

# Çocukluk Çağı Optik Nöropatileri\*

Feyza ÖNDER<sup>1</sup>

## Optik nevritler

Optik nevrit (ON) terimi; optik sinirin inflamasyon, demiyelinizasyon ya da enfeksiyon ile tutulumunu ifade eder ve multipl skleroz (MS) veya bir başka sistemik hastalığın yokluğunda; izole, monoseptomatik ya da idiyopatik optik nevrit olarak tanımlanır. Optik disk ödemi ile birlikte olduğunda papillit, optik disk normal olarak izlendiğinde retrobulber nevrit olarak adlandırılır.<sup>1</sup>

ON insidansı toplum bazında yapılmış araştırmalarda yılda 100.000'de 3 ile 100.000'de 1 olarak saptanmakla birlikte; çocukluk çağında erişkin döneme göre oldukça nadir görülür.<sup>1,2</sup> Yetişkinlerde görülen optik nevritten bazı farklı özelliklere sahip olan çocukluk çağı optik nevritleri ile ilgili yayınlanmış az sayıda seri bulunmaktadır.<sup>2-8</sup> Bildirilmiş en küçük hasta 28 aylık bir retrobulber nevrit olgusudur.<sup>9</sup> Bu konuda yayınlanmış ilk serilerden olan Kennedy'nin serisinde olguların en küçüğü 4 yaşında olup, ortalama yaş 9.5 olarak bulunmuştur.<sup>2</sup>

ON tanısı genellikle klinik bulgular temel alınarak konulan bir tanıdır. Görme kaybı en belirgin semptomdur ve tipik olarak akutur. Görme kaybı 1-2 hafta içinde ilerleyerek en düşük düzeye ulaşır.<sup>1-10</sup> Görme kaybının

**Tablo 1**  
**Çocukluk Çağı Optik**  
**Nevritinin Özellikleri**

Sıklıkla bilateraldir
Genellikle papillit formundadır
Ciddi görme kaybı bulunur
Muhtemelen viral etkenler neden olur
Multipl Skleroz gelişme riski düşüktür

akut olarak başlamadığı ve haftalar ya da aylar içinde ilerleyerek bozulduğu olgularda tablo; kompresif optik nöropati ile karışabilir. Maksimum görme kaybına birkaç ay içinde ulaşan olguların yanısıra, 24 saat içinde ışık hissini kaybettiği olgular bildirilmiştir.<sup>3</sup>

Çocuk görmediğini sabah kalktığına kendisi farkedebilir ya da hareketlerinin beceriksizleşmesi, tabağındaki yemeği görmemesi, oyuncaklarını bulamaması patolojinin fark edilmesine yol açabilir.<sup>3</sup> Ortamı karanlık gördüğünden ya da özellikle hareket eden cisimlerde derinlik hissinde bozulmadan (*pulfrich stereo fenomeni*) yakınabilir.<sup>11</sup> Ekzersizle ya da vücut ısısının arttığı durumlarda görme bozukluğunda artma görülebilir (*Uhthoff bulgusu*).

Çocukluk çağı ON'inde bilateralite %50, %65 ya da %74 gibi erişkin ON'ne göre yüksek oranlarda saptanmıştır.<sup>2,6,7</sup> Unilateral tutulumun çocuklar tarafından farkedilmemesinin bu oranı etkilediği ya da çocuklarda viral hastalıkların insidansının yüksek olması nedeniyle, sistemik immün reaksiyonun bilateral tutulumu daha sık neden olduğu

Geliş: 18.5.1994

Kabul: 19.5.1994

Yazışma: Feyza Önder

Ankara Numune Hastanesi 1.Göz Kliniği

\* TOD Ankara Şubesi'nin 24.12.1993 tarihli mini panelinde tebliğ edilmiştir

<sup>1</sup> Uz Dr. Ankara Numune Hastanesi 1.Göz Kliniği

düşünülebilir.<sup>5,10,11</sup> Bilateral olgularda iki göz aynı anda tutulabilir, iki gözün tutulumu arasında birkaç günden 3 haftaya kadar değişebilen bir süre geçebilir ya da ikinci göz ilk göz iyileştikten sonra etkilenebilir.<sup>3</sup> Bazı serilerde; bilateral olguların %70'inde similtan tutulum bildirilmiştir.<sup>7</sup> Bilateral papil ödemi olan bir çocukta optik nevrit ile kafa içi basınç artışına yol açabilecek bir kitlenin ayırıcı tanısı, optik nevritte ani görme kaybının olması nedeniyle genellikle zor değildir. Kronik papilödeminde; ilerleyici görme kaybı olmaktadır. Gerektiğinde görüntüleme yöntemlerine başvurulabilir.<sup>12</sup>

Görme kaybına eşlik eden ya da önceleyen ve göz hareketleri ile artan perioküler ağrı bulunabilir. Göz hareketleri ile ağrının artması; üst ve iç rektus kaslarının orbita apeksinde inflame optik sinir kılıfına traksiyon yapmalarına bağlanmıştır. Ağrının şiddeti ile görme kaybı ve varlığı ile ON'in nedeni arasında bir ilişki bulunamamıştır.<sup>13</sup>

Optik nevritli olgulardan; 4-6 hafta içinde geçirilmiş bir viral enfeksiyon, kilo kaybı, nefes darlığı, öksürük, ateş, gece terlemeleri ile sistemik bir hastalık, MS'i düşündürecek nörolojik bulgular ve miyalji, cilt döküntüleri, eklem ağrısı gibi bulgularla kollajen doku hastalıkları yönünden öykü alınmaya çalışılmalıdır.<sup>14</sup>

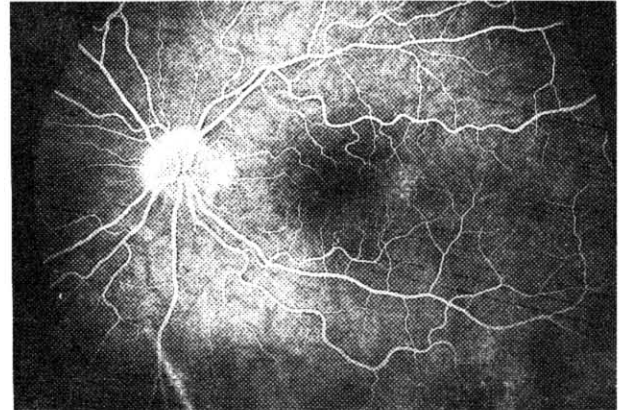
Muayenede optik sinir fonksiyon bozukluğuna ait bulgular saptanır. Görme keskinliği genellikle 1/10'nun altında ve sıklıkla parmak sayma ya da el hareketleri düzeyindedir.<sup>2,3</sup> Kriss ve ark. nın serisinde olguların %41'inde görme keskinliği ışık hissi düzeyinde bulunmuştur.<sup>7</sup>

