

**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**RETİNAL VEN OKLUZYONU VE İSKEMİK OPTİK  
NÖROPATİ ETİYOPATOGENEZİNDE OLASI ORTAK  
FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Neslihan Dilrüba KÖSEOĞLU**

**Göz Hastalıkları Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR  
2016**



**T.C**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**RETİNAL VEN OKLUZYONU VE İSKEMİK OPTİK**  
**NÖROPATİ ETİYOPATOGENEZİNDE OLASI ORTAK**  
**FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Neslihan Dilruba KÖSEOĞLU**

**Göz Hastalıkları Anabilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Ahmet ÖZER**

**ESKİŞEHİR**  
**2016**

**TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**

T.C  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Neslihan Dilrüba Köseoğlu'na ait “Retinal Ven Okluzyonu ve İskemik Optik Nöropati Etiyopatogenezinde Olası Ortak Faktörlerin Araştırılması” adlı çalışma jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih : 23.08.2016

Jüri Başkanı	Prof Dr. Ahmet ÖZER Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Haluk Hüseyin Gürsoy Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Ahmet Özmen Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun...../...../..... tarih ve ...../..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Alparslan BİRDANE  
Rektör Yardımcısı  
Dekan Vekili

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda almış olduğum uzmanlık eğitimim süresi içerisinde, yetişmemde büyük emeği olan, bilgi, fikir ve tecrübeleriyle bana ışık tutan, yanında çalışmaktan gurur duyduğum başta değerli tez hocam Prof. Dr. Ahmet ÖZER olmak üzere, değerli hocalarımız; Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nazmiye EROL'a, Prof. Dr. Nilgün YILDIRIM'a, Prof. Dr. H.Hikmet BAŞMAK'a, Prof. Dr. Tülay ŞİMŞEK'e, Doç. Dr. Afsun ŞAHİN'e, Doç. Dr. H. Hüseyin GÜRSOY'a, Yrd. Doç. Dr. M. Değer BİLGEÇ'e, tez süresince yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi Doç. Dr. Didem TURGUT COŞAN'a ve tezim için hasta bulma ve tetkiklerin yürütülmesi konusunda yardımda bulunan, asistanlık sürem boyunca büyük bir keyifle beraber çalıştığım çok sevgili asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tezimin veri analizi ve istatistik aşamasında katkılarını ve yardımlarını esirgemeyen Biyoistatistik Anabilim Dalı Arş. Gör. Ahmet MUSMUL'a ayrıca teşekkürü bir borç bilirim.

## ÖZET

**Köseoğlu, N.D. Retinal Ven Okluzyonu ve İskemik Optik Nöropati Etiyopatogenezinde Olası Ortak Faktörlerin Araştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2016.** Çalışmamızda ESOGÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları polikliniğine başvuran yeni tanı alan iskemik optik nöropati (ION) ve retinal ven okluzyonu (RVO) hastalarının anatomik ve hematolojik parametrelerinin; aynı yaş aralığındaki, katarakt cerrahisi olacak hastalardan seçilen kontrol grubu ile oküler vasküler okluzyon etiyojisini araştırmak amacıyla karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya yaşları 37 ile 79 arasında değişen 44 hasta dahil edildi. Hastaların, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, göz içi basınç düzeyleri, ön kamara derinlikleri, kornea kalınlıkları ölçüldü. Tüm hastalar diyabet, hipertansiyon ve diğer sistemik hastalıklar ile oküler patolojiler açısından sorgulandı. Hastalardan alınan kan örneklerinden; Faktör V Leiden mutasyonu, MTHFR mutasyonu, Protein C, Von Williebrand Faktör, Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1), plazminojen enzim düzeyleri ile birlikte koagulasyon testleri ve akut faz reaktanları çalışıldı. Sonuçlarımıza göre, her iki hasta grubunda yaş, cinsiyet, sistemik hastalık dağılımında fark saptanmamıştır. Göz içi basınç düzeyleri ve kornea kalınlıkları gruplar arasında anlamlı fark göstermezken, ön kamara derinliği RVO grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede dar olarak bulunmuştur (p=0,028). Hiperkoagulasyona yol açan faktörlerden sadece MTHFR mutasyon varlığı ION ve RVO gruplarında kontrol grubuna göre daha sık olarak saptanmıştır (p=0,001). Akut faz reaktanlarından ise sadece sedimentasyon, ION hastalarında diğer gruplara göre anlamlı derecede artış göstermektedir (p=0,014). İskemik optik nöropati ve retinal ven okluzyonu daha çok ileri yaşta görülen hastalıklar olmakla birlikte çeşitli predispozan faktörlerin varlığı da söz konusudur. Çalışmamızda özellikle ön kamara derinliği ve MTHFR mutasyon varlığı bu hastalıklarla ilişkili bulunmakla birlikte daha fazla olgu sayısı içeren uzun süreli çalışmaların yürütülmesi faydalı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** iskemik optik nöropati, retinal ven okluzyonu, etiyojisi

