşturduğunu düşünmesine yol açmıştır. Buna yönelik net bir kanıt olmasa da indirekt yorumlar mevcuttur (53-54). Bunlar; kalabalıklığın mekanik obstrüksiyona ikincil aksoplazmik akımda azalmaya neden olması, lipohiyalinoliz ve diğer faktörlere bağlı subklinik iskemi gelişimi ve

aksoplazmik akımda durmaya sebep olması, kribriform tabakada anormal derece sıkışık yapı, akut iskemi sonrası salınan nörotrofinlerin azalan geri emilimine ikincil hasar oluşması gibi görüşlerden oluşmaktadır.

NAİON de anatomik olarak küçük cup/disk oranına sahip olma hastalık gelişiminde en önemli risk faktörü dür. Homosistein yüksekliği özellikle erken dönemde ateroskleroz gelişimi gösteren genç hastalarda vasküler bir risk faktörü olarak bilinmektedir. Anatomik olarak iskemiye duyarlılık durumu özellikle optik sinir başında inflamatuvar mekanizmaların etkisine yatkınlık oluşturabilir. Bizim çalışmamızda NAİON li küçük cup/disk oranına sahip hastalarda homosistein ve CRP nin plazma düzeylerinin kontrol gruplarıyla istatistiksel olarak hastalık gelişiminde anlamlı bir korelasyon göstermediği bulunmuştur. Cupless disk, NAİON li hasta grubunda risk faktörü içeren ancak NAİON gelişmemiş hasta grubuna göre daha sık görülmüştür ve istatistiksel olarak hastalık gelişiminde anlamlı bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir ($p<0.01$).

Yapısal olarak hipotansif hastalarda ve hipertansiyonu olanlarda optik sinir başı otoregulasyon bozukluğu olduğu için gece olan fizyolojik perfüzyon basıncındaki düşme optik sinir distalinde beslenmeyi olumsuz etkilemektedir. Gece alınan antihipertansif ajanlar optik sinir perfüzyonu daha da azaltmaktadır. Hayreh ve arkadaşlarınca yapılan 52 si NAION li, 19 u primer açık açılı glokomlu, 65 i normal basınçlı glokomu olan hastalardan oluşan bir çalışmada hastaların 24 saat ambulatuvar kan basınçları ölçülmüştür. NAİON li hasta grubunda ortalama sistolik basınçta %25.3, diastolik basınçta %31.2 düşme olduğu bulunmuştur. NAİON li hastalarda ve gece antihipertansif ilaç alımına bağlı görme sorunları yaşayanlarda perfüzyon basıncının gece daha çok düştüğü söylenmiştir. Tüm bu verilerden perfüzyon basıncındaki gece olan düşüş özellikle NAİON gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (22).

Optik sinir başı kan akımını düzenleme mekanizması bozulduğunda optik sinir iskemiye açık hale gelmektedir. Optik sinir kan akımınıda perfüzyon basıncı, göz içi basıncı ve metabolik faktörlerin dinamik bir etkileşimi vardır. Diyabet, hipertansiyon damar düz kasında hasar yapmakta, damarlara gelen otonomik impulslar ve salınan

vazoaktif maddeler kan akımına direnci belirlemektedir. Bu otoregulatuvar mekanizmalar arteriyolerskleroz, vazospazm, beta bloker gibi antihipertansif ilaçlardan etkilenmekte ve bozulabilmektedir. Hayreh yaptığı bir çalışmasında aterosklerotik plaklarda trombosit agregasyonu sırasında endojen serotonin salınımının arteriyoler vazokonstrüksiyon yaparak iskemik optik hasar oluşturduğunu belirtmiştir (55-56). Santral sinir sisteminde eksitatör nörotransmitter olan glutamik asitin bu süreçte aktif rol oynadığı düşünülmektedir.