Renk görme ve kontrast sensitivite fonksiyonları ileri derecede bozulurlar, fakat bu parametreler ile görme keskinliği arasında bir korelasyon bulunmayabilir.<sup>2-7</sup> Küçük çocuklarda görme alanı muayenesi güç olduğundan konfrontasyon testi ya da tangent screen kullanılabilir.<sup>5,15</sup> 5 yaş üzerindeki çocuklarda kullanılabilen bilgisayarlı görme alanı programları geliştirilmiştir.<sup>16</sup> Tipik görme alanı defekti santral skotom olmakla

birlikte her tipte defekt saptanabilir.<sup>2-8</sup> Görme alanında diğer gözde üst temporal alan defektinin ya da bitemporal hemianopsinin saptanması kiyazmaya bası yapan bir lezyonun ya da kiyazmal optik nevritin saptanması açısından önem taşır.<sup>17</sup>

Rölatif afferent pupilla defekti hemen tüm ünilateral olgularda saptanırken, bilateral olgularda ya da diğer gözünde önceden atak geçirenlerde saptanamayabilir.<sup>2-7</sup>

Çocukluk çağı ON'i, erişkin ON'ine göre daha yüksek oranlarda (yaklaşık olarak erişkinlerde %20-40 oranında iken, çocuklarda %70 oranında) papillit formundadır. Disk sınırlarında silinme, kabarıklık, hiperemi, vasküler genişleme ve kıvrım artışı, papiller ya da peripapiller hemorajiler saptanabilir (Res 1). Vitreusta hücre ve damarlarda kılıflanma görülebilir.<sup>2-7</sup>



Res 1: Disk sınırlarında silinme, hiperemi, papiller ve peripapiller hemorajiler

Erişkin ON olgularının çoğunluğunda spesifik bir etiyolojik neden bulunmadığı ve patogenezin demiyelinizasyon olduğu bilinmektedir. ON tedavi çalışmasında; sifiliz, sarkoidosis, viral ya da postviral sendrom, otoimmün hastalık gibi demiyelinizasyon dışında ki nedenlerin olguların yalnız %5'inde etkin oldukları gösterilmiştir.<sup>1</sup> Çocukluk çağı ON'lerinde ise olguların yaklaşık yarısında görme kaybından önce geçirilmiş bir viral hastalık öyküsü saptanmıştır.<sup>7</sup> Ayrıca ON; kızamık, kabakulak, su çiçeği, boğmaca,

enfeksiyöz mononükleoz gibi enfeksiyon hastalıklarının iyi bilinen bir komplikasyonu-  
dur.<sup>2,8-20</sup> Viral enfeksiyonlar sonrası gelişen ON'lerin genellikle bilateral tutulum, ciddi görme kaybı, optik disk ödemi gösterdikleri; bir kısmında beraberinde artmış kafa içi basıncı bulguları olan baş ağrısı, ense sertliği, bulantı, kusma, letarji gibi bulguların eşlik ettiği (bu nedenle bazı ON olgularının menenjit ya da subaraknoid hemoraji ön tanısı alabildikleri) bilinmektedir. Kriss ve ark. nın serisinde olguların %23'ünde ON atağı esnasında ya da 6 hafta içinde ensefalomiyelit, menenjit, piramidal tutulum gibi nörolojik bulgular ve uyumlu BOS bulguları saptandığı bildirilmiştir. Lomber ponksiyon yapılan olgularda anormal BOS bulgularının görülebilmesi, mevsimsel ortaya çıkışı (Kasım ve Nisan aylarında daha sık görülür), febril bir hastalıkla ilişkili olması nedeniyle optik nevrin pediatrik formunun; lokalize bir ensefalomiyelit olabileceği öne sürülmüştür.<sup>7,18-20</sup>

Optik nevrin; difteri-tetanoz-boğmaca (DTP), poliomyelit, kızımık-kabakulak-kızamıkçık, influenza, kuduz, hepatit ve BCG aşılı sonrası gelişebildiği bildirilmiştir.<sup>21-24</sup> Viral enfeksiyonlar ve aşılı ile optik nevrin gelişmesi arasında, varlığı kontrollü çalışmalar ile henüz kanıtlanmamış geçici bir ilişki bulunmaktadır. Aşıların kalıcı ve ciddi nörolojik sekellere yolaçabilmesi tartışmalı bir konudur. DTP aşısı yapılmış bir çocuğun, yapılmamış bir çocuğa göre nörolojik hasar geliştirme riskinin 2-4 kat yüksek olduğunun bildirilmesine karşın; genel kanı bu aşı ile kronik ve progresif nörolojik hastalıklar arasındaki ilişkiyi kanıtlayan kontrollü bir çalışma olmadığı şeklindedir. Buna karşın; influenza, su çiçeği, kuduz aşılarının dikkate değer oranda nörolojik morbitide ve mortaliteye neden oldukları bilinmektedir.<sup>21</sup>

Bazı yazarlar viral enfeksiyonlar ya da aşılı sonrası gelişen ON için postenfeksiyöz ON yerine, paraenfeksiyöz ON terimi kullanılmasını önermektedirler. Paraenfeksiyöz ON, enfeksiyonu, ya da imünizasyonu izleyen 4 ya da 14 gün sonra gelişir. Akut

viral ensefalit ile benzer semptom ve BOS bulgularına sahip olmakla birlikte, viral partiküller izole edilemez ya da kültürde üretilmez. ON gelişmesinin patogenezi tam olarak açık değildir. Görme fonksiyonlarında ciddi kayıp ve tam düzelme, genellikle bir viral enfeksiyondan en az bir hafta sonra başlaması (bu süre konakçı immün cevabının aktive olması için uygun bir zamandır) ve bilateral tutulum; optik sinirin invazyonundan çok virus tarafından başlatılan ve demiyelinizasyon ile sonuçlanan otoimmün mekanizmanın etken olduğu görüşünü desteklemektedir. Guillain Barre sendromu ile birlikte bilateral ON'in görülebilmesi aynı patolojinin santral ve periferik sinir sistemini birlikte etkilemesi ile açıklanmıştır.<sup>25</sup>

Görme kaybının derecesinden bağımsız olarak olguların çoğunda görme bir ya da iki hafta içinde düzelmeye başlar. Görme kaybının 2 haftadan sonra düzelmediği ve giderek düştüğü olgularda optik nevrin dışı nöropati nedenleri araştırılmalıdır. Görme prognozu erişkin ON'ine göre daha iyidir.<sup>2-7</sup> Kriss ve ark. ları ON'li 39 çocuğu içeren serilerinde maksimum iyileşmeye ortalama 3.3 ayda ulaşıldığını, olguların %78'inin tam görme keskinliğine ulaştıklarını bildirmişlerdir.<sup>7</sup> ON geçiren çocuklar, ortalama 8.8 yıl sonra tekrar değerlendirildiklerinde, %17'sinde santral, %18'inde periferik görme alanı defekti bulunduğu, %65'inde ise defekt bulunmadığı saptanmıştır. Olguların %82'sinde hafif renk görme defekti ya da normal renk görme fonksiyonu bulunmuştur. Bu oranlar, erişkinlerde saptanan kalıcı defektlere göre oldukça düşüktür.<sup>7,26</sup> Bunun yanı sıra; iyileşen ON olgularında diskte solukluk, vizüel evoked potansiyel (VEP) latansında uzama ve rölatif afferent pupilla defekti gibi bulgular saptanmaktadır. VEP latansı erişkinlerde %10 oranında normale dönerken, çocuklarda bu oran %55 dolayındadır.<sup>27</sup> Bu farklılık; sinir liflerinde iletimi sağlayan oligodendrosit ve tip 2 astrositlerin kaynaklandığı progenitör hücrelerin erişkinde daha az sayıda olmalarına ve daha yavaş bölünmelerine, dolayısıyla çocuklukta daha