## ABSTRACT

**Köseoğlu, N.D. Evaluation of Possible Common Ethiopathological Factors Between Retinal Vein Occlusion and Ischemic Optic Neuropathy, Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Medical Specialization Thesis, Eskişehir, 2016** In this study, we aimed to compare the anatomical and hematological parameters of newly diagnosed ischemic optic neuropathy (ION) and retinal vein occlusion (RVO) patients admitted to ESOGU Medical School Hospital Eye Clinics with those of same age adjusted control group consisting of cataract patients, in order to investigate ocular vascular occlusion etiology. There were 44 patients enrolled in this study ages varying between 37-79. Patients' best corrected visual acuities, intraocular pressure (IOP), anterior chamber depths (ACD) and central corneal thickness (CCT) values were recorded. All the patients were questioned about pre-existing systemical and ocular diseases. The blood samples collected from the patients were evaluated for Factor V Leiden and MTHFR mutations, Protein C, Von Williebrand Factor, Plasminogen Activator Inhibitor-1 and plasminogen enzyme levels as well as coagulation tests and acute phase protein levels. According to our results, there were no significant difference between the distributions of age, sex and systemical diseases. While the IOP and CCT didn't differ amongst the groups ACD was significantly shorter in the RVO group ( $p=0,028$ ). Only MTHFR mutation rate of hypercoagulable states was found to be higher in ION and RVO groups ( $p=0,001$ ). Amongst acute phase reactants only sedimentation rate was significantly higher in the ION group ( $p=0,014$ ). Even though ischemic optic neuropathy and retinal vein occlusions are commonly seen in the elderly population there are various other predisposing factors to be taken into consideration. In our study, we found anterior chamber depth and MTHFR mutations to be possible predisposing factors, further studies including wider populations for longer periods of time should be conducted.

**Key Words:** ischemic optic neuropathy, retinal vein occlusion, etiology

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	ix
SİMGELER VE ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Retinal Vasküler Sistem	2
2.1.1. Arteryel Sistem	2
2.1.2. Kapillerler	2
2.1.3. Venöz Sistem	3
2.2. Optik Sinirin Anatomisi	3
2.3. Optik Sinirin Beslenmesi	5
2.4. Fizyopatoloji	5
2.4.1. Retinal Ven Okluzyonu	5
2.4.2. İskemik Optik Nöropati	6
2.5. Etiyopatogenez	6
2.5.1. Yaş	6
2.5.2. Cinsiyet	7
2.5.3. Sistemik Hastalıklar	7
2.5.4. Göz İçi Basıncı	8
2.5.5. Ön Kamara Derinliği	8
2.5.6. Protrombotik Faktörler	9
2.6. Koagülasyon Kaskadı Klinik Tanı Testleri	15



	Sayfa
2.7. Trombofilik Hastalıklar	16
2.7.1. Faktör V Leiden Mutasyonu	16
2.7.2. MTHFR Mutasyonu	16
2.7.3. Protein C Eksikliği	17
2.7.4. Plazma PAI-1 Yüksekliği	18
2.7.5. VWF Fazlalığı	18
2.8. İnflamatuvar Belirteçler	19
3.GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. İstatiksel İncelemeler	26
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	52
KAYNAKLAR	53

