

ORIGINAL ARTICLE

A Five-Year Data in Descriptive Study of Systemic and Ocular Risk Factors of Non-arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy (NAION) and The Correlation to The Clinical Condition

Miratasya Zulkarnaen¹, Syntia Nusanti², M.Sidik², Andhika Rachman³

¹Ophthalmology Resident, Faculty of Medicine Universitas Indonesia, dr. Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia

²Ophthalmology Consultant, Neuro-ophthalmology Division of Ophthalmology, dr. Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia

³Consultant, Hematology-Oncology Division of Internal Medicine, dr. Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia

Email: miratasya.zulkarnaen@yahoo.com

ABSTRACT

Purpose: To acknowledge the demographic, clinical characteristic and the systemic and ocular risk factors in patients with Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy (NAION) in 2012-2017 in Cipto Mangunkusumo Hospital.

Methods: Retrospective descriptive study using the medical record data of 272 patients with NAION in the past 5 years (2012-2017).

Results: In the past 5 years, most of the patient's initial visit visual acuity was $<3/60$, most patient had 2-3 systemic risk factors, the most frequent risk factors were hypertension (73.9%), obesity(63.5%), diabetes mellitus (54.6%), smoking habit (54.5%), dyslipidaemia (46%), hypercoagulable state (19%), history of cardiovascular disease (10.3%) and stroke (7.2%). The risk factors were similar in age range ≥ 50 or bellow. Based on the initial visit time, most of the patient came to CM hospital in average 15.16 (SD \pm 38.3) weeks.

Conclusion: This descriptive study showed classic demographic characteristic of NAION cases. Obesity as the second highest probable risk factor is rarely mention in the other studies. Should future detailed studies be done to explore more risk factors and confirm the correlation between each risk factors to NAION.

Keywords: NAION, risk factors, hypertension, obesity, diabetes melitus, smoking, dyslipidemia, hypercoagulable state, cardiovascular and stroke.

Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) adalah optik neuropati akut atau subakut yang disebabkan oleh insufisiensi aliran darah ke arteri siliaris posterior brevis dan menyebabkan infark mikrosirkular pada nervus optikus anterior.^{1,2} Di Amerika

Serikat pada tahun 2011 didapatkan prevalensi NAION adalah 2.1-10.3/100.000 penduduk.³ Di Indonesia hingga saat ini belum didapatkan data mengenai prevalensi NAION, dilaporkan terdapat 87 kasus NAION di RS dr.Cipto Mangunkusumo periode 2006 – 2011.⁴

Terjadi kenaikan insidensi kasus baru NAION yaitu menjadi 147 kasus pada periode Januari 2012 – Desember 2014.⁵ *Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy* (NAION) merupakan salah satu penyebab tersering terjadinya penurunan tajam penglihatan mendadak pada pasien dengan usia diatas 50 tahun, *Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial* (IONDT) menyatakan bahwa rerata usia pasien NAION adalah 66 tahun, namun tidak menutup kemungkinan terjadi pada usia yang lebih muda.^{6,7}

Patofisiologi dari NAION masih belum jelas, berbagai faktor risiko dinyatakan berhubungan dengan NAION terutama penyakit yang berkaitan dengan vaskulopati seperti diabetes melitus, hipertensi sistemik, dislipidemia dan kebiasaan merokok. Berdasarkan penelitian Cestari et al³ di AS, dislipidemia ditemukan sebagai faktor risiko terbanyak yang ditemukan pada pasien dengan NAION sedangkan di Korea, pada penelitian Kim et al⁽⁸⁾ didapatkan kebiasaan merokok dan diabetes melitus sebagai faktor risiko utama. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui karakteristik demografi dan klinis serta risiko multifaktorial yang dimiliki pasien NAION dalam periode 5 tahun terakhir di poliklinik Neuro-Oftalmologi RSCM Kirana.