büyük bir remiyelinizasyon potansiyeli olmasına bağlanmıştır.<sup>7,28</sup> Akut ON'in patogenezi gadolinyumlu MRI ile araştırıldığında; optik sinirde inflamasyon, kan-sinir bariyer permeabilitesinde artış ve demiyelinizasyonun birlikte iletim bloğuna ve görme bozukluğuna yol açtığı, 1-2 hafta içinde inflamasyonun çekilerek iletim bloğunun geri döndüğü gösterilmiştir.<sup>27</sup> Farklı görsel fonksiyonlar için iyileşme zamanının değişmesi ve birbirlerinden bağımsız olmaları; optik sinir liflerinin gruplar halinde iyileştiklerini, izole hasarlı sinir demetlerinin kaldığını ve görsel sistem içinde bağımsız kanallar olduğu hipotezini desteklemektedir.<sup>29</sup>

ON'in kliniği karakteristik olduğundan olguların çoğunda tanı klinik bulgulara dayanılarak konulur. Eğer hastanın klinik gidişi optik nevrit için tipikse ve farklı bir etiyolojik neden düşündürecek bulgu yoksa araştırılması gereksizdir. Hasta ani görme kaybı öyküsü veremiyor ve basıyı düşündürecek optosilyer şantlar görülüyorsa, sinüs hastalığından şüpheleniyorsa, 3 ay içinde görmede bir düzelme olmamışsa, hastada ON'e ek olarak proptozis gibi bulgular da gözleniyorsa, diğer gözde superotemporal alan defekti saptanmışsa görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır.<sup>30</sup> Görme kaybının devam ettiği diğer kranial sinirlerin de tutulduğu, kilo kaybı ve başağrısı gibi diğer semptomların eklendiği durumlarda görüntüleme yöntemleri gereklidir. Riikonen ve ark. ları; ON'li çocuklarda %71 oranında MRI bulgusu saptadıklarını fakat bu bulguların MS için spesifik olmadığını, benzer lezyonların enfarktılar, tümörler ve diğer demiyelinizan hastalıklarda da saptanabileceğini, periventriküler ve optik radyasyona yayılımlarının MS için daha spesifik olduğunu bildirmişlerdir.<sup>31</sup> Sistemik bir hastalığın klinik bulguları yoksa; akciğer grafisi, antinükleer antikor (ANA), sedimentasyon hızı gibi testler nadiren spesifik bir nedenin tanımlanmasına yardımcı olurlar. BOS incelemesinde pleositoz, oligoklonal IgG bandı bulunan olgularda MS gelişme riskinin daha yüksek olduğu, buna karşın BOS incelemesinin

normal bulunmasının MS gelişme olasılığını ekarte ettirmediği gösterilmiştir.<sup>32</sup>

MS'li olgularda bazı HLA haplotiplerine daha sık rastlanıldığının saptanması üzerine; ON'li olgularda MS gelişme riskinin HLA tipi ile olan ilişkisi araştırılmış ve HLA-DR3 (+) olan ON'li olgularda rölatif risk 2.8 iken HLA-DR3 ve HLA-DR2' nin kombine olduğu durumlarda bu risk 6.7 olarak bulunmuştur. Bu oran; normal popülasyona göre 26 kat daha yüksektir.<sup>33</sup>

Çocuklarda da erişkinlerde olduğu gibi; ON atağı izole bir atak olabilir ya da MS'in ilk bulgusu olabilir. ON'den sonra MS gelişme oranının Kennedy ve Carroll'un serisinde 15 yıl izlemden sonra %26, Kriss ve ark. larının serisinde 8.8 yıl izlemden sonra %15 olarak saptanmasına karşın, Parkin ve ark. ları 18 yıl izledikleri 17 çocuk olgunun hiçbirisinde MS gelişmediğini bildirmişlerdir.<sup>2,4,7</sup> Riikonen ise Finlandiya'dan yaptığı çalışmada; etiyolojisi bilinmeyen 16 çocuk ON olgusunun 9'unda MS geliştiğini öne sürmüştür.<sup>6</sup>

MS sıklığının, erişkin serilerinde olduğu gibi farklı oranlarda bildirilmesinin; tanı kriterlerinde, coğrafik faktörlerde, araştırmanın düzenlenmesinde, izlemin süresindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.<sup>9</sup> Riikonen'in serisinde unilateral 8 olgudan 7'sinde MS gelişirken, bilateral 13 olgudan 2'sinde MS gelişmesi, sonradan MS gelişen tüm olgularda bir yıl içinde ikinci bir ON atağı geçirilmesi, akut ON atağı esnasında EEG değişikliklerinin saptanması dikkati çekmektedir.<sup>6</sup>

ON geçiren hastalarda; VEP, IgG, oligoklonal band, myelin basic protein, T hücre oranları, MRI'de demiyelinize plaklar ve HLA bulgularının birleştirilmesi ile subklinik MS olgularının saptanması mümkündür.<sup>6</sup> Yeni tedavi yöntemleri (interferon, plazmaferez, antimetabolitler) üzerindeki yoğun araştırmalara rağmen MS gelişme olasılığının erken öğrenilmesi ve hastaya söz edilmesi tedavi protokolünde değişiklik yapmayacağından, erken tanı için ayrıntılı



tetiklerin yapılması gereksiz bulunmaktadır.<sup>34</sup> Buna karşın bazı yazarlar bu bilgilenmeden sonra hastanın immün sisteminde zararlı etkisi olabilecek aktivitelerden kaçınarak yaşamını daha iyi düzenleyebileceğini ileri sürmüşlerdir.<sup>13</sup>

Erişkinlerdekine benzer şekilde ON; MS'in bir bulgusu olarak görülebilir. Çocukluk çağında MS oldukça nadirdir, olguların sadece %3'ünün 10 yaşın altında başladığı ve MS ile birlikte görülen ON'in klinik tablosunun izole ON ile son derece benzer olduğu gösterilmiştir.<sup>6</sup>

Çocukluk çağı ON'inin tedavi konusunda bir görüş birliği yoktur. Optik Nevrit Tedavi Çalışması (ONTT) çocukluk çağını içine almamıştır ve tedavinin etkinliğini araştıran, çocuklarda yapılmış prospektif randomize bir çalışma bulunmamaktadır. Paraenfeksiyöz ON'lerde kortikosteroidlerin iyileşmeyi hızlandırdıkları ve diğer nörolojik bulguları kontrol altına aldıkları bildirilmiştir.<sup>20</sup>

Sonuç olarak; çocukluk çağı ON'i genellikle bilateral ve papillit formundadır. Görme keskinliği ileri derecede etkilenirse de prognoz oldukça iyidir ve MS geliştirme riski erişkinlere göre oldukça düşüktür.