## SİMGELER VE KISALTMALAR

BCVA	Best Corrected Visual Acuity
CCT	Central Corneal Thickness
CRP	C Reaktif Protein
DM	Diyabetes mellitus
EDTA	Etilendiamintetraasetikasit
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FAZ	Foveal Avasküler Zon
FVL	Faktör V Leiden
GİB	Göz İçi Basıncı
HT	Hipertansiyon
INR	Uluslararası kısaltma oranı
MTHFR	Metiltetrahidrafolat Redüktaz
NAION	Non- Arteritik İskemik Optik Nöropati
OR	Göreceli Olasılık ( <i>Odds Ratio</i> )
ÖK	Ön Kamara
PAAG	Primer Açık Açılı Glokom
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitör - 1
PC	Protein C
PION	Posterior İskemik Optik Nöropati
PT	Protrombin zamanı ( <i>time</i> )
PTT	Parsiyel Tromboplastin zamanı ( <i>time</i> )
RVO	Retinal Ven Okluzyonu
SKK	Santral Kornea Kalınlığı
TP	Doku ( <i>tissue</i> ) faktörü
t-PA	Doku ( <i>tissue</i> ) Plazminojen Aktivatör
u-PA	Ürokinaz Plazminojen Aktivatör
VWF	Von Williebrand Faktör

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
1.1. Koagulasyon Kaskadı	12
2.1. Non Kontakt Tonometre	24
2.2. Pentacam Oculus HR	25
2.3. Plazminojen ELISA kit çalışılması	26

**TABLULAR**

	Sayfa
1.1. Pro- ve antikoagulan faktörler	10
1.2. Koagulasyon kaskadının regülatuar proteinleri, sentez yerleri ve etki ettikleri substratlar	13
1.3. Pozitif ve negatif akut faz reaktanları	22
3.1. Hasta grupları ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı	28
3.2. Hasta ve kontrol gruplarının yaş dağılımları	29
3.3. Hasta ve kontrol gruplarında HT ve DM dağılımları	29
3.4. Hasta ve kontrol grupları arasında ortalama göz içi basınç (GİB) değerleri ve ortalama santral kornea kalınlıklarının (SKK) dağılımı	30
3.5. Hasta ve kontrol gruplarının ÖK değerlerinin ortalama ve ortanca değerlerinin dağılımları	31
3.6. Hasta ve kontrol gruplarının düşük ve yüksek D-dimer düzelelerine göre dağılımları	32
3.7. Faktör V Leiden ve MTHFR C677T mutasyon pozitifliğinin hasta ve kontrol gruplarında dağılımı	32
3.8. Protein C düzeylerinin hasta ve kontrol grupları arasındaki dağılımı	33
3.9. VWF düzeylerinin hasta ve kontrol grupları arasındaki dağılımı	34
3.10. Akut faz reaktan düzeylerinin hasta ve kontrol gruplarında dağılımları	36
3.11. Akut faz reaktanlarının hasta ve kontrol grupları arasında ortalama ve ortanca değerlerinin dağılımı	37

