

Trombofili ve Retina

Thrombophilia and Retina

*Umut Aslı Dinç / ORCID No: 00000-0002-6008-3851,

*Prof. Dr. Üsküdar Üniversitesi Tıp Fakültesi Memorial Ataşehir Hastanesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 27.06.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 25.09.2022 DOI: 10.37783/CRJ-0351

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Umut Aslı Dinç, Üsküdar Üniversitesi Tıp Fakültesi Memorial Ataşehir Hastanesi, İstanbul

Tel./Phone: +90 532208776, E-posta/E-mail: umutdinc@yahoo.com

ÖZ

Retinal vasküler tıkanıklıklar görme kaybı yaratan en sık görülen retina hastalıklarındandır. Trombofili, genetik veya akkiz tromboz oluşturan faktörler sonucunda ortaya çıkan tromboz eğilimidir. Retina arter ve ven oklüzyonlarında bildirilen en sık trombofilik bozukluk Faktör V Leiden mutasyonu ve Antifosfolipid Antikor Sendromu olup, en az sıklıkla bildirilen trombofilik bozukluk Anti-trombin III, Protein S, Protein C eksiklikleridir. Bunlara ilaveten hiperhomosisteinemi ve Metilentetrahidrofolat redüktaz polimorfizmine de sık rastlanmaktadır. Herhangi bir sistemik hastalığı olmayan yaşlı hastalarda, genç hastalarda, bilateral retinal vasküler tıkanıklığının görüldüğü olgularda, önceki tromboemboli öyküsü tarifleyen olgularda veya ailede tromboz öyküsü varlığında trombofili ve koagulopati açısından detaylı araştırma yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Trombofili, retinal vasküler hastalıklar, koagulopati

ABSTRACT

Retinal vascular occlusions are one of the most common retinal diseases that cause vision loss. Thrombophilia is the tendency of the formation of thrombosis secondary to genetic or acquired factors. The most frequent thrombophilic disorders reported in retinal arterial and venous occlusions are Factor V Leiden mutation and Antiphospholipid Syndrome, whereas the least reported thrombophilic conditions are Anti-thrombin III, Protein S, and Protein C deficiencies. In addition, Hyperhomocysteinemia and Methylenetetrahydrofolate Reductase polymorphism are frequently seen. When retinal vascular occlusions are seen in elderly patients without any systemic diseases, in young patients, in patients with previous thromboembolic events or family thrombosis history, thrombophilia screening tests should be performed in detail.

Keywords: Thrombophilia, retinal vascular disorders, coagulopathy

Giriş

Dünya genelinde retinal vasküler tıkanıklıklar en önemli görme kaybı nedenlerindendir. Diabetik retinopati sonrasında ikinci sıklıkta görülen vasküler retina hastalıkları, retinal damar tıkanıklıklarıdır. Retinal vasküler tıkanıklıklar, retinal arterlerin oklüzyonu, retinal venlerin oklüzyonu ve non-arteritik iskemik optik nöropati olarak üç gruptan oluşur.

Retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT) en sık venöz oklüzyon tipi olup, ikinci sıklıkta olan santral retinal ven tıkanıklığından (SRVT) 4-6 kat fazla görülmektedir.^[1] Santral retinal ven, hemi-santral retinal ven veya retinal ven dal tıkanıklıkları olarak üç grupta gelişen retinal ven tıkanıklıkları gelişimi risk faktörleri arasında ileri yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, hiperlipidemi, artmış vücut kitle indeksi, açık açılı glokom, hiperviskosite sendromları ve trombofili nedenleri yer almaktadır. Genç hastalarda sistemik hastalıklar dışında koagulopati varlığı daha sık görülmektedir.^[1]