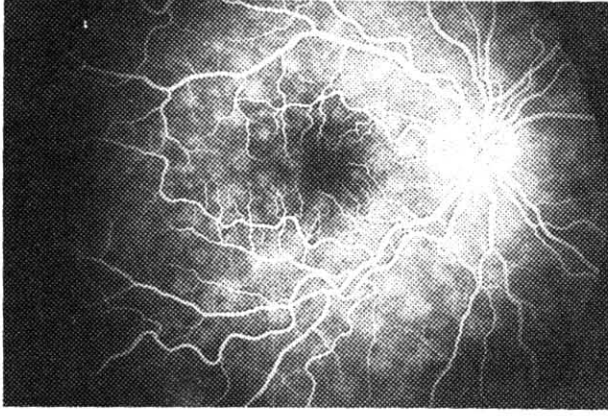
**Devic Hastalığı** Devic hastalığı (*Nöromiyelitis Optica*) terimi; bilateral ON ve beraberinde gelişen transvers miyelit (parapleji, inkontinans) tablosunu adlandırmada kullanılır. Her iki göz birbiri ardısıra etkilenir, ciddi görme kaybı bulunur. Diskler normal, ya da ödemlidir. Beyin sapının etkilenmesi ile fetal sonuçlanabilir. Mortalitenin yaklaşık %50 oranında bildirilmesine karşın; miyelit ile birlikte olan komplet formunda ya da minimal spinal kord bulguları ile birlikte olan inkomplet formunda iyileşme görülebilir. Temel patoloji; optik sinirden kiyazmaya ve optik traktusa uzanabilen, spinal kordu, beyin sapını, serebral hemisferleri tutabilen demiyelinizasyondur. Klinik tablodaki değişkenliğin; demiyelinizasyonun dağılımında, derecesinde, hastanın yaşı ve direncindeki değişkenlikten kaynaklandığı

düşünülmektedir. Devic Hastalığı; MS'den farklı olarak akut bir hastalıktır ve tekrarlayan ataklar nadirdir. Devic Hastalığı'nın genellikle çocuklar ve gençlerde görülmesine karşın; MS puberteden önce nadirdir.

**Schilder Hastalığı** (*ensefalitis periaxialis diffusa*) genellikle ilk dekatta serebral veya optik sinir demiyelinizasyonu ve spastik paralizi ile sonuçlanan ve nadir görülen bir demiyelinizan hastalıktır. Adrenolökodistrofide (ALP); serebral demiyelinizasyon ile birlikte Addison hastalığı görülür.<sup>3,11,34</sup>

### Hereditör Optik Nöropatiler

**Leber'in Hereditör Optik Nöropatisi (LHON);** akut görme kaybına yol açtığından hereditör optik nöropatiler içinde optik nevrit ile en çok karışabilecek olanıdır. Olguların genellikle 12-30 yaşları arasında ve erkek olmasına karşın oldukça genç ve yaşlı olgular bildirilmiştir. Bir çalışmada genetik olarak risk altındaki erkeklerin %20'sinin, kadınların ise %4'ünün görme kaybını geliştirdikleri gösterilmiştir. Genetik olarak yatkın kişilerde akut ya da subakut, ağrısız merkezi görme kaybı, renk görme ve santral ya da santroçekal görme alanı defekti bulunur. Görme keskinliği genellikle 0.1 ya da daha düşük düzeydedir. Diğer göz haftalar ya da aylar içinde etkilenir, nadiren tek taraflı olabilir. Akut dönemde diskte hiperemi, sınırlarında silinme, disk üzerinde vasküler dilatasyon ve tortuosite artışı, hemorajiler, papilla çevresinde telenjiektazik mikroanjio-patiler, sinir lifi ödemi görülebilir (Res 2). Flöresein fundus anjiografide sızma olmaması karakteristik bulgudur. Bu bulgular; akut fazın incelenemediği olgularda saptanamayabilir ya da ortaya çıkmayabilir. Görülmesi tanıyı ekarte ettirmez. Bir seride olguların %42'sinde fundusun normal olduğu saptanmıştır. Buna karşın bu bulgulara asemptomatik aile bireylerinde rastlanabilir. Akut dönem sonlandıktan sonra optik atrofi gelişir, nonglokomatöz çukurlaşma ve arterlerde daralma görülebilir. Bazı olgularda yıllar sonra görmede spontan iyileşme olabi-



Res 2: Leber'in hereditör optik nöropatisi'nin akut döneminde disk üzerinde vasküler dilatasyon, kıvrım artışı, papilla çevresinde telenjektazik mikroanjiopatiler, sinir lifi ödemi ve geç dönemde optik atrofi  
\*Dr. T.Kansu'nun arşivinden alınmıştır.

lir fakat hangi mekanizma ile oluştuğu belli değildir. Oküler bulgulara ek olarak; kardiyak iletim bozuklukları ya da ataksi, distal sensöryel nöropati gibi nörolojik bulgular görülebilir.<sup>35-39</sup>

LHON'sinde Mendel Kanunlarına uymayan maternal geçişin saptanması üzerine; nükleus dışında DNA içeren tek organel olan ve sadece maternal geçiş gösteren mitokondriler araştırılmıştır. Mitokondriler hücre sitoplazmasında bulunurlar ve hücrenin büyümesi ve fonksiyonunu devam ettirmesi için gerekli enerjiyi oksidatif fosforilasyon sistemi ile ATP üreterek sağlarlar. Mitokondrial DNA; total hücre DNA'sının %0.3'ünü oluşturur ve yapısal (bakteri DNA'sı gibi dairesel ve çift sarmallı) ve genetik (nükleer DNA Mendel kanunlarına uyan genetik geçiş gösterirken mitokondrial DNA geçiş Mendel kanunlarına uymaz) özellikleri nükleer DNA'dan farklılık gösterir. Mitokondrial DNA'nın maternal geçiş göstermesinin nedeni, zigotun nükleusunun ovum ve sperm tarafından birlikte oluşturulurken, mitokondrilerin sadece ovum sitoplazmasından sağlanmasıdır. Mitokondrial DNA'da mutasyon riski yüksek ve onarım kapasitesi düşüktür. LHON'de ilk saptanan (1988 yılında) mutasyon; 11778 no.lu noktada adeninin guanin ile yer

değiştirmesi ile oluşur ve Nikotinamid Adenin Dinükleotid (NADH) dehidrogenazın (kompleks I) 4. subunitinin 340 no.lu aminoasitinin argininden histidine dönüşmesine neden olur. 11778 mutasyonu; olguların yaklaşık % 50 sinde saptanmıştır. Daha sonra; 3460, 15257, 15812 no.lu nokta mutasyonları gösterilmiştir. Fenotipin (klinik tablonun) ortaya çıkması için genotipik mutasyonun bulunması gereklidir fakat yeterli değildir. Mutasyonun heteroplazmik özelliği vardır yani mutant ve normal mitokondrial DNA birlikte bulunurlar. Hücrenin ve oluşturduğu dokunun fenotipi; mutant DNA'nın miktarına ve hücrenin enerji gereksinimine bağlıdır. Mutant fenotip; normal mitokondrial DNA hücre için gerekli mitokondrial fonksiyonu sağlayamadığında ortaya çıkar. Aynı klinik fenotipin farklı mutasyonlar sonucunda oluşabilmesi nedeniyle fenotipin spesifik bir enzim defekti sonucunda değil mitokondrial enerji üretimindeki genel bir azalma sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir.<sup>37</sup> Bazı mutasyonlar sinerjistik olarak hareket ediyebilirler.