7. SONUÇLAR

- 0cak 2006 – Ocak 2009 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim dalında oftalmolojik muayene sonucu Nonarteritik Anterior iskemik optik nöropati tanısı almış 25 hastanın toplam 27 gözü çalışmaya dahil edildi. İki kontrol grubu oluşturuldu. Birinci kontrol grubuna hastalığın benzer risk faktörlerini içeren ancak NAİON si olmayan 26 hastanın 52 gözü çalışmaya dahil edildi. İkinci kontrol grubuna benzer yaş grubunda olan ancak sistemik risk faktörlerini içermeyen 19 hastanın 38 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastalığın gelişiminde risk faktörleri açısından diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanımı, cupless disk araştırılmış ve risk faktörleriyle homosistein, CRP, B12, folik asit arasındaki ilişkiye bakılmıştır.
- NAİON li hasta grubumuzda; hiperlipidemi, sigara, cupless disk, diyabet-hipertansiyon-hiperlipideminin risk faktörü olarak ilk sıraları aldığı görülmüştür. Hipertansiyon, nonarteritik anterior iskemik optik nöropatili hasta grubunda %36, hiperlipidemi %68, sigara %60, diyabet %40 oranında izlenmiş olup risk faktörlü hasta grubunda diyabet % 65.4, hipertansiyon %57.7, hiperlipidemi %84.6, sigara %53.8 oranında görülmüştür.
- Nonarteritik ön iskemik optik nöropatisi olan ve beraberinde diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara kullanımı, kolesterol ve trigliserit yüksekliği gibi risk faktörlerinin vasküler biyomarker olarak homosistein ve CRP ile anlamlı bir korelasyonu bulunmamıştır. CRP düzeyi yaş ile lineer korelasyonda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artış gösterdiği saptanmıştır.
- Cupless disk NAİON li hasta grubunda risk faktörlü hasta grubuna göre anlamlı olarak sık izlenmiştir. Cupless disk hastalık gelişiminde litaratürlere benzer sonuçta en önemli risk faktörünü oluşturmuştur.
- Risk faktörü içeren ancak NAİON si olmayan hasta grubunda sigara kullanımı, diyabet-hipertansiyon-hiperlipidemi, hipertansiyon-hiperlipidemi, diyabet-hiperlipidemi daha sık izlenmiştir. Yine bu grupta benzer risk faktörleri ile vasküler biyomarker olarak homosistein ve CRP nin anlamlı bir korelasyonunun olmadığı görülmüştür. Ancak CRP düzeyinin NAİON li ve sağlıklı olgulara göre

biraz daha yüksek olduğu tespit edilmesine rağmen bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

- B12 düzeyi istatistiksel olarak sağlıklı grupta diğer gruplara göre düşük çıkmıştır ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

ÖZET

Nonarteritik Ön İskemik Optik Nöropatili Hastalarda Vasküler Biyomarker Olarak Homosistein ve CRP nin Hastalıkla İlgili Korelasyonunun İncelenmesi

AMAÇ: Nonarteritik ön iskemik optik nöropati (NAİON) li ve nonarteritik iskemik optik nöropati için risk faktörleri içeren fakat NAİON si olmayan hastalarda homosistein ve C reaktif protein (CRP) nin plazma düzeylerinin hastalık gelişimindeki önemlerinin araştırılması ve çeşitli risk faktörleriyle aralarında bir korelasyonun olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ocak 2006-0cak 2009 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim dalında oftalmolojik muayene sonucu Nonarteritik Ön İskemik Optik Nöropati (NAİON) tanısı almış 25 hastanın toplam 27 gözü çalışmaya dahil edildi. NAİON si olan hastalara rutin olarak tam oftalmolojik muayene yapıldı. Görme alanı, fundus fotoğrafı, tam kan, biyokimya, homosistein, CRP, B12 ve folik asit düzeylerine bakıldı. İki kontrol grubu oluşturuldu. Birinci kontrol grubunda hastalığın benzer risk faktörlerini içeren ancak NAİON si olmayan 26 hastanın 52 gözü çalışmaya dahil edildi (Risk faktörlü grubu). İkinci kontrol grubuna benzer yaş grubunda olan ancak sistemik risk faktörlerini içermeyen 19 sağlıklı olgunun 38 gözü çalışmaya dahil edildi.

BULGULAR: Nonarteritik ön iskemik optik nöropatili hasta grubunda risk faktörleri ile homosistein, B12 ve folik asit düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyonun bulunmadığı görüldü. NAİON li hasta grubunda; hiperlipidemi, sigara kullanımı, cupless disk, diyabet-hipertansiyon-hiperlipidemi en sık risk faktörü olarak görüldü. C reaktif protein düzeylerinin yaş ile beraber lineer korelasyonda arttığı saptandı. Diğer kontrol gruplarına göre nonarteritik ön iskemik optik nöropatili olgularda cupless disk daha sık izlendi. Risk faktörlü hasta grubunda sigara kullanımı, diyabet-hipertansiyon-hiperlipidemi, hipertansiyon-hiperlipidemi, diyabet-hiperlipidemi daha sık olarak görüldü. Ancak bu grupta da diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanımı ile homosistein, B12 ve folik asit düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı. Yine bu grupta da CRP düzeyi

yaş ile birlikte lineer korelasyonda artış gösterdi. Risk faktörlü hasta grubunda CRP düzeyi NAİON li hasta grubuna göre daha yüksekti ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sağlıklı olgu grubunda plazma B12 düzeyi normal sınırlarda ancak diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulundu.