## 1. GİRİŞ

Retinal ven okluzyonları (RVO), diyabetik retinopatiden sonra ikinci sıklıkta görülen retinal vasküler hastalıktır ve önemli bir görme kaybı nedenidir (2,4). Retinal ven okluzyonu sıklığı yaşa bağlı artış göstermekle birlikte (>55) diğer risk faktörleri arasında hipertansiyon, diyabetes mellitus, ateroskleroz ve trombofilik faktörler yer almaktadır. İskemik optik nöropati (ION) orta yaş grubunda en sık rastlanılan ani görme kaybı nedenlerinden biridir (1,2). Ön iskemik optik nöropati arteritik ve non-arteritik olmak üzere iki gruba ayrılır. Arteritik iskemik optik nöropati dev hücreli arterit varlığında görülen, nadir ancak acil bir durumdur. Non-arteritik ön iskemik optik nöropati ise arka siliyer arterler tarafından beslenen optik diskte ani oluşan enfarkt nedeniyle gelişmektedir ve hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), trombofilik faktörler, uyku apne sendromu gibi çeşitli sistemik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (3). Fibrinolitik sistemin temel inhibitörlerinden olan plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)'ün artmış plazma düzeylerinin özellikle akut miyokardial enfarkt, derin ven trombozu, tekrarlayan düşükler gibi tromboembolik hadiselerle olan birlikteliği daha önce gösterilmiştir (5,6). Her iki hastalığın da akut dönemlerinde açığa çıkan inflamatuvar sitokinlerin hastalığın bulguları ve şiddeti ile ilişki gösterdiği düşünülmektedir. Bu çalışmamızda gözün venöz tromboz kaynaklı retinal ven dal/kök okluzyonları ile arteriyel kaynaklı trombotik hastalıklarından olan iskemik optik nöropatide akut inflamatuvar parametrelerin (eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, fibrinojen, haptogloblin, ferritin ve albumin düzeyleri) yanı sıra etyolojide predispozisyona yol açabilecek sistemik hastalıklar (diyabetes mellitus, hipertansiyon), bireysel anatomik özellikler (göz içi basınç düzeyleri, ön kamara derinlikleri, kornea kalınlıkları) ve hiperkoagulasyona neden olabilen hematolojik/genetik patolojilerin ( Faktör V Leiden ve MTHFR mutasyonu, PAI-1 ve plazminojen enzim düzeyleri, serum protein C, Von Williebrand faktör düzeyleri ile koagulasyon parametreleri) etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Retinal ven okluzyonları ve iskemik optik nöropati; gözün vasküler sisteminde yol açtıkları tıkanıklıklar sonucu özellikle ileri yaş popülasyonda görme kaybına yol açan önemli iki hastalıktır (1,7). Bu hastalıkların gelişimini ve ortaya çıkaracağı bulguları anlayabilmek için gözün vasküler sistemine ve optik sinirin anatomisine hakim olmak önemlidir.

### 2.1. Retinal vasküler sistem

Retina oksijen ve metabolik ihtiyacını karşılamak için iki ayrı dolaşım sistemine sahiptir.

Dış pleksiform, dış nükleer, fotoreseptörler ve retina pigment epitelinden oluşan retinanın 1/3 dış kısmı koroidal dolaşımdan, 2/3 iç kısmı ise santral retinal arterden beslenir (2).

#### 2.1.1. Arteriyel Sistem

1. *Santral retinal arter:* Optik sinire globun yaklaşık 1 cm gerisinden giren bir terminal arterdir. Karotis internanın dalı olan oftalmik arter, optik sinir içerisine girdikten sonra (1.darlık) bu ismi alır ve sinir kılıfının iç yüzeyinde ilerler. Lamina kribrosadan geçerek (2.darlık) göz içerisine girer. Burada önce alt ve üst sonra da temporal ve nasal dallarına ayrılır.

Retina arterleri aralarında kapiller yüzey dışında anastomoz yapmazlar.

2. *Retinal arteriyoller:* Santral retinal arterden ayrılır.

#### 2.1.2. Kapillerler

Retinanın 2/3 iç kısmının kanlanması sorumludur. İç kapiller pleksus gangliyon hücre tabakasında, dış kapiller pleksus ise iç nükleer tabakada yer alır. Kapillerler; afferent arteriol ile efferent venül arasında bir bağlantı olarak değerlendirilebilir (12).

Retinada kapillerlerden yoksun olan bölgeler;

- 1- FAZ (foveal avasküler zon): fovea santralindeki 0,5 mmlik alan
- 2- Büyük arter ve venlere komşu alanlar

Kapillerlerde endotel hücreleri birbirlerine sıkı bağlantılarla bağlı durumdadır. Bu bağlantı iç kan-retina bariyerinin anatomik temelini oluşturur. Endotel hücrelerinin mitoz yapabilme özellikleri sayesinde vasküler hasar sonrası iç kan – retina bariyerinin oluşumu yeniden sağlanabilir. Endotel hücrelerinin dışında bulunan perisitler ise kontraktıl özellikleri sayesinde mikrovasküler dolaşımın otheregölasyonundan sorumludur (2).

### **2.1.3.Venöz Sistem**

Retinal venler kapillerlerden gelen kanı drene ederler. Santral retinal ven optik disk içerisinde retinal arterin temporalinde yer almaktadır. Lamina cribosa seviyesi venöz tıkanıklıkların en sık rastlanıldığı bölgedir (2,8). Bu bölgedeki arter ve ven arasındaki bağ dokusu demetlerinin orantısız kalınlaşması, venöz sistem üzerinde bası etkisi yaratarak azalmış arteryel kan akımı varlığında tromboz için gerekli türbülansın oluşumuna neden olmaktadır.