LHON'inde görme kaybının görülmesi ve beraberinde santral sinir sistemi, kalp iskelet sistemi bulgularına rastlanabilmesi, bu dokularda enerji gereksinmesinin yüksekliği ve mitokondrial hastalıklara duyarlı olmaları ile açıklanmaktadır. LHON'li olgularda magnetik rezonans spektroskopisi ile kas ve oksipital korteksde mitokondri fonksiyonlarının bozuk olduğu gösterilmiştir.

Hastalığın patogenezi hakkında; erkeklerde çok görülmesi, belirli dokulara spesifik olması ve mutasyonu taşıyan kişinin belli bir süre sonrada hastalığı geliştirmesi gibi açık olmayan noktalar bulunmaktadır. X kromozomuna ait faktörlerin erkeklerde ağırlıklı olarak (yaklaşık %80 oranında) görülmesini etkileyebileceği, dokunun enerji kullanımı ve depolarının görme kaybının miktar ve zamanını belirleyebileceği öne sürülmüştür. Mutasyonun varlığı ile görme kaybının ortaya çıkması arasındaki ilişki tam anlamıyla bilinmemektedir. Genotipik olarak risk altındaki kişilerde sistemik hastalık, beslenme yetersizlikleri, mitokondriyal fonksiyonu inhibe

edebilecek toksinler gibi faktörlerin hastalığın fenotipinin ortaya çıkmasını etkileyebileceği bildirilmiştir. Siyanid metabolizmasının, tütün ve alkol kullanımının etkileri açık değildir.<sup>37,40-44</sup>

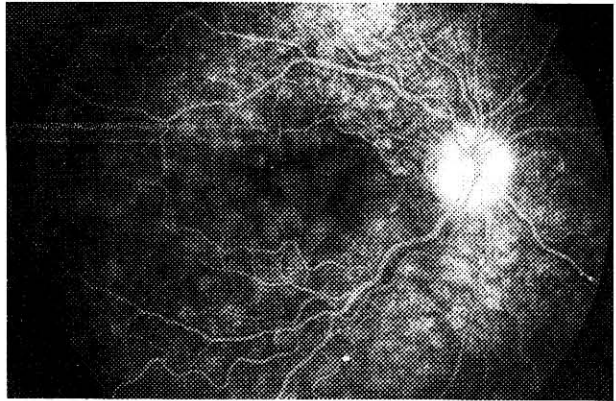
Akut dönemde görme kaybının steroidler, hidrosikobalamin ya da siyanid antagonistleri ile önlenmeye ya da tedavi edilmeye yönelik çalışmalar sonuç vermemiştir. LHON geliştirme riski altındaki kişilerde; mitokondriyal enerji üretimini azaltabilecek etkenlerden (tütün, alkol, çevresel toksinler) kaçınılması önerilmektedir. Oksidatif fosforilasyon enzimlerini stimüle ederek mitokondriyal enerji üretimini artırabilecek ilaçlar (kofaktör- vitaminler) ile ilgili araştırmalar sürmektedir. Yaşı, cinsiyeti, aile öyküsü ve fundus görünümü LHON için atipik olan ve açıklanamayan bilateral optik nöropatisi olan olgularda; moleküler genetik testler ile mitokondriyal DNA mutasyonunun gösterilmesi; gereksiz araştırmaların yapılmasını önlerken, genetik danışma ile aileye yardımcı olunmasını ve prognoz ve risk faktörleri konusunda doğru bilgi verilmesini sağlayacaktır.<sup>37,40-44</sup>

**Dominant İnfantil Optik Atrofi;** en yaygın görülen optik atrofidir. Otozomal dominant geçiş göstermesine karşın penetransı düşüktür. Genellikle 4-8 yaşları arasında başlayan orta dereceli görme kaybı, disklerde temporal solukluk, santroçekal görme alanı defekti, mavi-sarı diskromatopsi bulunur. Kinetik perimetrede mavinin algılanması kırmızıya göre daha kötü olduğundan kırmızı obje ile yapılan görme alanı, mavi ile yapılandırılana göre daha geniştir. Aile bireylerindeki subklinik formlar elektrofizyolojik testler ve statik görme alanı ile gösterilebilir.<sup>11,34,45,46</sup>

**Resesif Optik Atrofi;** son derece nadir rastlanılan ve erken yaşlarda görülen herediter optik atrofidir. Disk soluk görünümde ve görme ileri derecede düşüktür. Tapetoretinal dejenerasyonlardan elektrofizyolojik testlerin yardımıyla ayrılır. Optik atrofinin yanısıra; mental retardasyon, spastisite, ataksi,

nistagmusun bulunduğu tablo *Behr Sendromu* olarak adlandırılır. *Wolfram* ya da *DİDMOAD* (*Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrofi, Deafness*) sendromu, genellikle 15 yaşın altında başlayan optik atrofi, düşük görme keskinliği, juvenil diabetes mellitus, diabetes insipidus ve bilateral simetrik ilerleyici sensörinöral işitme kaybını tanımlamada kullanılır. Friedreich ataksisi, lökodistrofiler, Menkie hastalığı optik atrofinin eşlik ettiği diğer heredodejeneratif nörolojik hastalıklardır.<sup>11,34,46</sup>

**Leber'in Stellate Nöroretinitisi (LSNR)** Çocuklarda ve genç yetişkinlerde görülen; optik disk ödemi ve makula starı ile karakterize bir nöroretinittir (Res 3). Tek ya da iki taraflı görme kaybı, rölatif afferent pupilla defekti, santral ya da santroçekal görme alanı defekti saptanır. Genellikle tablonun gelişmesinden önce viral bir enfeksiyon öyküsü alınmasına karşın, olguların çoğunda spesifik bir neden gösterilememektedir. Kabakulak, ekzantemli viral hastalıklar, influenza, kedi tırmığı, leptospirosis ve toksoplazmaya bağlı olgular bildirilmiştir. Hastalığın kendisini sınırlayıcı özelliği, spesifik bir etkenin tanımlanmasındaki güçlük, primer enfeksiyondan 1-2 hafta sonra başlaması, virüsün kültürde üretilmemesi; sistemik otoimmün mekanizmasının viral etken ile başlatıldığı hipotezini desteklemektedir.<sup>47</sup>



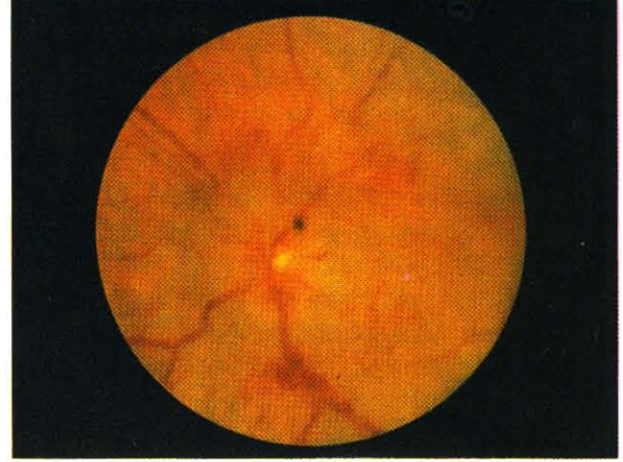
Res 3: Leber'in stellate nöroretinitinde optik disk ödemi ve makula starı



