

DERLEME REVIEW**Retinal Arter Tıkanıklığında Genetik, Risk Faktörleri, Patogenez ve Sistemik Hastalıklar****Genetic, Risk Factors, Pathogenesis and Systemic Diseases in Retinal Artery Occlusion**

Sait ALİM*/ **ORCID No:** 0000-0003-1237-4264

*Dr. Öğretim Üyesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz hastalıkları AD.

Geliş Tarihi/Received: 14.06.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.12.2019

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Sait ALİM, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat / TURKEY **Tel./Phone:** +90 (507) 396 92 57 **E-posta/E-mail:** drsaitalim@gmail.com

ÖZ

Retinal arterler tıkanıklıkları (RAT) oküler acil olarak kabul edilmektedir. RAT görülme sıklığı yaklaşık olarak oftalmoloji kliniğine başvuran her 10000 hastada 1 olarak tahmin edilmektedir. Genellikle 60 yaş üzerinde görülmekle birlikte daha küçük yaş gruplarında da görülebilmektedir. RAT direk herediter olarak kalıtılmaz, ancak belli başlı herediter hastalıklara ikincil olarak gelişebilir. RAT için en önemli risk faktörleri, sigara kullanımı, oral kontraseptif kullanımı, gebelik, antifosfolipid sendromu, hiperhomosistini, edinilmiş protein c eksikliğidir. RAT genellikle emboliye bağlı olarak gelişir. Emboli kaynakları çoğunlukla karotis arter veya kardiyak kaynaklıdır. RAT birçok sistemik hastalıkla ilişkilidir. Bu hastalıklardan en önemlileri, HT, DM, kardiyovasküler hastalıklar, renal hastalıklar ve temporal (dev hücreli) arterittir. Tanı funduskopik muayene ile konabilmekle birlikte Fundus floresien anjiyografi ve non-invazif yöntemler olan Optik koherens tomografi ve Optik koherens tomografi anjiyografiden de yararlanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Retinal arter tıkanıklığı, genetik, patogenez, emboli, sistemik hastalıklar.

ABSTRACT

Retinal artery occlusions (RAO) are considered as a ocular emergency. It has been estimated to occur with a frequency of about one per 10,000 outpatient visits. It is usually seen over sixties and can be seen in younger age groups. Retinal artery occlusions are not hereditary diseases but can develop secondary to some hereditary diseases. The most important risk factors for RAO include smoking, oral contraceptive use, pregnancy, antiphospholipid syndrome, hyperhomocystinemia, acquired protein c deficiency. RAO usually develops due to embolism. Embolic sources are mostly carotid arteries or cardiac sources. RAO is associated with many systemic diseases. The most important of these diseases are HT, DM, cardiovascular diseases, renal diseases and temporal (giant cell) arteritis. Although the diagnosis can be made by funduscopic examination, Fundus fluorescein angiography and non-invasive methods, Optical coherence tomography and Optical coherence tomography angiography can be used.

Keywords: Retinal artery occlusion, genetic, pathogenesis, embolism, systemic diseases.

GİRİŞ

Retinal arter tıkanıklıkları (RAT) santral retinal arter tıkanıklığı (SRAT) ve retina arter dal tıkanıklığı (RADT) olmak üzere iki başlık altında incelenebilir.^[1] RAT ani görme kaybına neden olan ve oftalmolojik olarak acil tedavi edilmesi gereken bir durum olduğu bilinmektedir.^[2] RADT'nin daha selim bir tablo olduğu bilinmektedir. RADT olan hastalarda genellikle görme ilk muayene sırasında %74 hastada 20/40 ve üzerinde olup takiplerde %89 hastada 20/40 ve üzerinde tespit edilmiştir. Fakat SRAT'da görme prognozu kötüdür. Genellikle görme parmak sayma düzey ve aşağısındadır.^[1,2] RAT görülme sıklığı yaklaşık olarak oftalmoloji kliniğine başvuran her 10000 hastada 1 olarak tahmin edilmektedir.