METODE

Penelitian deskriptif retrospektif menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien divisi Neuro-oftalmologi RSCM Kirana. Kriteria inklusi adalah pasien NAION yang tercatat pada registrasi pasien di poliklinik Divisi Neuro-Oftalmologi periode Januari 2012 – Desember 2017. Pasien NAION pada penelitian ini adalah pasien yang datang ke poli Neuro oftalmologi dengan gangguan tajam penglihatan dan gangguan lapang pandang yang didukung dengan pemeriksaan penunjang lapang pandang

dan sudah diperiksa dan disetujui oleh dokter spesialis mata konsultan di poli Neuro oftalmologi. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan diagnosis yang tidak sesuai antara buku registrasi pasien dengan diagnosis pada rekam medis dan pasien yang rekam medisnya tidak dapat ditelusuri.

Variabel yang diteliti adalah: 1) Karakteristik demografi yaitu usia dan jenis kelamin, 2) Karakteristik klinis yaitu lateralitas, keluhan utama, tajam penglihatan terbaik pada mata sakit dan mata kontralateral, gambaran fundus pada mata sakit dan mata kontralateral, jenis defek lapang pandang menggunakan *Octopus perimetry* atau *Humphrey visual field test*, 3) Onset dari kejadian hingga waktu pertama pasien berkunjung ke RSCM Kirana, 4) Faktor risiko sistemik yaitu hipertensi berdasarkan JNC VII, diabetes melitus berdasarkan pemeriksaan gula darah dan konsultasi dokter spesialis penyakit dalam, dislipidemia berdasarkan hasil pemeriksaan trigliserida, HDL, LDL dan kolesterol total serta hasil konsultasi dokter penyakit dalam, hiperkoagulasi berdasarkan hasil pemeriksaan darah berupa rasio *prothrombine time* (PT) dengan kontrol, rasio *activated partial thromboplastine time* (aPTT) dengan kontrol, fibrinogen dan D dimer kuantitatif, ada tidaknya riwayat penyakit kardiovaskular, ada tidaknya riwayat stroke, ada tidaknya obesitas berdasarkan perhitungan BMI standar Asia, ada tidaknya kebiasaan merokok, 5) Faktor risiko okular yaitu ada tidaknya *disc at risk* yaitu gambaran papil dengan rasio *cups-dics* yang lebih kecil dari normal dan gambaran papil yang penuh

HASIL

Selama periode 1 Januari 2012 hingga 31 Desember 2017 didapatkan 478 pasien yang sesuai dengan kriteria inklusi, 206 pasien di-eksklusi dan 272 pasien dapat diikutsertakan dalam penelitian. Jenis kelamin pasien NAION pada

penelitian ini didominasi oleh laki-laki (57%) dengan kejadian NAION lebih banyak ditemukan pada pasien dengan usia diatas sama dengan 50 tahun (60.7%). Rerata usia adalah 53.49 ± 9.03 tahun, dengan pasien termuda yang ditemukan berusia 35 tahun dan pasien tertua 82 tahun.

Tabel 1. Karakteristik demografi NAION (n=272 pasien)

Karakteristik Demografi	Jumlah (%)
Jenis Kelamin	
Laki - laki	155 (57)
Perempuan	117 (43)
Usia	
< 50 tahun	107 (39.3)
≥ 50 tahun	165 (60.7)
Rerata usia (tahun)	53.49 ± 9.03

Kecenderungan lateralitas NAION pada penelitian ini adalah unilateral (82%), keluhan awal pasien paling banyak adalah buram mendadak. Tajam penglihatan terbaik pada mata sakit terbanyak adalah lebih buruk dari 3/60 dengan gambaran fundus edema papil. Pada mata kontralateral, gambaran fundus yang terbanyak ditemukan adalah fundus normal, faktor risiko okular yang ditemukan adalah adanya *crowding disc* pada 21% mata kontralateral tanpa keluhan.