Gass; patolojinin optik diskteki kapillerlerde olduğunu, permeabilite artışı nedeniyle lipitten zengin eksudanın dış pleksiform kata sızarak makula starını oluşturduğunu, disk ödemi kaybolduktan haftalar sonra da sızıntının anjiografik olarak gösterilebileceğini öne sürmüştür. Makula starı disk ödeminden birkaç hafta sonra ortaya çıkabilir ve genellikle ödem kaybolduktan aylar sonra çekilir. Akut dönem geçtikten sonra, lipid toplanmalarının bulunduğu yerlerde görme keskinliğini etkilemeyen pigment epitel defektleri görülebilir. Prognoz iyidir, genellikle 5/10 ya da daha iyi görme keskinliği elde edilir.<sup>48</sup> LSNR'de hedef dokunun vasküler olmasına karşın, demiyelinizan ON'de hedef dokunun nöral olduğu düşüncesinden yola çıkılarak makula starı olan olgularda MS gelişmeyeceği spekülasyonu yapılmıştır. Bugüne kadar nöroretinit sonrası MS gelişen bir olgunun bildirilmemiş olması bu düşüncüyü desteklemektedir.<sup>49</sup> Tablonun makulopati olarak tanımlanmasına karşın, görme kaybının nedeni optik sinirdeki patolojidir. Gass; optik disk ödemi ve makula starı olan bir olguda sistemik ya da oküler bir hastalık tanımlanmadığında; Leber'in idiyopatik stellate nöroretini teriminin kullanılmasını önermektedir.<sup>48</sup>

### Diabetik Papillopati

Juvenil diabetlilerde, tek ya da iki taraflı optik disk ödemi ve hafif görme kaybı görülebilir. Disk ödemi minimal ödemden, hemoraji ve eksudaların bulunduğu ileri ödeme kadar değişen derecelerde bulunabilir (Res 4). Sinir lifi katı hemorajileri ile birlikte radyal yerleşimli dilate kapillerlerin görülmesi nedeniyle; yüzeysel kapillerlerdeki vaskülopatinin disk ödemine yol açtığı, iskeminin aksoplazmik transportu bloke etmesine karşın, aksonları irreversibl hasardan koruyan yeterli optik sinir kollateral sirkülasyonunun bulunduğu öne sürülmüştür. Olguların çoğunluğunda ödem aylar içinde kendiliğinden düzelir. Bazı olgularda arkuat görme alanı defektleri ve optik atrofi gelişebilir. Genellikle asemptomatik olması ve



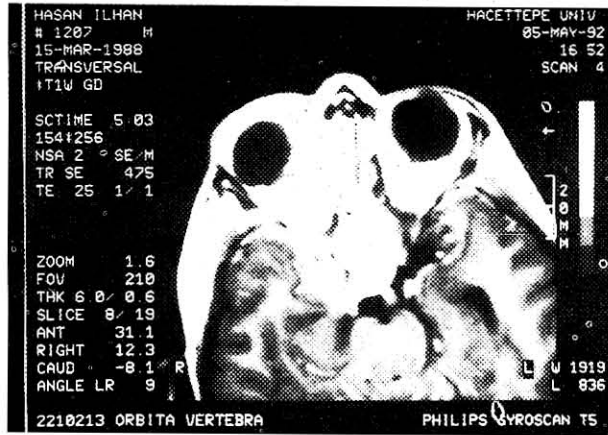
Res4: Diabetik papillopati

ödem geçici özelliği nedeniyle saptanabildiğinden daha sık olması muhtemeldir. Papillopati ile diabetik retinopatinin derecesi arasında bir korelasyon yoktur ve diabetin yeterli kontrolü dışında önerilen bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır.<sup>50-52</sup> Diabetik papillopatinin; diabetik nefropatinin neden olduğu hipertansiyona veya sinus trombozu ya da enfeksiyonu veya kitle nedeniyle gelişen kafa içi basınç artışına bağlı papil ödemden ve kapillerlerin flöresein sızdırması nedeniyle karışabileceği disk neovaskülarizasyonundan ayırılması gereklidir.<sup>46,50</sup>

**İnfiltratif ve Kompresif Optik Nöropati;** Hematopoietik ve retiküloendotelial dokuları içeren lenforetiküler sistem tümörleri; optik sinir ve kiyazmayı tutarak infiltratif optik nöropatiye neden olabilirler. Optik sinir infiltrasyonu; retikulum hücreli sarkom, multipl myelom, lenfomatoid granülopatosis, eozinofilik granüloma, nonHodgkin lenfomalar, Hodgkin hastalığı ve lösemili olgularda bildirilmiştir. Genellikle remisyon-daki bir hastada rekürrens belirtisi olma'la birlikte, nadiren hastalığın ilk bulgusu olarak da görülebilir. Görme kaybının; infiltrasyonun aksonal kompresyon yoluyla sinir iletiminde bloğa ve ardından demiyelinizasyon ya da aksonal dejenerasyona yol açması sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Lenfoma ya da lösemi gibi retiküloendotelial sistem malignansisi bilinen olgularda;





Res5: T1 ağırlıklı aksiyel MRI kesitinde sağ optik disk infiltrasyonu

akut görme kaybı infiltratif optik nöropatiyi düşündürmeli, magnetik rezonans görüntüleme (bilgisayarlı beyin tomografisi infiltrasyonu görüntüleme yeterince duyarlı değildir) ile leptomeningeal infiltrasyon araştırılmalıdır (Res 5). Beraberinde klinik veya laboratuvar (BOS bulguları dahil) bulguların bulunmaması tanıyı ekarte ettirmez.<sup>53-58</sup>

Lösemili olgularda; santral sinir sistemi ve optik sinirin histolojik infiltrasyonunun klinik bulgulardan çok daha yaygın olduğu gösterilmiştir. Postmortem çalışmalarda; optik sinir tutulumunun kronik lösemili olgularda %20 oranında görülmesine karşın, optik sinir tutulumu klinikte akut lenfositik lösemide daha sık görülür. Lösemik optik nöropatide; tutulumun yaygın olmasına rağmen, görsel semptomlar hafif olabilir. Optik diskte prelaminer infiltrasyon bulguları görülebilir. Radyoterapi ya da kemoterapi ile agresif tedavi başlanılmadan önce; enfeksiyon, kemoterapik ajanların toksik etkileri gibi görme kaybına yol açabilecek diğer olası nedenler araştırılmalıdır. İrreversibl nöronal hasar oluşmadan uygulanacak hızlı ve agresif tedavi; görme keskinliğinde ve görme alanındaki bozulmada düzelmeye sağlayabileceğinden erken tanı ve tedavi önemlidir. Çocuklarda infiltratif optik nöropatiye yol açabilen diğer bir tümör nöroblastomdur.<sup>46,58</sup> Çocukluk çağında pituitar adenomun hızlı büyümesi ya da kraniofarenjioma kistinini ani büyümesi de akut görme kaybına yol açabilir.<sup>12</sup>

