

Heterozigot Protrombin Gen Mutasyonu Olan Bir Olguda Santral Retinal Arter Tıkanıklığı

Occlusion of Central Retinal Artery in a Case with Heterozygote Prothrombine Gene Mutation

Uğur GÜRLEVİK¹, Mehmet ÇITIRIK², Seyhan Sonar ÖZKAN³, Berrak BİLGİNER GÜRBÜZ⁴, Orhan ZİLELİOĞLU²

Olgu Sunumu

Case Report

ÖZ

On dokuz yaşında bayan hasta ani görme kaybı ile retina birimine refere edildi. Tam bir oftalmolojik muayene yapıldı. Hastada tanıya ve etiyojiye yönelik testler uygulandı.

Düzeltilmiş görme keskinliği sağ gözde tam, sol gözde el hareketi düzeyindeydi. Biyomikroskopik muayenede ön segmentler doğal, göz içi basınçları sağda 14 mmHg, solda 16 mmHg olarak tespit edildi. Fundus muayene bulgularında sağ göz doğal idi. Sol gözde retina soluk görünümde ve kiraz kırmızısı maküla izlenmekteydi. Laboratuvar tetkiklerinde vitamin B12 ve folat eksikliği tespit edildi. Ayrıca protrombin gen mutasyonunda heterozigot pozitifliği mevcuttu. Genç hastalarda santral retinal arter tıkanıklığında etiyojik nedenlerin birinin de protrombin gen mutasyonu olabileceği düşünülmelidir. Etiyojik neden araştırılırken hematolojik problemlerin bu tabloya neden olabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Protrombin gen mutasyonu, santral retinal arter tıkanıklığı, genç hasta.

ABSTRACT

A 19 year-old woman with sudden loss of vision in her left eye was referred to our retina clinic. The patient underwent detailed ophthalmological examination and evaluated for etiology. Best corrected visual acuity was 20/20 in right eye and hand movement in left eye. On slit-lamp examination anterior chamber was normal. The intraocular pressure was 14 mmHg OD and 16 mmHg OS. Right eye was normal and left eye was a pale retina with a macular cherry-red on funduscopy. Laboratory tests revealed the Vitamin B12 and folate deficiency. Additionally, heterozygote prothrombine gene mutation was determined.

Prothrombine gene mutations should be considered as one of the etiologic factors in a young patient with central retinal artery occlusion. Hematological problems should not be forgotten as etiologic causes.

Key Words: Prothrombine gene mutation, central retinal artery occlusion, young case.

Ret-Vit 2011;19:64-67

Geliş Tarihi : 14/12/2009

Kabul Tarihi : 17/03/2010

Received : December 14, 2009

Accepted : March 17, 2010

- 1- S. B. Ankara Ulucanlar Göz Eğt. ve Araşt. Hastanesi, Ankara, Asist. Dr.
- 2- S. B. Ankara Ulucanlar Göz Eğt. ve Araşt. Hastanesi, Ankara, Uz. Dr.
- 3- S. B. Ankara Ulucanlar Göz Eğt. ve Araşt. Hastanesi, Ankara, Doç. Dr.
- 4- S. B. Ankara Dışkapı Çocuk Hastanesi, Ankara, Asist. Dr.

- 1- M.D. Asistant, Ministry of Health Ankara Ulucanlar Eye Hospital Ulucanlar Ankara / TURKEY
GURLEVİK U., ugurlevik@mynet.cm
- 2- M.D. Ministry of Health Ankara Ulucanlar Eye Hospital Ulucanlar Ankara / TURKEY
ÇITIRIK M., mcitirik@hotmail.com
ZİLELİOĞLU O., orhanzilelioglu@hotmail.com
- 3- M.D. Associate Professor, Ministry of Health Ankara Ulucanlar Eye Hospital Ulucanlar Ankara / TURKEY
ÖZKAN S.S., ssozkan@doctor.com
- 4- M.D. Asistant, Ministry of Health Ankara Dışkapı Children's Hospital, Department of Pediatric
GURBUZ B.B., bilginer@hotmail.com