Retinal arter tıkanıklıkları gelişiminde hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara kullanımı varlığı risk oluşturmaktadır olup aynı zamanda bu faktörler karotis arter aterosklerozu oluşu-

munu arttırmaktadır. Kardiyak kapak hastalıkları, büyük kemik kırıkları, intravenöz ilaç bağımlılığı, anjioplasti sonrası ve amnion sıvı embolisi gelişimi emboli riskini artırarak retinal arter tıkanıklıklarına yol açmaktadır.^[2]

Non-arteritik iskemik optik nöropati (NAION) gelişiminde kısa posterior silier arterler, pial dolaşım ve optik sinir başındaki retinal dolaşımı etkileyen lokal faktörler rol almaktadır.^[2] Diabetes mellitus, artmış vücut kitle indeksi, iskemik kalp hastalığı, hiperkolesterolemi ve akut hipotansiyon gibi sistemik faktörler optik sinir başı vasküler dolaşımını etkilemektedir.^[3,4]

Trombofili ve Retina

Trombofili, genetik veya akkiz tromboz oluşturan faktörler sonucunda ortaya çıkan tromboz eğilimidir (Tablo 1 ve Tablo 2).^[5] Vasküler hasar gelişince koagülasyon sistemi aktive olur ve fibrinojenden fibrin oluşarak kan pıhtısı oluşmaktadır (Şekil 1). Koagülasyon hemostasisi Protein C, Protein S, Antitrombin III faktörlerini de içeren birçok bileşenle sağlanmaktadır. Fizyolojik koşullarda koagülasyon ve antikoagülasyon arasında bir denge mevcuttur.^[6]

Trombofili hastalarında oluşan retinal vasküler tıkanıklıkla-

Tablo 1. Kalıtsal Trombofili Nedenleri

Antitrombin III eksikliği
Protein C eksikliği
Protein S eksikliği
Protrombin G20210A mutasyonu
Faktör V Leiden mutasyonu
Sistatyonin beta sentetaz, methionin sentetaz, metilentetrahidrofolat redüktazın kalıtsal eksikliklerine bağlı Hiperhomosisteinemi
Heparin kofaktör II eksikliği
Plazminojen eksikliği
Disfibrinojenemiler
Faktör VIII koagulan hiperaktivitesi
Faktör XII eksikliği

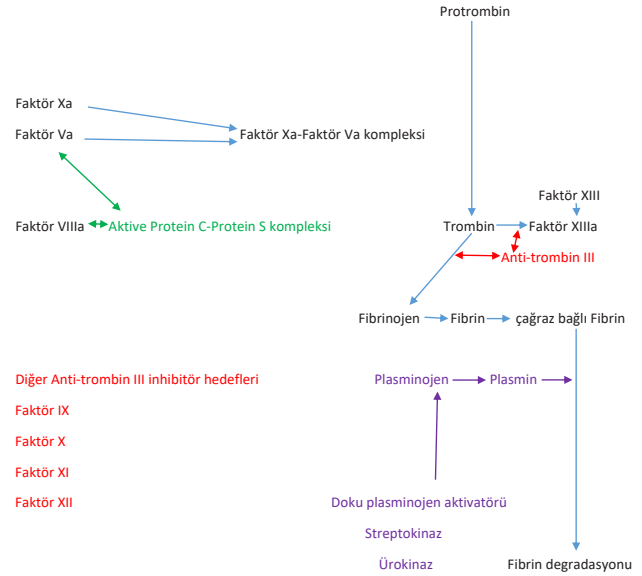
Tablo 2. Akkiz Trombofili Nedenleri

Travma
Gebelik
Oral kontraseptif kullanımı
Hormon replasman tedavisi
Majör cerrahi geçirilmesi
Tamoksifen kullanımı
Uzun seyahat
Konjestif kalp yetmezliği
İmmobilizasyon
Antifosfolipid antikorlar
Myeloproliferatif hastalıklar
Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
İnflamatuvar bağırsak hastalığı
Nefrotik Sendrom
Hiperviskosite
Hiperlökositoz
Orak hücreli anemi