**Toksik Optik Nöropati;** Sinsi ve yavaş ilerleyen, bilateral görme kaybı, diskromatopsi ve santral skotom bulguları, toksinlere maruz kalma, ilaçların yan etkileri ya da beslenme yetersizliği sonucunda görülebilir. Çocuklarda toksik optik nöropatiye neden olabilecek ilaçlar arasında; etambutol, streptomisin, izoniyaizid, desferrioksamin, digital, kloramfenikol, kortikosteroidler, vincristin gibi antineoplastik ajanlar ve kurşun gibi metaller sayılabilir. Kurşunlu boyaların daha az kullanılması nedeniyle, kurşun intoksikasyonuna daha az rastlanılmaktadır. Özellikle pıca'lı çocuklarda kurşun boyalı oyuncak ve diğer objelerin ağıza alınması sonucu görülebilir. Ayrıca; çocuklarda inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisinde kullanılabilen hidroksiquinolinlerin subakut miyeloptik nöropatiye (SMON) olabileceklere, ketojenik diyet uygulanan ve ağır malnutrisyonlu çocuklarda ortaya çıkan optik nöropati olguları, termal yanıktan sonra görülen ve patogenizinde septisemi ya da dolanım yetmezliğinin değil, yanığa bağlı bir nörotoksinin etken olduğu düşünülen optik nöropati olguları bildirilmiştir.<sup>12,34,46,60,61</sup>

**Üremik Optik Nöropati;** Knox ve ark. ları tarafından böbrek yetmezliği ve üremisi olan 6 olguda papilödem ve ani görme kaybı ile seyreden ve hemodiyaliz ya da KS tedavisine iyi cevap veren bir tablo tanımlanmış ve üremik optik nöropati olarak adlandırılmıştır. Olguların tümünde serum üre nitrojen düzeyi 37.7 mmol/l'tnin üzerinde bulunmuştur. Böbrek yetmezliği olan olgularda görme sistemindeki disfonksiyonun bir belirtisi olarak VEP latansında gecikme olduğu ve bunun hemodiyalizden sonra düzeldiği gösterilmiştir. Paratiroid hormon, üre kreatinin, miyoinositol, transketolaz, guanidin deriveleri ve orta ağırlıklı moleküllerin olası nörotoksik etkilerinin henüz kesinlik kazanmaması nedeniyle; tabloda toksisiteden çok iskeminin rol oynadığı, böbrek yetmezliği zemininde hipertansiyon, anemi ve aterosklerozun katkıda bulunduğu iskemik optik nöropatinin etken olduğu görüşü ileri sürülmüştür.<sup>62-64</sup>

**Radyasyon Optik Nöropatisi;** Optik sinirler veya kiyazmaya yakın yerleşimli tümörlere radyasyon tedavisinin uygulanmasından aylar ya da yıllar sonra geç hasara bağlı görme kaybı görülebilir. Günlük 250cGy ve total 6000 cGy'yi aşan dozlar riskli olmakla birlikte radyasyon toleransındaki farklılığa bağlı olarak düşük dozlarda da görülebilir. Radyasyona bağlı hasarın; perivasküler lenfositik birikme, hyalinizasyon ve endotel hücre kaybı sonucu trombozis ve fibrozis ile vasküler sistemde başladığı; akson kaybı, demiyelinizasyon, gliozis ve kronik inflamatuvar infiltrasyon ile nöral dokuda devam ettiği gösterilmiştir. Genellikle akut, ağrısız ve ileri görme kaybı görülür, bilateral yada unilateral olabilir. Başlangıçta disk normal görülür, 2 ay içinde solukluk gelişir. Radyasyon optik nöropatisi tanısı konulurken, görüntüleme yöntemleri ve BOS incelemesi ile rekürrens ya da daha farklı bir neden olmadığı gösterilmelidir. Hiperborik O2 tedavisinin yarar sağlayabileceği bildirilmekle birlikte prognoz kötüdür. Radyasyona bağlı optik sinir hasarının önlenmesi için pituitar gland ve paranasal sinüs tümörlerinin tedavisinde daha konservatif tedavi protokolleri araştırılırken, tedavinin etkinliğinin azalabileceği göz önüne alınmalıdır.<sup>65</sup>

#### KAYNAKLAR

1. Beck RW: Optic neuritis. In: Sharpe JA ed. American Academy Of Neurology. Annual Meeting. 1993; p: 103-16
2. Kennedy C, Carroll FD: Optic neuritis in children. Arch Ophthalmol 1960; 63:747-55
3. Meadows P: Doyne memorial lecture 1969. Retrobulber and optic neuritis in childhood and adolescence. Trans Ophthalmol Soc UK 1969; 89:603-38
4. Parkin PJ, Hierons R, McDonald WI: Bilateral optic neuritis. A Long-term follow-up. Brain 1984; 107:951-64
5. Keast-Butler J, Taylor D: Optic neuropathies in children. Trans Ophthalmol Soc UK 1980; 100:111-8
6. Riikonen R, Donner M, Erkillä H: Optic neuritis in children and its relationship to multiple sclerosis: A clinical study of 21 children. Dev Med Child Neurol 1988; 30:349-59
7. Kriss A, Francis DA, Cuendet F, Halliday AM, Taylor DSF, Wilson J, Keast-Bfutler J, Batchelor JR, McDonald WI: Recovery after optic neuritis in childhood. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988; 51:1253-8
8. Kansu T, Kırkalı P: Bilateral optik nöropatiler. Nöroloji, Nöroşirurji Psikiyatri Dergisi 1986; 152-5
9. Matsubara K, Suzuki K, Itoh M et al: Retrobulber optic neuritis in a two-year old boy. Brain Dev 1990; 12:795-7
10. Duman S: Çocuğun optik nöropatileri Turaçlı E, Ed. VIII. Ulusal Oft Kursu Optik sinir hastalıkları. Ankara, Öztekin Mat. 1988; p:169-77
11. Glaser JS: Topical diagnosis: Prechiasmal visual pathways. In Neuro-Ophthalmology. Ed JS Glaser. 2.nd edition. JB Lippincott Co. Philadelphia 1990; p:83-170
12. Hedges TR: Bilateral visual loss in a child with disc swelling. Surv Ophthalmol 1992; 36:424-8
13. Lepore FE: The origin of pain in optic neuritis. Arch Neurol 1991; 48:748-9
14. McCray JA: Sistemik association of optic neuritis. Int Ophthalmol Clin 1991; 31:101-15
15. Kansu T: Çocuklarda Nöro-oftalmolojik inceleme. Katkı 1981; 2:58
16. Mutlukan E, Damato BE: Computerised perimetry with moving and steady fixation in children. Eye 1993; 7:554-61
17. Kerty E, Eide N, Nakstad P et al: Chiasmal optic neuritis. Acta Ophthalmologica 1991; 69:135-9
18. Riffenburg RS: Ocular manifestations of mumps. Arch Ophthalmol 1961; 66:155-9
19. Selbst RG, Selhorst JB, Harbison JW et al: Parainfectious optic neuritis. Report and review following varicella. Arch Neurol 1983; 40:347-50
20. Farris BK, Pickard DJ: Bilateral postinfectious optic neuritis and intravenous steroid therapy in children. Ophthalmology 1990; 97:339-45
21. Hamed LM, Silbiger J, Guy et al: Parainfectious optic neuritis and encephalomyelitis. J Clin Neuro-ophthalmol 1993; 13:18-23
22. Topaloğlu H, Berker M, Kansu T, Saatçi Ü, Renda Y: Optic neuritis and myelitis after booster tatanus toxoid vaccination. Lancet 1992; 339:178-9
23. Yen M, Liu J: Bilateral optic neuritis following bacille calmette-guerin (BCG) vaccination. J Clin Neuroophthalmol 1991; 11:246-9
24. Perry HD, Mallen FJ, Grodin RW et al: Reversible blindness in optic neuritis associated with influenza vaccination. Ann Ophthalmol 1979; 545-50
25. Nodkarni N, Lisak RB: Guillain-Barre syndrome