Correspondence: M.D. Asistant Uğur GÜRLEVİK
Ministry of Health Ankara Ulucanlar Eye Hospital Ulucanlar Ankara / TURKEY

GİRİŞ

Santral retinal arter tıkanıklığı (SRAT) nadir görülen bir damarsal hastalıktır. Toplumda on binde bir sıklıkta görülmekte ve erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha fazla oranda belirlenmektedir. Hastalık birinci ve dokuzuncu dekatlarda görülebilmesiyle beraber en fazla altıncı dekatta ortaya çıkmaktadır.¹

SRAT'da tıkanma optik sinirin içinde olduğundan tıkanıklığın yeri oftalmoskopik olarak görülememektedir. Santral retinal arter tıkanıklığının en sık nedenlerinden biri arterin tromboz nedeniyle tıkanmasıdır.² SRAT ileri yaşta daha sık görüldüğü için ateroskleroz zemininde gelişen tromboz bu tabloya neden olmaktadır.

Genç yaştaki hastalarda ileri yaştaki olgulara göre etiyolojik neden daha farklı olmaktadır. Kardiyak veya hiperkoagülabilité nedenli embolik olaylar, vaskülitler, doğumsal damarsal anomalileri genç hastalarda ön plana çıkmaktadır. Bu hastalar çoğunlukla ani ve ağrısız görme kaybı ile hekime başvurmaktadırlar.¹

Arterin tıkanması emboli veya tromboz nedeni ile olabilmektedir. Embolinin kaynağı aterosklerotik zeminde kopan bir fibrin veya kolesterol olabileceği gibi kalp kaynaklı bir emboli de olabilmektedir.

Gençlerde ise daha çok hiperkoagülabilité nedenli trombüsler bu tabloya sebep olmaktadır.³ Genç olgularda en sık görülen genetik hiperkoagülabilité nedenleri, faktör 5 leiden ve protrombin 20210 A gen mutasyonudur.⁴ Genel popülasyonda homozigot faktör 5 leiden mutasyonu görülme oranı %0.02, heterozigot mutasyon oranı %5-10, homozigot Protrombin 20210 A gen mutasyonu %0.014 ve heterozigot Protrombin 20210 A gen mutasyonu görülme oranı %2 oranındadır.⁵

Biz bu çalışmada, heterozigot protrombin 20210 A gen mutasyonu ile birlikte olan genç bir olguda SRAT olgusunu sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

On dokuz yaşında bayan hasta hastanemiz retina birimine sol gözde 1 hafta önce olan ani görme kaybı ile başvurdu. Yapılan muayenesinde sağ gözde görme keskinliği tam, sol gözde görme seviyesi el hareketi düzeyindeydi. Göz içi basınçları sağda 14 mmHg, solda 16 mmHg olarak tespit edildi. Biyomikroskopik muayenede normal bulgulara rastlanırken, sol gözde rötatif aferent pupil defekti belirlendi.

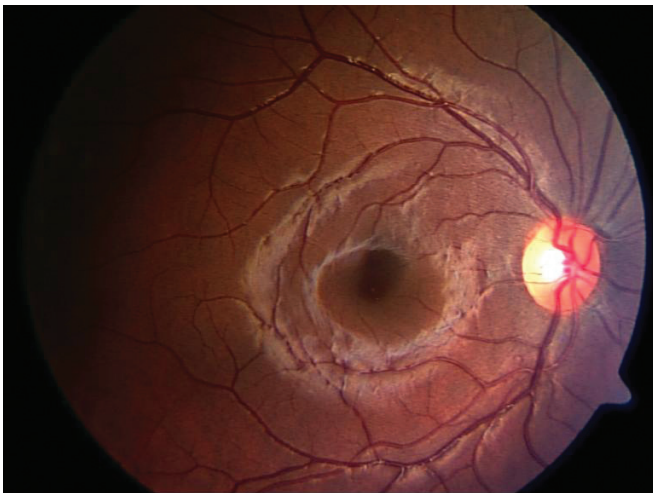
Fundus muayenesinde sağ göz normaldi (Resim 1). Sol gözde ise retina solukluğu, arteriollerde diffüz daralma, damar çaplarında düzensizlik, makülada kiraz kırmızısı görüntüsü ve optik diskte solukluk belirlendi (Resim 2).