Tabel 2. Karakteristik Klinis NAION dan Faktor Risiko Okular (n=272 pasien)

Karakteristik Klinis	Jumlah %
Lateralitas	
Unilateral	223 (82)
Bilateral	49 (18)
Keluhan utama	
Buram mendadak	191 (70.2)
Lapang pandang hilang	47 (17.2)
Lain -lain	34 (12.5)

Tajam penglihatan terbaik

> 6/18	48 (17.6)
> 6/60 - <6/18	15 (5.5)d
≥ 3/60 - <6/60	67 (24.2)
< 3/60	142 (52.2)

Papil Mata Sakit

Edema papil	158 (58.4)
Papil atrofi	113 (41.5)
Normal	0 (0)

Papil Mata Kontralateral

Disc at risk	57 (21)
Edema papil	9 (3.3)
Papil Atrofi	43 (15.8)
Normal	162 (59.6)

Perimetri

Octopus	181 (66.3)
Mean Defect	19.2 (SD ± 6.04)
Humphrey	71 (26)
Mean Deviation	-24.21 (SD ± 8.58)
Visual Field Index	34 (SD ± 32.36)
Tidak ada data	20 (7.3)

Defek Lapang Pandang

Defek altitudinal	86 (30.5)
Defek total	62 (22.8)
Defek arkuata	46 (16.9)
Defek tidak spesifik	13 (4.8)
Tidak ada data	63 (23.1)

Pemeriksaan perimetri mayoritas menggunakan *Octopus* dengan gambaran defek lapang pandang terbanyak adalah defek altitudinal. Berdasarkan pendataan waktu kedatangan sejak onset adanya keluhan penglihatan sesuai dengan tabel 3, didapatkan waktu rerata antara keluhan utama hingga pasien berkulungnya pasien ke poli mata divisi neuro-oftalmologi adalah 15.16 (SD±38.3) minggu dimana 63.2% pasien datang setelah lebih sama dengan 4 minggu dari onset keluhan.

Tabel 3. Waktu berkunjung sejak keluhan utama (n=272 pasien)

Waktu	Jumlah (%)
< 4 minggu	100 (36.8)
≥ 4 minggu	172 (63.2)

Rerata minggu	15.16 (SD ±38.3)
---------------	------------------

Faktor risiko berdasarkan jumlah terbanyak yang ditemui adalah Hipertensi (73.9%), Obesitas (63.5%), Diabetes Melitus (54.6%), Kebiasaan Merokok (54.5%), Dislipidemia (46%). Ditemukan 120 pasien (44%) dengan Hipertensi derajat II, berdasarkan pengukuran berat dan tinggi badan pada kunjungan pertama didapatkan obesitas derajat I sebanyak 35.5% dan obesitas derajat II sebanyak 17.6%.

Pemeriksaan laboratorium darah dilakukan setelah kunjungan pertama, didapatkan didapatkan 50.9% pasien memiliki kadar gula darah puasa³100 mg/dl dan 46.2% pasien dengan gula darah 2 jam setelah makan ³140 mg/dl yang menandakan tegaknya diagnosis diabetes melitus pada pasien yang belum pernah memeriksakan darah sebelumnya atau profil gula darah pasien yang belum terkontrol walaupun sudah menerima terapi. Pemeriksaan profil lipid menunjukkan 56.8% pasien memiliki kolesterol total ³200 mg/dl dan hipertrigliserida (³150 mg/dl) sebanyak 39.2%. Faktor risiko lainnya adalah adanya kondisi hiperkoagulasi darah yang ditemukan dari hasil pemeriksaan kaskade pembekuan darah yang selanjutnya dikonsultasikan ke spesialis penyakit dalam divisi hemato-onkologi, riwayat gangguan kardiovaskular dan riwayat terjadinya stroke yang didata pada tabel 4.