- (GBS) with bilateral optic neuritis and central white matter disease. *Neurology* 1993; 43:842-3
26. Fleishman JA, Beck RW, Lineras OA, Klein JW: Deficits in visual function after resolution of optic neuritis. *Ophthalmology* 1987; 94:1029-35
  27. Youl BD, Turano G, Miller DH, et al: The pathophysiology of acute optic neuritis. An association of gadolinium leakage with clinical and electrophysiological deficits. *Brain* 1991; 114:2437-50
  28. McDonald I: The significance of optic neuritis. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1983; 103:230-46
  29. Celesia GG, Kaufma DI, Birgell M et al: Optic neuritis: A prospective study. *Neurology* 1990; 40:919-23
  30. Sedwick LA: Optic neuritis. *Neurologic clinics* 1991; 9:97-114
  31. Riikonen R, Ketonen L, Sipponen J: Magnetic resonance imaging, evoked responses and cerebrospinal fluid findings in a follow-up study of children with optic neuritis. *Acta Neurol Scand* 1988; 77:4409
  32. Sandberg-Wollheim M, Bynke H, Cronqvist S et al: A long term prospective study of optic neuritis: Evaluation of risk factors. *Ann Neurol* 1990; 27:386-93
  33. Francis DA, Compston DAS, Batchelor JR et al: A reassessment of the risk of multiple sclerosis developing in patients with optic neuritis after extended follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50:758-65
  34. Newman N: Disorders of the optic nerve. In: *Neuro-Ophthalmology*. Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange 1992; p:119-32
  35. Johns DR, Smith KH, Savino PJ et al: Leber's hereditary optic neuropathy. Clinical manifestations of the 15257 mutation. *Ophthalmology* 1993; 100:981-6
  36. Nikoskelainen EK, Savontaus ML, Wanne OP et al: Leber's hereditary optic neuroretinopathy, a maternally inherited disease. *Arch Ophthalmol* 1987; 105:665-71
  37. Newman NJ: Leber's hereditary optic neuropathy. New genetic considerations. *Arch Neurol* 1993; 50:540-8
  38. Borrouat FX, Green WT, Graham EM et al: Late onset Leber's optic neuropathy: a case confused with ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 1992; 76:571-3
  39. Ortiz RG, Newman NJ, Manoukian SV et al: Optic disc cupping and electrocardiographic abnormalities in an American Pedigree with Leber's hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1992; 113:561-6
  40. Stone EM, Newman NJ, Miller NR et al: Visual recovery in patients with Leber's hereditary optic neuropathy and the 11778 mutation. *J Clin Neuro-ophthalmol* 1992; 12:10-4
  41. Newman NJ: Mitochondrial disease in neuroophthalmology. In Sharpe JA Ed. *Neuro-Ophthalmology*. New York: American Academy of Neurology-Annual Meeting. 1993; p:117-37
  42. Johns DR, Smith KH, Miller NR: Leber's Hereditary optic neuropathy. Clinical manifestations of the 3460 mutation. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:1577-81
  43. Yen MY, Yen TC, Pang CY et al: Mitochondrial DNA mutation in Leber's hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 2561-6
  44. Dubois LG, Feldon SE: Evidence for a metabolic trigger for Leber's hereditary optic neuropathy. *J Clin Neuro-Ophthalmol* 1992; 12:15-6
  45. Berninger TA, Jaeger W, Krastel H: Electrophysiology and colour perimetry in dominant infantile optic atrophy. *Br J Ophthalmol* 1991; 75:49-52
  46. Taylor D: Optic neuropathies. In: *Pediatric Ophthalmology*. London. Blackwell Scientific Publications 1990; p:473-88
  47. Maitland CG, Miller NR: Neuroretinitis. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:1146-50
  48. Dreyer RF, Hopen G, Gass DM et al: Leber's idiopathic stellate neuroretinitis. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:1140-5
  49. Parmley VC, Schiffman JS, Maitland CG et al: Does neuroretinitis rule out multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1987; 44:1045-8
  50. Pavan PR, Aillo LM, Wafai Z et al: Optic disc edema in juvenile-onset diabetes. *Arch Ophthalmol* 1980; 98:2193-5
  51. Barr CC, Glaser JS, Blankenship G: Acute disc swelling in juvenile diabetes. *Arch Ophthalmol* 1980; 98:2185-92
  52. Katz B: Disc swelling in an adult diabetic patient. *Surv Ophthalmol* 1990; 35:158-63
  53. Kansu T, Orr LS, Savino PJ et al: Optic neuropathy as initial manifestations of lymphoreticular disease. In: Smith JL ed. *Neuro-Ophthalmology focus* 1980. New York, Mason Pub. 1979; p:125-36
  54. Kline LB, Garcia JH, Harsh GR: Lymphomatous optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:1655-7
  55. Kay MC: Optic neuropathy secondary to lymphoma. *J Clin Neuro-Ophthalmol* 1986; 6:31-4
  56. Zaman AG, Graham EM, Sanders MD: Anterior



- visual system involvement in non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Ophthalmol* 1993; 77:184-7
57. Siatkowski RM, Lam BL, Schatz NJ et al: Optic neuroptahy in Hodgkin's disease. *Am J Ophthalmol* 1992; 114:625-9
58. Currie JN, Lessell S, Lessell IM et al: Optic neuroptahy in chronic lymphocytic leukemia. *Arch Ophthalmol* 1988; 106:654-60
59. Yasuda Y, Morita T, Akiguchi I et al: Sphenoid sinus mucocele with recurrent visual disturbance. *Eur Neurol* 1992; 32:225-7
60. Walsh TJ: Blurred vision. In Walsh TJ (ed). *Neuro-Ophthalmology clinical signs and symptoms*. Philadelphia, Lea & Febriger. 1992; p:421-91
61. Olivieri NF, Buncic YR, Chew E, Gallant T: Visual and auditory neuroxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions. *N Engl W Med* 1986; 314:869-73
63. Hamed LM, Winward KE, Glaser WS et al: Optic neuroptahy in uremia. *Am J Ophthalmol* 1989; 108:30-5
64. Haider S, Astburg NJ, Hamilton DV: Optic neuroptahy in uraemic patients on dialysis. *Eye* 1993; 7:148-51
65. Roden D, Bosley TM, Fowble B et al: Delayed radiation injury to the retrobulber optic nerves and chiasm. *Ophthalmology* 1990; 97:346-51