Tablo 3. Retinal vasküler hastalıkları için ilk olarak önerilen tarama testleri

Hiperviskosite
Tam kan sayımı ve periferik yayma
Tam kan biyokimya paneli
Total protein-albumin farkı
Serum viskozitesi ölçümü
Hiperkoagulopati
Protrombin zamanı
Parsiyel tromboplastin zamanı
Faktör V Leiden
Protrombin G20210A mutasyonu
Metilentetrahidrofolat redüktaz mutasyonu
Antikardiolipin antikor
Lupus antikoagulan
Protein C
Protein S
Anti-trombin III

rın insidansı tam olarak bilinmemektedir.^[7,8] Retina arter ve ven oklüzyonlarında bildirilen en sık trombofilik bozukluk Faktör V Leiden mutasyonu ve Antifosfolipid Antikor Sendromu (AFAS) olup, en az sıklıkla bildirilen trombofilik bozukluk Anti-trombin III, Protein S, Protein C eksiklikleridir.^[8] Bunlara ilaveten hiperhomosisteinemi ve Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR)



Şekil 1. Ana endojen koagülasyon yolağı. Ana yolak siyah renkte gösterilmiş olup, anti-trombin III, protein C, doku plazminojen aktivatör yolları renkli şekilde şematize edilmiştir

polimorfizmine de sık rastlanmaktadır. Anti-trombin III, Protein S, Protein C eksikliklerinde retinal arter ve ven tıkanıklıkları meydana gelirken, AFAS'da sıklıkla retinal arter oklüzyonu görülmektedir.^[7]

Retinal vasküler oklüzyon gelişen hastalarda özellikle daha genç ve eşlik eden risk faktörü olmayan hastalarda olası trombofili tanısını koyan ve trombofili değerlendirilmesini başlatan klinisyen göz hekimi olmaktadır.^[9]

Trombofili için tarama testlerini her hastaya yapmak makul değildir. Ancak tarama testleri, öncesinde tromboembolik olay öyküsü olan yaşlı hastalarda ve herhangi bir risk faktörü olmayan genç hastalarda mutlaka yapılmalıdır.^[10] Tarama testlerinin başlıca amacı aynı bölgede trombozun rekürrensini önlenmesi, başka bölgelerde tromboz oluşumunun engellenmesi ve önleyici tedaviden fayda görebilecek birinci derece akrabaların saptanmasıdır.^[11]

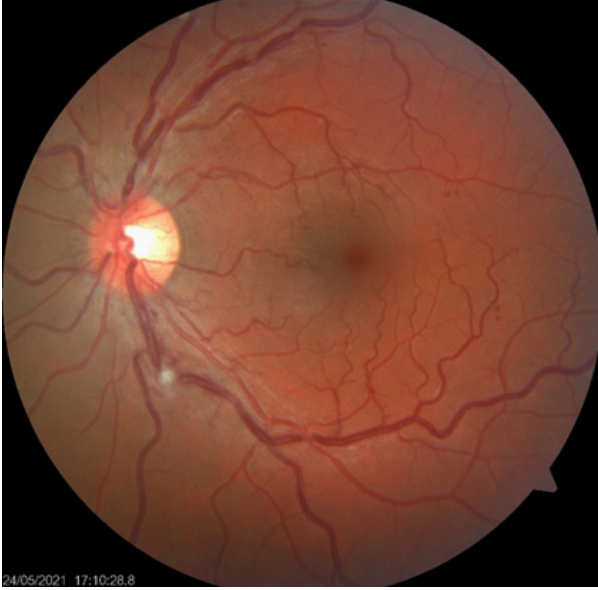
Hastaların hem kalıtsal hem de akkiz trombofili nedenleri açısından taranması idealdir (Tablo 3). Böylece gerekirse daha ileri aile taraması yapılabilen ve önleyici anti-tromboz tedavi ile ileri vasküler hastalıklar önenebilmektedir.