Yapılan flöresein anjiyografide, arterlerin dolumunda gecikme ve retinal arteriovenöz geçiş zamanında uzama (retinal arteriovenöz geçiş zamanı: 18 sn) belirlendi (Resim 3). Retinadaki geri dönüşümsüz hasar için kritik süre olan ilk 24 saat geçirilmiş olduğu için tedavi amacıyla göz içi basıncının ani olarak düşürülmesi, damar içi perfüzyon basıncıyla embolinin ileriye doğru atılması, hiperbarik oksijen uygulanması ve fibrinolitik ajan uygulaması gibi tedavilere başvurulmadı.

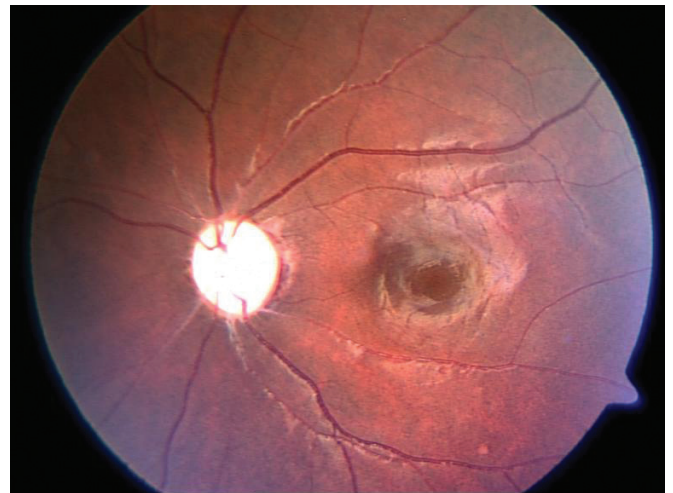
Olgunun sistemik sorgulamasında 12 yaşındayken akut romatizmal ateş öyküsü alındı. Hastadan sistemik tromboemboli hikayesi alınmadı. Kullandığı sistemik veya oküler ilaç öyküsü yoktu. Olgudan hematoloji, kardiyoloji konsültasyonu istendi. Kardiyolojik muayene değerlendirilmesinde yapılan EKO kardiyografisinde orta derece mitral yetmezlik tespit etti.

Hematolojik incelemesinde folik asit ve demir eksikliğine bağlı anemi ve protrombin gen mutasyonu heterozigot pozitifliği tespit edildi.

Sistemik Lupus Eritematosusa ve diğer immünolojik hastalıklara yönelik Lupus Antikoagülanı tarama (LA-DV), Anti-Nükleer Antikor (ANA), Çift Sarmallı DNA Antikoru (Antids-DNA), Anti-Kardiyolipin Antikoru IgM ve IgG, Anti Nötrofil Sitoplazmik Antikorlar (cANCA ve PANCA),



Resim 1: Sağ göz fundus görünümü.



Resim 2: Sol göz fundus görünümü.



Resim 3: Sol göz flöresein anjiyografi.

Çıkarılabilir Nükleer Antijen (ENA) testleri yapıldı ve bu değerler normal sınırlarda tespit edildi. Hematolojik değerlendirme sonucunda olguya profilaktik olarak asetil salisilik asit başlandı ve anemisine yönelik folik asit desteği ve Vit B12 tedavisi verilerek olgu kardiyoloji ile hematoloji kliniklerinde takibe alındı. Beş ay sonra olgu kontrol muayenesinde tekrar değerlendirildi. Olgunun görme keskinliği el hareketi düzeyindeydi. Fundus muayenesinde sol gözde optik atrofi ve arterlerde ileri düzeyde incelmeye belirlendi. Flöresein anjiyografisinde geç dönemde optik diskten sızıntı tespit edildi.