[3] Genellikle 60 yaş üzerinde görülmekle birlikte daha küçük yaş gruplarında da görüldüğü bildirilmektedir. Erkekler kadınlardan daha fazla etkilenmekte ve erkek kadın oranı 2/1 olduğu olarak rapor edilmektedir.^[4] Retinal arter tıkanıklığı tanısı funduskopik muayenede iskemik retinal ödem (Cherry- red spot) ve retinal damarların atenuasyonu tespit edilerek konulabilir. Arka kutupta retinanın akut iskemisine bağlı gangliyon hücre ödemi gelişmesi sonucu retina krem renginde beyaz gözüktür.^[5,6] Tanıda fundus floresien anjiyografi (FFA) kullanılabilir. FFA'de retinal transit zamanında gecikme ve retinal ödeme bağlı arka koroid floresansının engellenmesi sonucu etkilenen bölgede hipofloresans görülür.^[7] Ayrıca non-invazif testler olan Optik Koherens Tomografi (OKT) ve Optik koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA)'den de yarala-

nılabilir. Akut dönemde OKT’ de iç retinal katmanlardaki ödeme bağlı kalınlaşma izlenirken, daha sonra ödemin çekilmesi ve iskemi sonucu inceltme izlenir. OKTA ile yüzeyel ve derin kapiller pleksus anomalileri gösterilerek retinal arteriyel oklüzyon teşhis edilebilir.^[8]

Genetik

Retinal arter tıkanıklığının doğrudan herediter geçişi olmaz, ancak belli başlı bozuklukların herediter olarak kalıtıldığı durumlarda bunlara sekonder olarak gelişebilir. RAT genellikle 60 yaş üzerinde görülmekle birlikte 40 yaş altında da görülebilmektedir.^[4] RAT özellikle 40 yaş altında görüldüğünde, protein S eksikliği^[9-11], protein C eksikliği^[12], antitrombin 3 eksikliği^[13], faktor V leiden mutasyonu^[14-16] ve protrombin G20210A geni mutasyonunu^[14,16] gibi herediter bozukluklara sekonder olarak gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Protein S ve protein C, K vitamini bağımlı plazma proteinleri olup faktör 5 ve 8 seviyesinde pıhtılaşmayı engellemektedirler. Bu faktörlerin eksikliği otozomal dominant olarak kalıtıldığı bilinmekle birlikte sonradan karaciğer hastalığı ve intravasküler koagülasyon gibi kazanılmış nedenlere bağlı olarak da görülebilmektedir. Antitrombin 3 prokoagülan faktörleri inhibe edici etkisi nedeniyle antikoagülan olarak fonksiyon görür. Antitrombin 3 eksikliğinde koagülasyon eğilimi artar.^[17] Faktör V molekülü aktif protein C’nin parçalayıcı etkisine genetik defekt sonucunda dirençli hale gelir ve sonuçta tromboza eğilim artar.^[14,15] Protrombin G20210A geni mutasyonunun da tromboza eğilimi artırdığı tespit edilmiştir.^[14] Bu bozukluklar kanda koagülasyon eğilimini artırmakta ve başta venler olmak üzere arterlerde de tromboza ve tromboembolik olaylara neden olmaktadır.

Risk Faktörleri

Retinal arter tıkanıklıkları genellikle emboliye bağlı olarak olarak gelişir. Emboli kaynakları genellikle karotik arter hastalığına bağlı aterosklerotik plaklardan olmakla birlikte kardiyak hastalıklara sekonder aterosklerotik plaklardan da olabilmektedir.^[2] Sigara kullanımı, oral kontraseptif kullanımı, gebelik, antifosfolipid sendromu, hiperhomosistinemisi, edinilmiş protein c eksikliği gibi durumlar hastalarda koagülasyon eğilimini artırmakta ve RAT için risk oluşturmaktadır.^[1,18-23] Ayrıca sistemik hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, hiperkolesterolemi de risk faktörleri arasındadır.^[1,24,25] Göz içi basıncının ani yükselmesi ve optik disk druzeni de oküler perfüzyonu azaltarak RAT’a yol açabilmektedir.^[26,27] Spinal cerrahi sırasında hastanın prone pozisyonda yatması da glob üzerinde basınç artışına yol açarak RAT’a neden olabilmektedir.^[28,29] Nadir de olsa fasiyal kozmetik girişimler ve dental uygulamalar sırasında fasiyal damarlara ilaç ya da kozmetik materyal enjeksiyonu RAT’a neden olabilmektedir.^[30]

Patogenez ve sistemik hastalıklar

Her şey retinal arterin oklüzyonu ile başlar. Oklüzyon 3 nedene bağlı olarak gelişebilir.