Tabel 4. Karakteristik Faktor Risiko NAION (n=272 pasien)

Faktor Risiko	Jumlah (%)
Hipertensi	194 (73.9)
Ada hipertensi	71 (26.7)
Tidak hipertensi	153 (SD ± 24.2)
Tekanan darah sistol	91 (SD ± 14.9)
Tekanan darah diastol	194 (73.9)
Diabetes Melitus	
Ada	141 (54.6)
Tidak ada	117 (45.3)

Dislipidemia	
Ada dislipidemia	100 (46)
Tidak ada dislipidemia	117 (53.9)
Hiperkoagulasi	
Ada	36 (19)
Tidak ada	114 (81)
Gangguan Kardiovaskular	
Ada	21 (10.3)
Tidak ada	185 (68)
Stroke	
Ada	15 (7.2)
Tidak ada	191 (70.2)
Merokok	
Ya	143 (54.5)
Tidak	110 (40.4)
Obesitas	
Ada obesitas	145 (63.5)
Tidak obesitas	83 (36.4)

Berdasarkan tabel 5, hipertensi masih merupakan faktor risiko tertinggi pada NAION unilateral maupun bilateral. Obesitas menjadi faktor risiko kedua tertinggi pada pasien dengan NAION bilateral, sedangkan pada pasien NAION unilateral, faktor risiko kedua tertinggi adalah diabetes melitus.

Tabel 5. Faktor risiko dihubungkan dengan lateralitas (n=272 pasien)

Faktor risiko	Lateralitas	
	Unilateral	Bilateral
Hipertensi	156 (70.5%)	38 (74.5%)
Diabetes Melitus	111 (50.6%)	30 (58.8%)
Hiperkoagulasi	28 (12.6%)	10 (19.6%)
Dislipidemia	79 (35.7%)	21 (41.1%)
Merokok	116 (52.4%)	27 (52.9%)
Kardiovaskular	17 (9.3%)	4 (12.9%)
Stroke	12 (6.6%)	3 (9.6%)
Obesitas	113 (51.1%)	32 (62.7%)

Penelitian ini membagi usia pasien berdasarkan berbagai kepustakaan yang mengatakan bahwa NAION umumnya terjadi pada usia diatas sama dengan 50 tahun. Tabel 6 memaparkan hubungan usia dengan faktor risiko pasien, didapatkan bahwa hipertensi merupakan faktor risiko terbanyak yang ditemukan pada kelompok usia di bawah ataupun lebih sama dengan 50 tahun. Diabetes melitus menjadi faktor risiko terbanyak kedua (58%) pada pasien NAION dengan usia diatas sama dengan 50 tahun sedangkan pada pasien dengan usia dibawah 50 tahun didapatkan obesitas sebagai faktor risiko tertinggi kedua.

Tabel 6. Faktor risiko dihubungi dengan usia (n=272 pasien)

Faktor risiko	Usia	
	< 50 tahun	≥ 50 tahun
Hipertensi	70 (67.9%)	124 (76.5%)
DM	48 (44.8%)	93 (58%)
Hiperkoagulasi	18 (16.8%)	20 (12.1%)
Dislipidemia	40 (37.8%)	60 (36.3%)
Merokok	55 (51.4%)	88 (53.3%)
Kardiovaskular	9 (10.3%)	12 (9.6%)
Stroke	5 (5.74%)	10 (8%)
Obesitas	58 (54.2%)	87 (52.7%)

Berdasarkan tabel 7 didapatkan gambaran jumlah faktor risiko yang dimiliki oleh pasien NAION per individu adalah 2 hingga 3 faktor. Didapatkan 11 pasien (4%) NAION tanpa faktor risiko.