TARTIŞMA

Retinal arter tıkanıklıkları, tıkanmanın yerleşim yeri-göre santral veya dal olmak üzere iki kategoriye ayrılır. Tıkanma optik sinir yapısının içinde ise santral retinal arter tıkanıklığı meydana gelir. Eğer tıkanma optik sinirin lamina kribroza yapısının distalinde meydana gelirse retinal arter dal tıkanıklığı görülür. Retina arter tıkanıklıklarının büyük çoğunluğu trombotik veya embolik etiyojiiye bağlıdır.¹ Dal tıkanıklıkları daha çok embolik nedenlere bağlıyken santral arter tıkanıklıkları daha çok trombotik nedenlerle oluşur. Santral retina arter tıkanıklıkları 10-90 yaşları arasında bildirilmesine rağmen ortalama 60 yaşında en sık görülür. Olguların %1-2 si çift taraflı tutulum gösterir.⁶ SRAT'ın diğer nedenleri arasında vaskülitler, orbita hastalıkları, lokal travma, göz çevresine yapılan enjeksiyonlar, radyasyon retinopatisi, optik disk druzeni, boyuna yapılan medikal muayene ve manipülasyonlar bulunmaktadır.

Retina arter tıkanıklığına yol açan oküler ve sistemik birçok risk faktörünün mevcut olduğu bunların; hipertansiyon, diyabet, aterosklerotik damar hastalığı, kalp kapak hastalığı, sigara içimi, kafa travmaları, glokom olduğu ifade edilmektedir.⁷ Çocukluk ve genç erişkin dönemde tromboz gelişme sıklığı yüz binde bir oranıyla erişkinlere göre daha düşük olmakla birlikte önemli bir morbidite nedeni sayılmaktadır.⁴ Yapılan bir çalışmada

faktör 5 leiden mutasyonu, protrombin 20210 A gen mutasyonu, antifosfolipid sendromu, aktive protein C ve S rezistansı ve anti trombin III eksikliği genetik geçişli hiperkoagülabilitate nedeni damarsal tıkanıklıkların en sık nedeni olarak belirlenmiştir.⁸ Türkiye'de pediatrik hasta gurubunda yapılan bir çalışmada hasta gurubunda yapılan bir çalışmada faktör 5 leiden ve protrombin 20210 A gen mutasyonunun en yaygın iki genetik geçişli hiperkoagülabilitate nedeni olduğu belirlenmiştir.⁴ Bu genetik bozukluklar toplumda heterozigot formda daha yaygın olarak bulunmaktadır.

Genç hastalarda, retina damar tıkanıklıklarında ilk akla gelmesi gereken hastalık hiperkoagülabilitate nedenleridir. Genç hastalarda retina arter tıkanıklığında en sık genetik geçişli hiperkoagülabilitate nedeni faktör 5 leiden ve protrombin gen mutasyonu olarak bulunmuştur.⁹ Ben-Ami ve ark. genç erkek bir hastada ani ağrısız görme kaybı ile birlikte olan santral retinal arter tıkanıklığı olgusunda altta yatan neden olarak faktör 5 leiden ve protrombin gen mutasyonu birlikteliğini göstermişlerdir.¹⁰ Bizim olgumuzda yapılan genetik testlerde protrombin gen mutasyonu heterozigot pozitifliği bulunmuştur.

Faktör V ve protrombin gen mutasyonu heterozigot mutasyonları, homozigot mutasyonlarından daha sık görülmektedir.¹¹ Avrupa'nın değişik popülasyonlarında yapılan çalışmalarda heterozigot protrombin gen mutasyonunun sıklığı İngiltere ve ABD de %4-6, Flemenk toplumunda %2-4, İspanya ve İtalya'da %2, İsveç toplumunda %7, Yunan popülasyonunda %8 olarak belirlenmiştir ve mutasyon genel olarak beyaz ırkta daha yaygın olarak görülürken Asya ve Afrika toplumlarında daha seyrek görülmektedir.^{12,13} Ertürk ve ark., ülkemizde yaptığı bir çalışmada protrombin gen mutasyon sıklığı %6.9 oranında belirlenmiştir. Bu olguların büyük bir kısmının heterozigot gen mutasyonları olduğu ifade edilmiştir.⁴ Genç hasta gurubunda protrombin gen mutasyonu ile birlikte santral retinal arter tıkanıklığı olgusuna sık olarak rastlanmamaktadır.