SONUÇ: Çalışmamızda NAİON li ve NAİON si olmayan ancak küçük cup/disk oranı, diyabetes mellitus, hipertansiyon, sigara kullanımı, kolesterol ve trigliserit yüksekliği gibi risk faktörleri arasında homosistein ve CRP plazma düzeyleri ile bu risk faktörleri arasında anlamlı bir korelasyon tesbit edememe mize rağmen özellikle cupless disklerde hastalık gelişiminde etkili olacağı kanaatine varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Nonarteritik ön iskemik optik nöropati, homosistein, C reaktif protein, B12 ve folik asit.

SUMMARY

Investigation of the Correlation of Homocysteine and C-Reactive Protein as Vascular Biomarkers to the Disease with Patients with Nonarteritic Anterior Ischeamic Optical Neuropathy

Object: This study was aimed to investigate the significance of plasma levels of homocysteine and C-Reactive protein (CRP) on the development of Nonarteritic Anterior Ischeamic Optical Neuropathy (NAION) in patients with NAION and in patients without NAION but impliying risk factors of NAION, and to investigate the correlation between various risk factors and homocysteine and C-Reactive protein (CRP).

Material and Methods: The study was applied on 27 eyes of 25 patients diagnosed with Nonarteritic Anterior Ischeamic Optical Neuropathy (NAION) between January 2006 and January 2009. Complete ophthalmological examinations were regularly performed on patients with NAION. Visual field tests, complete blood count and biochemical analysis were performed, fundus images were taken and, levels of homocysteine, CRP andfolic asid were measured. Two control groups were employed. The first group composed of 52 eyes of 26 patients impliying similar risk factors of the disease but without NAION (Risk Factor Group) . The second group were set up with 38 eyes of 19 healthy patients at the same age group who didn't imply the systemic risk factors.

Results: No significant correlation was found between the risk factors and the levels of homocysteine, B12 and folic asid in the patient group with Nonarteritic Anterior Ischeamic Optical Neuropathy. It was observed that hyperlipidemia, smoking, cupless disc and diabetes-hypertension-hyperlipidemia were leading risk factors in the patient group with NAION. It was found that level of C reactive protein increases with age in a linear correlation. Cupless disc was observed more often in cases with Nonarteritic Anterior Ischeamic Optical Neuropathy in conparion to the other control groups. Smoking, diabetes-hypertension-hyperlipidemia, hypertension-hyperlipidemia, diabetes hyperlipidemia were observed more often in patients

without NAION but impliying risk factors of NAION. However no significant correlation was found between diabetes, hypertension, hyperlipidemia, smoking and the levels of homocysteine, B12 and folic asid in this group as well. CRP levels increased with age in a linear correlation for this group as well. CRP level of the group with risk factors was higher than that of the patient group with NAION, however it was not statistically significant. Levels of plasma B12 of the healthy group were within the regular limits, but significantly lower than that of the other two groups.

Conclusion: No significant correlation was found between the risk factors-such as small cup/disc ratio, diabetes mellitus, hypertension, smoking, high cholesterol and high triglyceride – and the plasma levels of homocysteine and CRP; however cupless discs together with these risk factors were determined to be effective in the development of the disease.

Keywords: Nonarteritic Anterior Ischeamic Optical Neuropathy, homocysteine, C reactive protein, B12 and folic asid.

7. KAYNAKLAR

1) Williams E, Hart J,Tempelhoff R.Postoperative ischeamic optic neuropathy. Anesth Analg 1995;80: 1018-1020

2) Hayreh S,Zimmerman M,Podhajsky P,et al. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischeamic disorders. Am J Ophthalmol 1994;117:603-24

3) Wald DS, Law M,Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease, evidence of causality from a meta-analysis. BMJ 2002;325: 1202-1206

4) McCully KS. Vascular pathology of homocysteinurea: implications for the pathogenesis of arteriolersclerosis

5) The Homocysteine Studies Colloboration. Homocysteine and risk of ischeamic heart disease and stroke: a meta-analysis. J Am Med Assoc 2002;288: 2015-2022

6) Fong ACO, Schatz H.Central retinal vein occluison in young adults. J Ophthalmol 1993; 37: 393-417

7) The Homocysteine Studies Colloboration. Homocysteine and risk of ischeamic heart disease and stroke: a meta-analysis. J Am Med Assoc 2002;288: 2015-2022

8) Martin SC, Rauz S,Marr JE, Martin N, Jones AF, Dodson PM. Plasma total homocysteine and retinal vascular disease.