Sık Bildirilen Trombofili Nedenleri

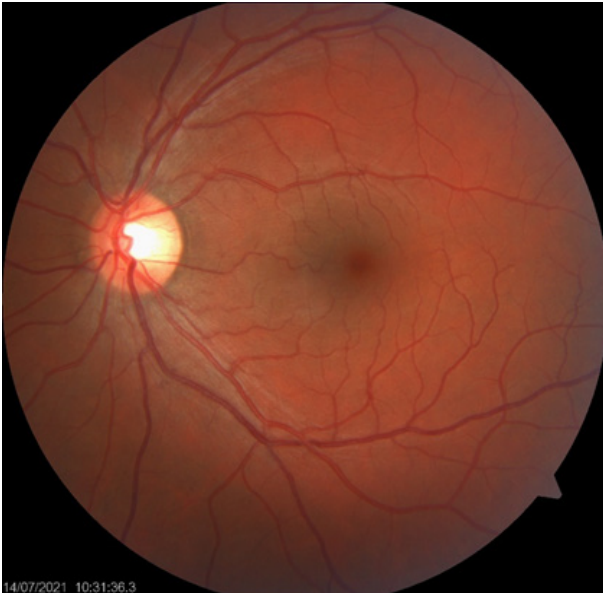
Faktör V Leiden Mutasyonu

Faktör V, dolaşımda inaktif prokofaktör olarak mevcuttur. Protein C, aktive olunca doğal bir antikoagulan olarak görev yapar ve aktive olan Faktör V ve VIII'i degrade eder. Faktör V, Protrombinin Trombine dönüşümünde Faktör Xa ile birlikte görev alır. Aktive Protein C ile proteolitik yıkıma uğrar. Trombin, vasküler endotele bağlanınca Protein C'yi aktive eder. Mutasyon sonucunda bu yıkıma karşı gelişen direnç tromboz oluşumuna neden olur. Aktive Protein C rezistansının %95 nedeni, Faktör V Leiden olarak adlandırılan Faktör V genindeki tek nokta mutasyonudur (FV R506Q).^[12,13] Faktör V Leiden mutasyonu, en sık görülen kalıtsal trombofili türüdür.^[14] Otozomal dominant yolla kalıtımı olmaktadır.

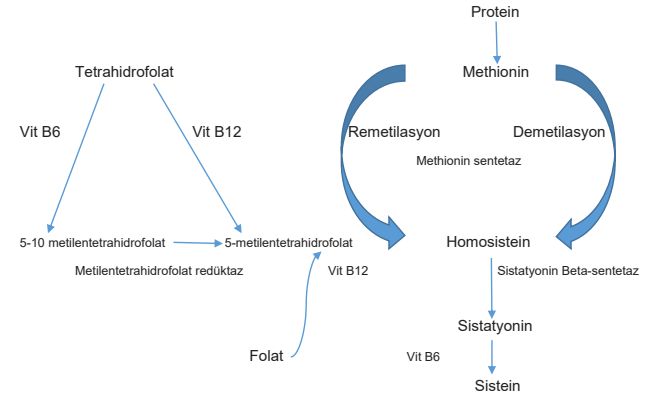
Diğer aktive protein C rezistansı arasında nedenleri gebelik, majör cerrahi, oral kontraseptifler, lupus antikoagulanı ve Faktör VIIa yüksekliği yer almaktadır.^[2] Beyaz ırkta yaklaşık %15'e varan düzeyde Faktör V Leiden mutasyonu mevcuttur.^[15] Ülkemizde bu mutasyonun görülme sıklığı %7,1 olarak bildirilmiştir.^[5] Çalışmalarda tromboz gelişimi için homozigot ve heterozigot bireylerde travma, cerrahi, gebelik gibi ek risk faktörlerinin varlığı saptanmıştır.^[16] Sınırlı sayıda değişik tromboz faktörlerinin de eşlik ettiği retinal arter oklüzyonları gelişimi bildirilmekle birlikte, Faktör V Leiden mutasyonu sonucunda sıklıkla retinal ven oklüzyonları gelişmektedir.^[2,17]



Resim 1. Sol gözde 2 gündür bulanık görme şikayeti ile başvuran 38 yaşındaki erkek hastada sol gözde santral retinal ven oklüzyonu tespit edildi. Hiperhomosisteinemi tespit edildikten sonra hızlıca heparin tedavisi başlandı.