Literatürde ülkemizde protrombin 20210A gen mutasyonu ile birlikte SRAT olan olgular bildirilmemiştir. Heterozigot gen mutasyonlarında tromboza eğilim konusunda farklı yorumlar mevcut olmakla birlikte genel görüş, homozigot gen mutasyonuna göre daha nadirde olsa tromboza yatkınlık sağladığı yönündedir.⁴ Bizim olgumuz bu açıdan ülkemizde bildirilen ilk vaka olma niteliğindedir.

Weger ve ark., SRAT tanısı almış 136 olguyu retrospektif olarak incelediklerinde bu olgularda heterozigot protrombin 20210A gen mutasyonu sıklığının kontrol grubuyla aynı olduğunu ve sonuç olarak SRAT etiyojisinde bu mutasyonun majör rol oynamadığını ifade etmişlerdir.⁴ Yine bu mutasyonun koroner arter trombüsü ile ilişkisi incelendiğinde kontrol gruplarıyla koroner hastalığı olan olgular arasında bu mutasyonun sıklığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır,¹⁴

Ama sigara içimi, obesite, hipertansiyon gibi ek risk faktörleriyle bu mutasyonun beraberliği durumunda koroner arter hastalığı sıklığında anlamlı artışlar saptanmıştır.¹⁵

Erişkin yaşta kalp kapak patolojileri ve kalp ritim sorunları nedeniyle kalp kaynaklı ve aterosklerotik zeminde damar lümenindeki plaklardan kaynaklanan emboliler akut tıkanıklıklara neden olurken gençlerde ve çocuklarda bu nedenler daha seyrek olarak karşımıza çıkmaktadır.¹²

Bizim hastamızda da akut romatizmal ateş sekeli olarak kalp kapağında sorun olmakla birlikte bu patoloji kalpte trombüs oluşumuna neden olabilecek bir boyutta olmadığı kardiyolojik değerlendirme sonrası ortaya konmuştur. Olguda kardiyolojik değerlendirmede kalp kaynaklı bir emboliyi düşündürecek kalp odacıklarında büyüme, kalp içinde trombüs, kalp kapaklarında ileri düzeyde yetmezlik veya darlık tespit edilmediği için bu tıkanıklığın kalp kaynaklı olmadığı değerlendirilmiştir.

SRAT da tedavide amacımız; retina oksijenasyonunu sağlamak, retina kan akımını artırmak, arter tıkanmasını açmak, hipoksik retina hasarını önlemektir. Bu tedavilerden retina kan akımını artırmak için, oküler masaj, parasentez, oküler antihipertansifler kullanılmakta bunlara ilave olarak retinal arterlerini vazodilate eden nitrogliserin, pentoksifilin gibi ajanlarda kullanılmaktadır.¹⁶ Anti-koagulan tedavide kullanılabilirliği kontrollü klinik çalışmalarca kanıtlanmamış bir diğer tedavi seçeneğidir. Bu tedavide intravenöz heparin, doku plazminojen aktivatörü, streptokinaz, ürokinaz gibi ilaçlar yer almaktadır,¹⁷

Deneyisel olarak hipoksik hasarı önlemeye yönelik tedavilerde mevcuttur. Bunlardan başlıcaları, süperoksit dismutaz, N-asetil-D-aspartat inhibitörleri sayılabilir.¹⁸ Yapılan deneyisel çalışmalar, 100 dakikayı aşan retina arter tıkanıklıklarında iç retinanın geri dönüşümsüz olarak hasarlandığını göstermiştir.¹⁹ Olgumuzda hasta bize başvuru anından 1 hafta öncesinde ani görme kaybı olduğu için görme kaybına yönelik medikal veya cerrahi bir tedavi düşünmedik.