9) Yuecel I, Yeucel G, Mueftueoglu F. Plasma homocysteine levels in noninsulin-dependent diabetes mellitus with retinopathy and neovascular glaucoma. Int Ophthalmol 2004, 25: 201-205

10) Soedamah MSS, Chtuverdi N, Teerlink T, Idzior WR, Fuller JH, Stehouwer CDA. Plasma homocysteine and microvascular complications in type-1 diabetes: a cross-sectional nested case control study. J Intern Med 2005;258: 450-459

11) Vessani RM, Ritch R, Liebmann JM, Jofe M. Plasma homocysteine is elevated in patients with exfoliation syndrome. Am J Ophthalmol 2003;136: 41-46

12) Coral K,Raman R,Rathi S,Rajesh M,Sulochana KN, Angayarkanni N et al. Plasma homocysteine anf total thiol content in patients with exudative age-related macular degeneration. Eye 2006; 20: 203-207

13) Kamburoglu G, Gumus K, Kadayıfcilar S, Eldem B. Plasma homocysteine, vitamin B12 and folate levels in age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2006; 24: 565-569

14) Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, et al. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. JAMA 1993;115; 162-7

15) Clarke R,Daly L,Robinson K,et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. N Engl J Med 1991;324; 1149-55

16) Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. J Intern Med. 2002 Oct;252(4): 283-94.

17) Pradhan AD, Ndumele CE, Dehghan A, Ridker PM. Interrelationships between inflammation, C-reactive protein, and insulin resistance. J Cardiometab Syndr. 2006. 1(3): 190-6.

18) Shin WS, Szuba A, Rockson SG. The role of chemokines in humancardiovascularr pathology: enhanced biological insights. Atherosclerosis2002;; 160: 91-102.

19) Bogen DR, Glaser JS. Ischaemic optic neuropathy. The clinical profile and history. Brain 1975;98:689-708.

20) Guyer DR, Miller NR, Auer CL, et al. The risk of cerebrovascular and cardiovascular disease in patients with anterior ischeamic optic neuropathy. Arch Ophthalmol 1985;103: 1136-42

21) Arnold A. Pathogenesis of nonarteritic anterior ischeamic optic neuropathy. J Neuroophthalmol 2003; 23: 157-163

22) Hayreh SS, Joos KM, Podhajsky PA, et al. Systemic diseases associated with nonarteritic anterior ischeamic optic neuropathy. Am J Ophthalmol 1994;118: 766-80

23) The homocysteine studies colloboration. Homocysteine and risk of ischeamic heart disease and stroke; a meta-analysis. J Am Med Assoc 2002;288: 2015-2022

24) Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke; a meta-analysis. J Am Med Assoc 2002;288: 2015-2022

25) Cahill MT, Stinett SS, Fekrat S.A meta-analysis of plasma homocysteine, serum folate, serum B12 and thermolabile MTHFR genotype as risk factors for retinal vascular occlusive disease. Am J Ophthalmol 2003;136: 1136-1150

26) Martin SC, Rauz S,Marr JE, Martin N,Jones AF, Dodson PM. Plasma total homocysteine and retinal vascular disease

27) Leibevitch I,Kurtz S,Shemesh S,Goldstein M,Sela BA, Lazar M et al. Hyperhomocysteinemia in pseudoexfoliation glaucoma. J Glaucoma 2003; 12: 36-39

28) Wang G,Medeiros F,Barshop BA. Total plasma homocysteine and primary open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol 2004,137:401-406

29) Colin, Clement PhD, Ivan Goldberg FRANZCO Methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T and homocysteine levels in Turkish patients with pseudoexfoliation. Clin Exp Ophthalmol 2006 Jul:34(5):500 -501

30) Coral K,Raman R,Rathi S,Rajesh M,Sulochana KN, Angayarkanni N et al. Plasma homocysteine anf total thiol content in patients with exudative age-related macular degeneration. Eye 2006; 20: 203-207

31) Kamburoglu G,Gumus K,Kadayıfcilar S,Eldem B.Plasma homocysteine, vitamin B12 and folate levels in age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2006; 24: 565-569

32) Jacques PF, Chylack LT, Hankinson SE, Khu PM, Rogers G, Friend J et al. Long term nutrient intake and early age-related nuclear lens opacities. *Br. J. Ophthalmol.* 2000;83; 1257-1262

33) Martin SC, Rauz S, Marr JE, Martin N,Jones AF, Dodson PM. Plasma total homocysteine and retinal vascular disease. *Br. J. Ophthalmol.* 1999;83; 1287-1290