1. Emboliye bağlı olabilir ki, bu karotis arter veya kardiyak kaynaklı olabilir,^[1]
2. Hemodinamik nedenlere bağlı olarak karotis arter stenozu sonucu olabilir,^[31]
3. Serotonin salınımına bağlı olarak özellikle aterosklerotik lezyonların varlığında arteriyel spazm sonucu gelişebilir.^[32]

Retinal arterin tıkanması sonucu retinada iskemi başlar ve eğer tıkanma tekrar açılmaz ise retinal nekroz ile sonuçlanabilir. Akut dönemde iç retina katmanlarında ödem ve gangliyon hücre nükleüsünde büzüşme olur. Retinal iskemi daha da ilerlerse retina artık opaklaşır ve nihayetinde retina sarı-beyaz görünümüne bürünür.^[33] Yaklaşık 4-6 hafta sonra retinal ödem çözülmeye başlar ve retinada inceltme olur, optik disk soluklaşır ve optik disk etrafındaki retina sinir lifi tabakası kaybı izlenir.^[34] Retinanın dış katmanları olan, dış nükleer tabaka, dış pleksiform tabaka ve fotoreseptör tabakasında herhangi bir bozulma söz konusu olmaz.^[35] Birçok sistemik hastalık RAT ile ilişkili bulunmuştur. Hipertansiyon, karotik arter stenozu, koroner arter hastalığı, kardiyak aritmi, kardiyak kapak hastalığı, foramen ovale, koroner damara stent takılmış olması, kalp yetmezliği, koroner damar bypass cerrahisi geçirilmesi gibi kardiyovasküler hastalıklar, renal hastalıklar, diabetes mellitus ve dev hücreli (Temporal) arterit en önemli sistemik hastalıklarla ilişkili nedenlerdendir.^[36-38] Ayrıca sistemik lupus eritematozis, poliarteritis nodoza, AIDS, orak hücreli anemi, dengue virüs enfeksiyonu, batı Nil virüsü enfeksiyonu, çiçek aşısı sonrası, Churg-Strauss sendromu, Fabry hastalığı, Behçet hastalığı, migren, toksoplazmozis, herpes simpleks enfeksiyonu, Susac sendromu gibi hastalıklar da vaka serisi şeklinde rapor edilmiş RAT ile ilişkili hastalıklardır.^[1,39-43]

SONUÇ

RAT çoğunlukla emboli ile retinal arterin tıkanmasına bağlı olarak gelişen ve birçok sistemik hastalıkla ilişkili bir durumdur. Hastalığın acil olarak tedavi edilmesi gerektiği akılda tutulmalıdır. Retinal iskemi durumunda başlangıçta iç retina katmanlarında ödeme bağlı kalınlık artışı izlenirken, 4-6 hafta sonrasında ise iç retina katmanlarında inceltme ile sonuçlanır. Özellikle 40 yaş altı bireylerde RAT tıkanıklığı geliştiği durumlarda koagülasyon eğilimi yaratan herediter hastalıklara ikincil olarak gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Retinal artery occlusion: associated systemic and ophthalmic abnormalities. *Ophthalmology*. 2009;116(10):1928-1936.
2. Hayreh SS. Acute retinal arterial occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res*. 2011; 30(5): 359-94.
3. Rumelt S, Dorenboim Y, Rehany U. Aggressive systematic treatment for central retinal artery occlusion. *Am J Ophthalmol* 1999; 128(6): 733-738.
4. Brown GC, Magargal LE, Shields JA, Goldberg RE, Walsh PN. Retinal arterial obstruction in children and young adults. *Ophthalmology* 1981; 88(1):18-25.
5. Leavitt JA, Larson TA, Hodge DO, Gullerud RE. The incidence of central retinal artery occlusion in Olmsted County, Minnesota. *Am J Ophthalmol*. 2011; 152(5): 820-823
6. Simental DEA, Enrique A. Melo-Granados R, Quezada SC, Manuel A. Páez Escamilla MAP, et al. Hemiretinal Artery Occlusion in an 11-Year-Old Child with Dextrocardia. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2016; 2016: 5104789.
7. Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol*. 2015; 133(1): 45-50
8. Bonini filho MA, Adhit M, de Carlo TE, Ferrara D, Bauman CR, Witkin AJ. Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Artery Occlusion. *Retina*. 2015; 35(11): 2339-46.
9. Golub BM, Sibony PA, Collar BS. Protein S Deficiency Associated With Central Retinal Artery Occlusion. *Arch Ophthalmol*.1990;108(7):918.
10. Ahmad SS, Gani SA, Lau LL. Protein S Deficiency Related Retinal Artery