Sonuç olarak, bu olgu sunumunda olduğu gibi trombüs oluşumuna neden olabilecek boyutta sistemik ve metabolik hastalığı olmayan SRAT'li genç olgularda hiperkoagülopati nedenleri titizlikle incelenmelidir. Her ne kadar tek başına heterozigot protrombin 20210A gen mutasyonu SRAT etiyolojisinde majör rol oynadığı kabul görmese de, olgumuzda olduğu gibi hafif derecede kalp kapak problemi beraberliğinde santral retinal arter tıkanıklarının gelişiminde anlamlı rol oynayabileceği akılda tutulmalıdır ve sonraki yaşantılarında tekrarlayan trombüslere ve embolilere karşı önlemler alınmalıdır. Bu sebeple hastalar hematoloji takibine alınmalı ve ilgili birimlerin önerisi doğrultusunda ilaç tedavisine başlanmalıdır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Brown GC.: Retinal arterial obstructive disease. In: Schachat AP, Murphy RB, Patz A, eds. Medical retina, Vol 2 of ryan SJ, ed. Retina. St Louis: CV Mosby. 1989;73:1361-1377.
2. Duker JS, Sivalingam A, Brown GC, et al.: Prospective study of acute central retinal artery obstruction. Arch Ophthalmol. 1991; 109:339-342.
3. Cohen RG, Hedges TR, Duker JS.: Central retinal artery occlusion in a child with t-Cell lymphoma. Am J ophthalmol. 1995;120: 118-120.
4. Ertürk C, Düzovalı Ö, Muşlu N, et al.: The frequencies of factor V Leiden and prothrombin 20210A gene mutations in healthy children. IJ Hematology and Oncology. 2006;16:77-81.
5. Sarıman N.: Homozigot Faktör V Leiden (G1691A) Mutasyonuna bağlı tekrarlayan derin ven trombozu ve pulmoner emboli olgusu. Türk Toraks Dergisi. 2008;9:80-83.
6. Brown GC, Magargal LE.: Central retinal artery obstruction and visual acuity. Ophthalmology. 1982;89:14-19.
7. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB.: Retinal artery occlusion: associated systemic and ophthalmic abnormalities. Ophthalmology. 2009;116:1928-1236.
8. Muñoz-Negrete FJ, Casas-Lleras P, Pérez-López M, et al.: Hypercoagulable workup in ophthalmology. When and what. Arch Soc Esp Oftalmol. 2009;84:325-332.
9. Lane DA, Grant PJ.: Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. Blood. 2000;95:1517-1532.
10. Ben-Ami R, Zeltser D, Leibowitz I, et al.: Retinal artery occlusion in a patient with factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations. Blood Coagul Fibrinolysis. 2002;13:57-59.
11. Meinardi JR, Pelsma PM, Koning H, et al.: Double homozygosity for factor V Leiden and the prothrombin gene G 20210 A variant in a young patient with idiopathic venous thrombosis (Letter). Blood. 1999;94:1828-1829.
12. Silan F, Zafer C.: Faktör V Leiden mutasyonu. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi. 2004;1:33-36.
13. Okumuş G, Kıyan E, Arseven O, et al.: Inherited thrombophilic risk factors in venous thromboembolism: Factor V Leiden and prothrombin 20210 A. Turkish Respiratory Journal. 2004;5:82-85.
14. Weger M, Renner W, Pinter O, et al.: Role of factor V Leiden and prothrombin 20210A in patients with retinal artery occlusion. Eye. 2003;17:731-734.
15. Corral J, Gonzalez-Conejero R, Lozano ML, et al.: The venous thrombosis risk factor 20210 A allele of the prothrombin gene is not a major risk factor for arterial thrombotic disease. Br J Haematol. 1997;99:304-307.
16. Sanborn GE, Magargal LE.: Arterial obstructive disease of the eye. In: Tasman WS Jaegar EA eds. Clinical ophthalmology, Vol 3. Philadelphia: Lippincott. 1993;14:1-29.
17. Rossman H.: Treatment of retinal vascular occlusion by means of fibrinolysis. Postgrad Med J. 1973;Supple: 105-108.
18. Blair NP, Shaw WE, Dunn R, et al.: Limitation of retinal injury by vitreoperfusion initiated after onset of ischemia. Arch ophthalmol. 1991;109:113-118.
19. Hayreh SS, Weingeist TA.: Experimental occlusion of the central artery retina. Br J ophthalmol. 1989;64:896-912.