Resim 2. Heparin tedavisinin 3. haftasında santral retinal ven oklüzyonu tablosunda belirgin düzelme olduğu görüldü. Resim 2'de, Resim 1'de izlenen yüzeyel hemorajilerin rezorbe olduğu ve artan retinal ven kalibrasyonundaki belirgin düzelme görülmekte. Heparin tedavisi 1 ay sonunda kesildi ve oral antikoagülan ve vitamin takviye tedavisi ile takibe devam edildi.



Şekil 2. Homosistein metabolizması

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) mutasyonu

Homosistein yüksek reaktif bir amino-asitdir (Şekil 2). Hiperhomosisteinemi varlığında vasküler endotel disfonksiyonu oluşarak hem arteriyel hem de venöz tromboz riski artmaktadır (Resim 1 ve 2).^[2,10,14,18] Hiperhomosisteinemi sonrasında gelişen tromboz patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Hiperhomosisteinemi sigara kullanımı, ileri yaş, böbrek yetmezliği, tiazid diüretik kullanımı, folat eksikliği ve B12 eksikliklerinde ortaya çıkmaktadır.^[2] Genetik hiperhomosisteinemi ise sistatyonin beta sentetaz geni ve MTHFR gen mutasyonlarında oluşmaktadır (Şekil 2).^[2,19] MTHFR gen defektleri homozigot ve heterozigot olarak izlenmektedir. Homozigot MTHFR gen defektleri toplumda %14-15 arasında bildirilmekte olup, heterozigot MTHFR gen defektleri ise %30-40 arasında bildirilmektedir.^[20] MTHFR gen defektlerinde en sık görülen mutasyon C677T ve A1298C mutasyonlarıdır. MTHFR A1298C mutasyonları, C677T gen mutasyonlarına göre daha hafif klinik seyir göstermektedir.^[20]

Etiyolojiye bakılmaksızın hiperhomosisteinemide tromboz gelişiminin önlenmesinde folat, vitamin B-6 ve vitamin B-12 günlük vitamin tedavisi basit, ucuz ve etkili olmaktadır.

Antifosfolipid Antikor Sendromu (Hughes Sendromu)

Fosfolipide karşı oluşan antikorlar, koagulasyon kaskadını tetikler ve böylece hem arteriyel hem de venöz trombozlar oluşur. Antifosfolipid antikorlar membranlardaki aniyonik fosfolipidleri tanıyan oto-immün antikorlardır. Antifosfolipid antikorların, Lupus antikoagulanı ve antikardiolipin antikorları olarak bilinen 2 türü vardır. Hastaların % 8'inde oküler tutulum gelişir.^[21] AFAS, herhangi bir oto-immün hastalık olmaksızın primer olarak gelişebileceği gibi Sistemik Lupus Eritematosus (SLE), gebelik, malignansi ve enfeksiyonlara sekonder olarak ortaya çıkabilir.^[14] Antifosfolipid antikorların trombofilik olayları nasıl indüklediği tam olarak bilinmemektedir. Tüm SLE olgularının yaklaşık olarak %30'unda AFAS ortaya çıkmaktadır. Primer AFAS'da multipl rekürren arteriyel veya venöz tromboemboliler, trombositopeni ve multipl düşük gebelik öyküsü mevcuttur. Antifosfolipid antikorlar SLE hastalarında özellikle büyük damar oklüzyonları ile bağlantılıdır.^[22] Tanı serumda antikardiolipin antikorlarının saptanması veya kanda lupus antikoagulanı aktivitesi ölçümü ile konulur.