Tabel 7. Jumlah faktor risiko per pasien (n=272 pasien)

Faktor risiko	Jumlah pasien	Persentase (%)
0	11	4.0%
1	23	8.45%
2	71	26.0%
3	78	28.6%
4	51	18.7%
5	30	11.0%
6	7	2.6%
7	1	0.4%

DISKUSI

Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) adalah penyebab neuropati optik iskemik tersering pada pasien diatas usia 50 tahun yang memiliki faktor risiko vaskulopati dan okular, NAION merupakan penyebab neuropati optik tersering kedua setelah glaukoma.^(9,10)

Hingga saat ini patofisiologi NAION belum diketahui pasti, berbagai faktor risiko sistemik diyakini sebagai penyebab utama infark arteri siliaris posterior brevis yang menyebabkan terjadinya edema aksional dan sindroma kompartemen pada mata dengan diskus optik yang penuh^(11,12)

Karakteristik usia pasien NAION pada penelitian ini sesuai dengan studi oleh Berry et al⁽⁹⁾ memaparkan bahwa rerata usia pasien NAION di Amerika Serikat adalah 57-65 tahun, namun NAION ditemukan juga pada pasien yang berusia kurang dari 40 tahun yang disebut sebagai *NAION of the young* (NAIONy). Persentase pasien NAION yang berusia dibawah 50 tahun sebesar 39.3%, hasil ini sesuai dengan hasil penelitian Preechawat⁽¹³⁾ yang menemukan 38% pasien NAION berusia dibawah 50 tahun. Arnold et al⁽¹⁴⁾ memaparkan bahwa terjadinya NAIONy bukanlah hal yang jarang, faktor risiko NAIONy juga serupa dengan NAION pada usia diatas 50 tahun, dengan faktor risiko tertinggi adalah hipertensi.^(7,15) Menurut Prechawat⁽¹³⁾, pasien NAION usia muda memiliki prognosis penglihatan akhir yang lebih baik namun risiko mengalami progresivitas menjadi NAION bilateral yang lebih tinggi dikemudian hari.

Mayoritas jenis kelamin pada penelitian ini adalah laki-laki (57%), sesuai dengan penelitian restrospektif Cestari et al³ yang mempelajari demografi pasien NAION selama 14 tahun di Amerika Serikat. Cestari et al³ memaparkan jumlah pasien NAION laki-laki (54.1%) lebih banyak dari pada perempuan (45.9%) terkait dengan kebiasaan merokok yang lebih tinggi pada

laki-laki dan riwayat konsumsi sildenafil yang oleh beberapa studi diyakini berhubungan dengan hipotensi nokturnal yang menyebabkan NAION.^{3,16}

Lateralitas pada studi ini didapatkan 82 % NAION unilateral, hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa NAION umumnya bersifat unilateral dan kejadian NAION bilateral dibawah 20%. Gundogan et al¹⁷ mengatakan bahwa NAION bilateral jarang terjadi dan mungkin merupakan sekuel dari NAION unilateral. Berry et al⁹ melaporkan bahwa dalam rerata 32.4 bulan NAION unilateral dapat berprogesi menjadi bilateral pada 25% pasien.

Keluhan utama terbanyak pada studi ini adalah buram mendadak (70.2%), hal ini sesuai dengan studi oleh Bawazir et al¹⁸ yang memaparkan bahwa 77.8% pasien NAION datang dengan keluhan buram mendadak yang terutama dirasakan saat pasien bangun dari tidur, hal ini sesuai dengan hipotesis berbagai kepustakaan yang menghubungkan NAION dengan hipotensi nokturnal, tekanan dan asupan darah yang inadkuat menyebabkan iskemia pada saraf optik. Studi IONDT menyebutkan bahwa sebanyak 49% subjek studinya memiliki tajam penglihatan lebih baik dari 6/20.⁶ Pada studi ini didapatkan 52.2% pasien memiliki tajam penglihatan lebih buruk dari 3/60 dan hanya 48 kasus (17.6%) dengan tajam penglihatan yang lebih baik sama dengan 6/18. Hal ini terjadi kemungkinan karena pasien yang kurang awas sehingga pasien baru datang setelah tajam penglihatannya turun drastis atau karena rerata waktu datang pasien yang cenderung terlambat.

Data gambaran papil pada mata sakit didapatkan 58.4% edema papil dan 41.5% atrofi papil yang sesuai dengan waktu datang pasien yang umumnya lebih dari 4 minggu, sesuai kepustakaan bahwa pada 4-8 minggu sejak onset pertama pada kasus NAION akan ditemukan atrofi papil.