- Occlusion in a Pregnant Chinese Woman American Journal of Medical Case Reports, 2014; 2(9):175-180.
11. Greven CM, Weaver RG, Owen J, Slusher MM. Protein S deficiency and bilateral branch retinal artery occlusion. *Ophthalmology*. 1991; 98(1): 33-4.
 12. Nelson ME, Talbot JF, Preston FE. Recurrent multiple-branch retinal arteriolar occlusions in a patient with protein C deficiency. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1989; 227(5):443-7.
 13. Bertram BI, Remky A, Arend O, Wolf S, Reim M. Protein C, protein S, and antithrombin III in acute ocular occlusive diseases. *Ger J Ophthalmol*. 1995; 4(6): 332-5.
 14. Ben-Ami R, Zeltser D, Leibowitz I, Berliner SA. Retinal artery occlusion in a patient with factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2002; 13(1): 57-9.
 15. Larsson J. Central retinal artery occlusion in a patient homozygous for factor V Leiden. *Am J Ophthalmol*. 2000; 129(6): 816-7.
 16. Weger M, Renner W, Pinter O, Stanger O, Temmel W, Fellner P, et al. Role of factor V Leiden and prothrombin 20210A in patients with retinal artery occlusion. *Eye (Lond)*. 2003; 17(6): 731-4.
 17. Collier BS, Owen J, Jesty J, Horowitz D, Reitman MJ, Spear J, et al. Deficiency of plasma protein S, protein C, or antithrombin III and arterial thrombosis. *Arteriosclerosis*. 1987; 7(5): 456-62.
 18. Pianka P, Almog Y, Man O, Goldstein M, Sela BA, Loewenstein A. Hyperhomocystinemia in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, central retinal artery occlusion, and central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2000; 107(8): 1588-92.
 19. Cobo-Soriano R1, Sánchez-Ramón S, Aparicio MJ, Teijeiro MA, Vidal P, Suárez-Leoz M, et al. Antiphospholipid antibodies and retinal thrombosis in patients without risk factors: a prospective case-control study. *Am J Ophthalmol*. 1999; 128(6): 725-32.
 20. Lee KE, Klein BE, Klein R, Meuer SM. Association of retinal vessel caliber to optic disc and cup diameters. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48(1): 63-67.
 21. Cheng HC, Pan RH, Yeh HJ, Lai KR, Yen MY, Chan CL, et al. Ambient Air Pollution and the Risk of Central Retinal Artery Occlusion. *Ophthalmology*. 2016; 123(12): 2603-2609.
 22. Glueck CJ, Hutchins RK, Jurantee J, Khan Z, Wang P. Thrombophilia and retinal vascular occlusion. *Clin Ophthalmol*. 2012; 6: 1377-84.
 23. Lemos JA, Teixeira C, Carvalho R, Fernandes T. Combined Central Retinal Artery and Vein Occlusion Associated with Factor V Leiden Mutation and Treated with Hyperbaric Oxygen Case Rep *Ophthalmol*. 2015; 6(3): 462-468.
 24. Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. Retinal emboli and cardiovascular disease: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2003; 121(10): 1446-51.
 25. Wong TY, Larsen EK, Klein R, Mitchell P, Couper DJ, Klein BE, et al. Cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion and arteriolar emboli: the Atherosclerosis Risk in Communities & Cardiovascular Health studies. *Ophthalmology* 2005; 112(4): 540-7.
 26. Brown GC, Magargal LE, Shields JA, Goldberg RE, Walsh PN. Retinal arterial obstruction in children and young adults. *Ophthalmology*. 1981; 88(1): 18-25.
 27. Bruno A, Jones WL, Austin JK, Carter S, Qualls C. Vascular outcome in men with asymptomatic retinal cholesterol emboli. A cohort study. *Ann Intern Med*. 1995; 122(4): 249-53.