34) Hyperhomocysteinaemia in young patients with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy Aki Kawasaki, Valerie A Purvin and Richard A Burgett *Br. J. Ophthalmol.* 1999;83; 1287-1290

35) Biousse V, Kerrison JB, Newman NJ. Is non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy related to homocysteine? Br J Ophthalmol 2000; 84: 555

36) Pianka P, AlmogY, Man O, et al. Hyperhomocysteinemia in patients with nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy, central retinal artery occlusion, an central retinal vein occlusion. Ophthalmology 2000;107:1588-92

37) Ballou CP, Lozanski G: Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. Cytokine 1992, 4: 361-368.

38) Pasceri V, Willerson JT, Yeh ETH: Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. Circulation 2000, 102: 2165-2168.

39) Luc G, Bard J, Juhan-Vague I, et al.: C-reactive protein, interleukin-6, fibrinogen as predictors of coronary heart disease. The PRIME study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003, 23: 1255-1261

40) Kesler A, Irge D, Rogowski O, Bornstein N, Berliner S, Shapira I, Shani ST, Ben Assayag E . High-sensitivity C-reactive protein measurements in patients with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy: a clue to the presence of a microinflammatory response. Acta Ophthalmol. 2009 Mar;87(2): 216-21

41) Goldenberg-Cohen N, Cohen Y, Monselise Y, Eldar I, Axer-Siegel R, Weinberger D, Kramer M.C-reactive protein levels do not correlate with retinal artery occlusion but with atherosclerosis. Eye. 2008 Jun 6

42) Kikuchi M, Nakamura M, Ishikawa K, Suzuki T, Nishihara H, Yamakoshi T, Nishio K, Taki K, Niwa T, Hamajima N, Terasaki H.Elevated C-reactive protein levels in patients with polypoidal choroidal vasculopathy and patients with neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2007 Sep;114(9): 1722-7.

43) Leibovitch I, Kurtz S, Kesler A, Feithliher N, Shemesh G, Sela BA C-reactive protein levels in normal tension glaucoma. J Glaucoma. 2005 Oct;14(5): 384-6)

44) Jacopson DM, Vierkant RA, Belongia. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. A case control study of potential risk factors. Arch Ophthalmol 1997;115: 1403-7

45) Salomon O, Huna-Baron R,Kurtz S,et al. Analysis of prothrombotic and vascular risk factors in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Ophthalmology 1999;106: 739-42

46) Vaccaro SS, Ingrosso D,Rivellese A,Greco G,Riccardi G. Moderate hyperhomocysteinemia and retinopathy in insulin-dependent diabetes. Lancet 1997;349: 1102-1103

47) GoldsteinM, LeiboovitchI, YeffimovI, GavendoS, Sela BA, Loewenstein A.Hyperhomocysteinemia in patients with diabetes mellitus with and without retinopathy. Eye 2004; 18: 460-465

48) Soedamah MSS, Chtuverdi N,Teerlink T,Idzior WR, Fuller JH, Stehouwer CDA. Plasma homocysteine and microvascular complications in type-1 diabetes: a cross-sectional nested case control study. J Intern Med 2005;258:450-459

49) GiuffreG. Hematological risk factors for anterior ischemic optic neuropathy. J Neuroophthalmol 1990; 10: 197-203)

50) Talks SJ, Chong NH, Gibson JM, et al. Fibrinogen, cholesterol, and smoking as risk factors for non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. Eye 1995; 9: 85-88

51) Chung SM, Gay CA, McCrary JA III. Nonarteritic optic neuropathy. The impact of tobacco use. Ophthalmology 1994;101(4):779–82.

52) Jacobson DM, Vierkant RA, Belongia EA. Nonarteritic anterior ischeamic optic neuropathy. A case-control study of potential risk factors. Arch Ophthalmol 1997;115(11).1403–7.

53) Beck RW, Savino PJ, Repka MX, Schatz NJ, Sergott RC, Optic disc structure in anterior ischeamic optic neuropathy Ophthalmology 1984,91: 1334-7.

54) Mansour AM, Shoch D,Logani S. Optic disk size in ischeamic optic neuropathy, Am J Ophthalmol 1988;106: 587-9.

55) Hayreh SS, Piegors DJ, Heisted DD, Serotonin-induced constriction of ocular arteries in atherosclerotic monkeys. Arch Ophthalmol 1997;115: 220-8

56) Hayreh SS. Retinal and optic nevre head ischeamic disorders and atherosclerosis: role of serotonin. Progr retina Eye Res 1999: 18: 191- 221