Gambaran papil pada 21% mata kontralateral ditemukan *disc at risk* pada yang kelak dapat berkembang menjadi

NAION dalam rerata waktu 32.4 bulan apabila faktor risiko tidak ditatalaksana. Menurut studi oleh Preechawat et al¹³, 82% pasien NAION memiliki gambaran *disc at risk* pada diskus optik mata kontralateral dan drusen diskus optik pada 6% kasus NAION. Kim et al⁸ memaparkan adanya risiko 17 kali lipat kelak terjadi NAION pada mata kontralateral dengan gambaran *crowding disc*.

Faktor risiko sistemik yang ditemukan pada studi ini sesuai dengan studi IONDT yang menyatakan hipertensi dan diabetes melitus sebagai penyebab utama dari NAION, studi IONDT tidak menghitung indeks massa tubuh. Menurut Kim et al⁸, hipertensi dan diabetes melitus adalah faktor risiko utama NAION pada populasi di Korea tanpa memandang usia dan jenis kelamin. Kesimpulan yang sama didapatkan dari penelitian Xiao et al²⁰ dan studi meta analisis oleh Chen et al²¹ yang memaparkan bahwa hipertensi dapat menyebabkan NAION dikarenakan resistensi yang tinggi dari pembuluh darah dan kebutuhan asupan perfusi nervus optikus yang tidak adekuat sehingga terjadi insufisiensi sirkulasi darah ke kepala nervus optik sehingga berakhir pada iskemia.

Mekanisme diabetes melitus sehingga terjadinya NAION masih belum diketahui secara jelas, pada keadaan hiperglikemi terjadi abnormalitas *biochemical* seperti *advanced glycation end products* (AGEs), aktivasi jalur protein kinase C (PKC- β) dan faktor angiogenik yang menyebabkan gangguan endotel dan perisit sehingga berakhir pada insufisiensi aliran.^{21,22}

Studi oleh Talks et al²³ memaparkan bahwa risiko tertinggi dari NAION adalah dislipidemia, Studi oleh Deramo et al²⁴ menyebutkan bahwa faktor risiko terbesar NAION pada usia muda adalah dislipidemia yang berhubungan dengan demielinisasi saraf pusat. Zots et al²⁵ menyatakan bahwa plak atherosclerosis

yang berasal dari kolesterol dan inflamasi adalah penyebab utama dari NAION.

Faktor risiko sistemik lain adalah obesitas, menurut Jacobson et al²⁶, indeks massa tubuh (IMT) berkorelasi langsung dengan tekanan darah, terutama sistolik. Resiko relatif untuk menderita hipertensi pada seseorang dengan obesitas adalah 5 kali lebih tinggi terutama di usia dibawah 60 tahun. Studi lain oleh Skinner et al²⁷ yang meneliti hubungan antara IMT dan dislipidemia pada penderita hipertensi menunjukkan bahwa IMT berhubungan bermakna dengan kejadian dislipidemia. Brown et al²⁸ meneliti bahwa prevalensi kolesterol darah meningkat dan rata-rata kadar kolesterol lebih tinggi pada IMT > 25 kg/m² dibandingkan pada individu dengan IMT < 25 kg/m² pada semua ras dan jenis kelamin. Radovanovic et al²⁹ juga melakukan studi retrospektif di Brazil menemukan peningkatan derajat obesitas berhubungan dengan tingginya prevalensi hipertensi sistemik, diabetes melitus dan hipertrigliserida. Hiperkoagulabilitas atau trombofilia adalah kelainan pembekuan darah yang menyebabkan terbentuknya thrombus pada pembuluh arteri dan vena, kondisi ini mengganggu mekanisme hemostasis dan merukan dinding pembuluh darah. Hiperkoagulabilitas berakhir pada insufisiensi perfusi darah sehingga menyebabkan NAION. Hiperkoagulabilitas berhubungan dengan defisiensi faktor antitrombotik dan atau peningkatan faktor protrombotik. Pada penelitian ini, tegaknya diagnosis hiperkoagulabilitas oleh dokter spesialis penyakit dalam divisi hematologi onkologi berdasarkan profil hemostasis yang abnormal, PT dan aPTT yang memendek, rasio PT dan aPTT terhadap kontrol yang menurun, D-dimer dan fibrinogen yang meningkat dan adanya gangguan organ yang disebabkan oleh abnormalitas diatas.^{30,31}