 28. Chang SH, Miller NR. The incidence of vision loss due to perioperative ischemic optic neuropathy associated with spine surgery: the Johns Hopkins Hospital Experience. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005; 30(11): 1299-302.
 29. Sys J, Michielsens J, Mertens E, Verstreken J, Tassignon MJ. Central retinal artery occlusion after spinal surgery. *Eur Spine J*. 1996; 5(1): 74-8.
 30. Park SW, Woo SJ, Park KH, Huh JW, Jung C, Kwon OK. Iatrogenic retinal artery occlusion caused by cosmetic facial filler injections. *Am J Ophthalmol*. 2012; 154(4): 653-662.e1.
 31. Sharma S, Pater JL, Lam M, Cruess AF. Can different types of retinal emboli be reliably differentiated from one another? An inter- and intraobserver agreement study. *Can J Ophthalmol* 1998; 33(3): 144-8.
 32. Hayreh SS, Piegors DJ, Heistad DD. Serotonin-induced constriction of ocular arteries in atherosclerotic monkeys: implications for ischemic disorders of retina and optic nerve head. *Arch Ophthalmol* 1997; 115(2): 220-8.
 33. Farris W. Central Retinal Artery Occlusion. Waymack J (ed). StatPearls Knowledge Base. E book. StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Updated: 1/23/2019 1:47:08 AM.
 34. S Sharma, M Brown, GC Brown. Retinal artery occlusion. *Ophthalmology Clinics of North America*. 1998; 11(4), 591-600.
 35. Sho K, Takahashi K, Fukuchi T, et al. Quantitative evaluation of ischemia-reperfusion injury by optical coherence tomography in the rat retina. *Jpn J Ophthalmol*. 2005; 49(2): 109-13.
 36. Chang YS, Ho CH, Chu CC, Wang JJ, Tseng SH, Jan RL. Risk of retinal artery occlusion in patients with diabetes mellitus: A retrospective large-scale cohort study. *PLoS One*. 2018; 13(8): e0201627.
 37. Callizo J, Feltgen N, Pantenburg S, Wolf A, Neubauer AS, Jurkles B et al. European Assessment Group for Lysis in the Eye Cardiovascular Risk Factors in Central Retinal Artery Occlusion: Results of a Prospective and Standardized Medical Examination. *Ophthalmology*. 2015; 122(9): 1881-8.
 38. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B. Ocular manifestations of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol* 1998; 125(4): 509-20.
 39. Hayreh SS. Pathogenesis of occlusion of the central retinal vessels. *Am J Ophthalmol* 1971; 72(5): 998-1011.
 40. Hayreh SS. Blood supply of the optic nerve head and its role in optic atrophy, glaucoma, and oedema of the optic disc. *Br J Ophthalmol* 1969; 53(11): 721-48.
 41. Susac JO, Egan RA, Rennebohm RM, Lubow M. Susac's syndrome: 1975-2005 microangiopathy/autoimmune endotheliopathy. *J Neurol Sci* 2007; 257(1-2): 270-2.
 42. Aubart-Cohen F, Klein I, Alexandra JF, Bodaghi B, Doan S, Fardeau C, et al. Long-term outcome in Susac syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2007; 86(2): 93-102.
 43. Gordon DL, Hayreh SS, Adams HP Jr. Microangiopathy of the brain, retina, and ear: improvement without immunosuppressive therapy. *Stroke* 1991; 22(7): 933-7.



Dr. Öğr. Üyesi Sait ALİM

Erciyes üniversitesi Tıp Fakültesinden 2006 yılında mezun oldu. 2006-2011 yılları arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Göz kliniğinde Göz hastalıkları ihtisasını tamamladı. 2011 yılında Tokat devlet hastanesine zorunlu hizmetini tamamlamak üzere atandı. Zorunlu hizmet sonrasında 2014 yılında Tokat Gaziosmanpaşa üniversitesi Tıp Fakültesi Göz hastalıkları Ana Bilim Dalında öğretim üyesi olarak göreve başladı. Halen aynı üniversitede görevine devam etmektedir. Evli ve iki çocuk babasıdır.