Protein C Eksikliği- Protein S Eksikliği- Antitrombin III eksikliği

Protein C ve Protein S, K vitamini bağımlı glikoproteinler olup karaciğerde sentezlenmektedir. Protein C, doğal bir anti-ko-

agülandır. Protein C eksikliği otozomal resesif olarak aktarılır. Protein C, Faktör Va ve VIIa'yı inhibe ederek Trombin oluşumunu azaltmaktadır. Protein C eksikliği olan homozigot bireylerde Protein C aktivitesi % 1'in altında olup, hayatın ilk günlerinde tromboemboli gelişmektedir.^[23] Heterozigot bireylerde Protein C aktivitesi % 50 civarında olup, yaşamın ilk dekadlarında bireyler asemptomatik kalırlar.^[24]

Protein S, Protein C'nin etkisini arttıran bir ko-faktördür. Anti-trombin III, Trombini inaktive eder. Anti-trombin III ayrıca Faktör Xa, IXa, XIIa, aktive Protein C ve kallikreini de inaktive etmektedir. Protein C, Protein S ve Anti-trombin III eksiklikleri diğer trombofili nedenlerinden çok daha seyrek olarak görülmektedir.^[24]

Sonuç

Retinal vasküler tıkanıklıklarının etiolojisinde kalıtsal veya akkiz trombofilinin göz ardı edilmemesi gerekmektedir.^[8] Kalıtım-

sal ve akkiz trombofili türleri nedeniyle gelişen retinal vasküler tıkanıklıklarının insidansı tam olarak bilinmemektedir.^[8] Literatürde retinal vasküler oklüzyon olgularında trombofili insidansı oldukça değişen oranlarda bildirilmekte olup özellikli olgularda trombofili olasılığı akıldan çıkarılmamalıdır. Retinal vasküler tıkanıklığı olan olgular sistemik ateroskleroz, hipertansiyon, diabetes mellitus ve hiperlipidemi gibi ana sistemik ve metabolik hastalıklar açısından dahiliye uzmanı ile birlikte mutlaka değerlendirilmelidir. Herhangi bir sistemik hastalığı olmayan yaşlı hastalarda, genç hastalarda (<50 yaş), bilateral retinal vasküler tıkanıklığın görüldüğü olgularda, önceki tromboemboli öyküsü tarifleyen olgularda veya ailede tromboz öyküsü varlığında trombofili ve koagulopati açısından detaylı araştırma tercihan hematoloji bölümü ile birlikte yapılmalıdır.^[25] Söz konusu olgularda yapılan trombofili taramasının hedefi, gelecek sistemik veya oküler vasküler tıkanıklıkların engellenmesi ve olası ailesel asemptomatik bireylerin saptanması olmaktadır.