Beberapa faktor risiko lain yang dikaitkan erat dengan kejadian NAION adalah anemia, gangguan ginjal, vaskulitis dan autoimun dan *sleep apnea*.¹³

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa karakteristik demografi NAION secara umum sesuai dengan berbagai studi-studi terdahulu. Beberapa perbedaan dengan studi besar sebelumnya adalah tajam penglihatan terbaik <3/60 pada 52.2% pasien, hal ini tidak sesuai dengan studi IONDT, kami menghubungkan kondisi ini dengan waktu kunjungan pasien yang baru datang menemui dokter spesialis setelah lebih dari sama dengan 4 minggu sejak keluhan utama muncul, data ini didukung dengan gambaran papil atrofi yang banyak ditemui pada pemeriksaan funduskopi. Faktor risiko yang umumnya jarang dikaitkan dengan NAION adalah obesitas, pada studi ini ditemukan obesitas sebagai faktor risiko terbanyak kedua NAION pada pasien dengan usia dibawah 50 tahun. Data ini menggambarkan bahwa obesitas memiliki dampak sistemik buruk yang mungkin dapat menyebabkan terjadinya NAION pada usia lebih muda.

Adapun kelemahan dari penelitian kami antara lain tidak dapat ditelusurinya semua rekam medis, anamnesis yang kurang lengkap, data pemeriksaan penunjang yang tidak ditemukan sehingga mengurangi kelengkapan data. Selanjutnya dapat dilakukan penelitian lanjutan dan bekerja sama dengan departemen ilmu penyakit dalam untuk menelaah faktor risiko lain yang belum diteliti seperti adalah anemia, gangguan ginjal, vaskulitis dan autoimun dan *sleep apnea*.

REFERENCES

1. Atkins EJ, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. Treatment of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Survey of Ophthalmology*. 2010;55(1):47-63.
2. Katz DM, Trobe JD. Is there treatment for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(6):458-63.
3. Cestari DM, Gaier ED, Bouzika P, Blachley TS, De Lott LB, Rizzo JF, et al. Demographic, Systemic, and Ocular Factors Associated with Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Ophthalmology*. 2016;123(12):2446-55.