Kaynaklar

1. Kolar P. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: a meta-analysis of published clinical data. *J Ophthalmology* 2014; 2014: 724780.
2. Chak M, Wallace GR, Graham EM, Stanford MR. Thrombophilia: genetic polymorphisms and their association with retinal vascular occlusive disease. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(7): 883-886.
3. Jacobson DM, Vierkant RA, Belongia EA. Nonarteritic ischaemic neuropathy: A case control study of potential risk factors. *Arch Ophthalmol* 1997; 115(11): 1403-1407.
4. Salomon O, Huna-Baron R, Kurtz S, Steinberg DM, Moisseiev J, Rosenberg N, et al. Analysis of prothrombotic and vascular risk factors in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology* 1999; 106(4): 739-742.
5. Beyan C. Trombofilili hastada tanısal yaklaşım. *Türk Hematoloji Derneği Temel Hemostaz Tromboz Kursu*, sayfa 68-75.
6. Marcinkowska A, Cisiecki S, Rozalski M. Platelet and thrombophilia-related risk factors of retinal vein occlusion. *J Clin Med* 2021;10(14):3080.
7. Romiti GF, Corica B, Borgi M, Visioli G, Pacella E, Cangemi R, et al. Inherited and acquired thrombophilia in adults with retinal vascular occlusion: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2020; 18(12): 3249-3266.
8. Doğan E, Altıparmak UE, Fen T, Üner G, Acar MA, Örnek F. Multipl kalıtsal trombofili ve tekrarlayan retinal ven tıkanıklığı. *Retina Vitreus* 2012; 20(4): 315-218.
9. Dixon SG, Bruce CT, Glueck CJ, Sisk RA, Hutchins RK, Jetty V, et al. Retinal vascular occlusion: a window to diagnosis of familial and acquired thrombophilia and hypofibrinolysis, with important ramifications for pregnancy outcomes. *Clinical Ophthalmology* 2016; 10: 1479-1486.
10. Fegan CD. Central retinal vein occlusion and thrombophilia. *Eye* 2002; 16(1): 98-106.
11. Kirkegaard K, Heegaard S, Hvas AM. No evidence for thrombophilia in patient with retinal vein occlusion: a systematic GRADE-based review. *Acta Ophthalmologica* 2017; 95(1): 12-19.
12. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369(6475): 64-67.
13. Huisman MV, Rosendaal F. Thrombophilia. *Curr Opin Haematol* 1999; 6(5): 291-297.
14. Rajagopal R, Apte RS. Seeing through thick and through thin: Retinal manifestations of thrombophilic and hyperviscosity syndromes. *Survey of Ophthalmology* 2016; 61(2): 236-247.
15. Bertina RM, Rosendaal FR. Venous thrombosis-the interaction of genes and environment. *N Engl J Med* 1998; 338(25): 1840-1841.
16. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral vein thrombosis in carriers of a prothrombin gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998; 338(25): 1793-1797.
17. Greiner K, Hafner G, Dick B, Peetz D, Prellwitz W, Pfeiffer N. Retinal vascular occlusions and deficiencies in the protein C pathway. *Am J Ophthalmol* 1999; 128(1): 69-74.
18. Akay F, Altınışık M, Güven YZ. Santral retinal ven tıkanıklığı ile makula ödeminde genetik ve risk faktörleri. *Güncel Retina* 2019; 3(1): 5-8.
19. Wenzler EM, Rademakers AJJM, Boers GHJ. Hyperhomocysteinemia in retinal artery and retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1993; 115(2): 162-167.
20. Moll S, Varga EA. Homocysteine and MTHFR mutations. *Circulation* 2015; 132(1): e6-e9.
21. Karia N. Retinal vein occlusion: pathophysiology and treatment options. *Clinical Ophthalmology* 2010; 4: 809-816.
22. Paccalin M, Manic H, Bouche G, Landron C, Mercie M, Boillot C, et al. Antiphospholipid syndrome in patients with retinal venous occlusion. *Thromb Res* 2006; 117(4): 365-369.
23. Tourville E, Schachat AP. Vascular Occlusive Disease- Plasma proteins-possible risk factors for retinal vascular occlusive disease. Jousen AM, Gardner TW, Kirchhof B, Ryan SJ (ed) İçinde: *Retinal Vascular Disease*. Springer Berlin, Heidelberg. 2007; 424-442.
24. Cassels-Brown A, Minford AMB, Chatfield SL, Bradbury JA. Ophthalmic manifestations of neonatal protein C deficiency. *Br J Ophthalmol* 1994; 78(6): 486-487.
25. Yau JWY, Lee P, Wong TY, Best J, Jenkins A. Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. *Intern Med Journal* 2008; 38(12): 904-910.



Prof. Dr. Umut Aslı Dinç

1977 senesinde Ankara'da doğdum. TED Ankara Koleji'nde 1983-1994 seneleri arasında eğitim gördüm. 2000 senesinde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2005 senesinde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda göz hastalıkları ihtisasımı tamamladım. 2011 senesinde Yeditepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Doçentlik unvanını aldım. 2020 senesinde Üsküdar Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde çalışmaya başladım. Evli ve 2 çocuk annesiyim.