4. Lestari M. Karakteristik Pasien Nonarteritik anterior Iskemik Optik Neuropati di RSUP dr.Ciptomangunkusumo periode Juni 2006-Juni 2011. Universitas Indonesia. 2011.
5. Aritonang YS. Karakteristik faktor risiko pasien non arteritik anterior iskemik optik neuropati di divisi Neuro-oftalmologi Departemen Mata RSUP dr. Cipto Mangunkusumo periode Januari 2012-Desember 2014. Universitas Indonesia. 2015.
6. Ischaemic optic neuropathy decompression trial. characteristic of patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy eligible for the ischemic optic neuropathy decompression trial. Archives of ophthalmology. 1996;114:1366-74.
7. Arnold AC, Costa RM, Dumitrascu OM. The spectrum of optic disc ischemia in patients younger than 50 years (an Amercian Ophthalmological Society thesis). Trans Am Ophthalmol Soc. 2013;111:93-118.
8. Kim DH, Shin GR, Choi YJ. Risk Factors for Non-arteritic Anterior Ischaemic Optic Neuropathy in a Korean Population. Neuro-Ophthalmology. 2017;41(2):68-75.
9. Berry S, Lin W, Sadaka A, Lee A. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: cause, effect, and management. Eye Brain. 2017;Volume 9:23-8
10. Chan JW. Ischemic optic neuropathies. In: Optic Nerve Disorders: Diagnosis and Management. 2014.
11. Chen J. Trying to Understand Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy through Big Data. Ophthalmology 2016;123(12):2442- 3
12. Duman R, Yavas GF, Veliyev I, Dogan M, Duman R. Structural changes of macula and optic disk of the fellow eye in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Int Ophthalmol. 2018
13. Preechawat P, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. Anterior Ischemic Optic Neuropathy in Patients Younger than 50 Years. Am J Ophthalmol. 2007;144(6):953-60
14. Arnold AC. Pathogenesis of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Journal of Neuro Ophthalmology. 2003 ; 23 (2) :157-63
15. Miller NR, Arnold AC. Current concepts in the diagnosis, pathogenesis and management of nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy. Eye. 2015;29(1):65-79
16. Tarantini A, Faraoni A, Menchini F, Lanzetta P. Bilateral simultaneous nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy after ingestion of Sildenafil for erectile dysfunction. Case Rep Med. 2012
17. Gundogan FC, Guven S, Yolcu U, Sari S, Sobaci G. Bilateral simultaneous nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy: Case report. Neuro-Ophthalmology. 2013;37(5):214-9
18. Bawazir A, Gharebaghi R, Hussein A, Hazabbah Wan Hitam W. Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy in Malaysia: a 5 years review. Int J Ophthalmol. 2011;4(3):272- 4
19. Hayreh SS. Ischemic optic neuropathy. Progress in Retinal and Eye Research. 2009;28(1):34-62
20. Xiao Y-Y, Wei W-B, Wang Y-X, Lu A-D, Chen S-H, Song L, et al. Systemic-Related Factors of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. Chin Med J. 2018;131(19):2357.
21. Chen T, Song D, Shan G, Wang K, Wang Y, Ma J, et al. The Association between Diabetes Mellitus and Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2013;8(9):1-7.
22. Sharma S, Kwan S, Fallano KA, Wang J, Miller NR, Subramanian PS. Comparison of Visual Outcomes of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy in Patients with and without Diabetes Mellitus. Ophthalmology. 2017;124(4):450-5
23. Talks SJ, Chong NHV, Gibson JM, Dodson PM. Fibrinogen, cholesterol and smoking as risk factors for non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. Eye. 1995;9(1):85-8
24. Deramo VA, Sergott RC, Augsburger JJ, Foroozan R, Savino PJ, Leone A. Ischemic optic neuropathy as the first manifestation of elevated cholesterol levels in young patients. Ophthalmology. 2003;110(5):1041-6
25. Zotz RB, Finger C, Scharf RE, Unsöld R. Associations between thrombophilic risk factors and determinants of atherosclerosis and inflammation in patients with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. Hamostaseologie. 2016;36(1):46-54
26. Jacobson DM, Vierkant RA, Belongia EA. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: A case-control study of potential

- risk factors. Arch Ophthalmol. 1997;115(11):1403-7
27. Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, Skelton JA. Cardiometabolic Risks and Severity of Obesity in Children and Young Adults. N Engl J Med. 2015;373(14):1307-17
 28. Wauters M, Considine R V., Van Gaal LF. Human leptin: From an adipocyte hormone to an endocrine mediator. European Journal of Endocrinology. 2000.;143(3):293-311
 29. Radovanovic CAT, Santos LA dos, Carvalho MD de B, Marcon SS. Arterial Hypertension and other risk factors associated with cardiovascular diseases among adults. Rev Lat Am Enfermagem. 2014;2(4):547-3
 30. Gunes A, Yigit M, Tok L, Tok O. Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients with Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. Korean J Ophthalmol. 2017;31(2):159–64.
 31. Nakashima MO, Rogers HJ. Hypercoagulable states: An algorithmic approach to laboratory testing and update on monitoring of direct oral anticoagulants. Blood Res. 2014;49(2):85–9