Retina venöz dolaşımı doğrudan doğruya veya orbital venler yoluyla kavernoöz sinüse drene olur.

## **2.2. Optik Sinirin Anatomisi**

Optik sinirin afferent lifleri yaklaşık olarak 1,2 – 1,5 milyon gangliyon hücresinin aksonlarının birleşmesiyle oluşur. Etrafında Schwann kılıfı yerine duramater, araknoid ve pia mater ile çevrili bir kılıf bulundurması nedeniyle beyin dokusunun devamı olarak görülmektedir (2). Optik sinir kendi içinde pia materden köken alan fibröz septalarla her biri yaklaşık 2000 adet lif içeren 600 demete ayrılmıştır.

Optik sinirin kılıfları;

- 1- İç kılıf: İnce ve damarlı pia mater

- 2- Dış kılıf: Araknoid mater ve sklera ile devamlılık gösteren daha sert olan duramaterden oluşur. Subaraknoid boşluk, serebral subaraknoid boşluk ile devamlılık gösterir ve beyin omurilik sıvısı (BOS) içerir.

Optik sinir yaklaşık olarak 35-50 mm uzunluğunda olup 4 anatomik bölümde incelenir (2,12):

- 1- İntraokuler bölüm:** Optik disk olarak adlandırılır. Optik sinirin en kısa bölümünü oluşturur. Uzunluğu yaklaşık olarak 1 mm, vertikal çapı ise 1,5 mm'dir. Nazal retinada foveadan 3-4 mm uzakta yer alır.
- Ön optik sinir 4 kısımda incelenebilir;
- Yüzeysel kısım:* Retina sinir lifi tabakası ile devamlılık gösteren, sinir liflerinin skleral kanala giriş yaptığı retinaya komşu kısımdır.
- Prelaminer kısım:* Koroide komşu olan bölgesidir.
- Laminer kısım:* Sklera lifleri sinir liflerinin arasına girerek lamina kribrosa'yı oluşturur.
- Retrolaminer kısım:* Lamina kribrosanın arkasında uzanır ve aksonal miyelinizasyon başlangıcı ile işaretlenmiştir.
- 2- İntraorbital bölüm:** 25-30 mm uzunluğundaki orbital apeks ile optik foramen arasında kalan bölümdür. Miyelin sinir kılıfı bu kısımda görülmeye başlanır ve bu nedenle sinirin çapı 3-4 mm'ye ulaşır. Ekstraokuler rektus kaslarının oluşturduğu sert fibröz yapıdaki Zinn halkası orbita apeksinde optik sinirin etrafını sarar. Kas konisi içerisinde 10 mm'lik kısmı 'S' şeklinde bir kıvrım yaparak göz hareketleri ile birlikte optik sinirin de rahat hareketine imkân sağlar.
- 3- İntrakanaliküler bölüm:** Ortalama 6 mm (5-10 mm) uzunluğunda sfenoid kemiğin küçük kanadında yerleşen optik kanal içerisinde yer alan bölümdür. Orbitadan farklı olarak optik sinir, burada dura mater periost ile birleştiği için hareketsiz haldedir.
- Bu bölümde optik sinir ile beraber oftalmik arter ve sempatik karotid pleksus dalları da yer alır.
- 4- İntrakraniyal bölüm:** Optik sinirin ortalama 10 mm uzunluğundaki (5-16 mm) kısmıdır. Optik sinir optik kanalı 45°lik bir açıyla yukarı doğru



dönerek optik kiyazmaya katılır. Kiyazmada nazal retinadan gelen lifler çaprazlaşırken, temporal retinada gelen lifler çaprazlaşmadan devam eder. Optik kiyazma altta pituiter bez, arkasında ise 3. ventrikül ile komşudur. Uzun intrakraniyal optik sinirler pituiter adenom veya anevrizma gibi çevresel lezyonlardan bu nedenle daha çok etkilenirler.

### **2.3. Optik Sinirin Beslenmesi**

Retina santral retinal arter ve koryopakillaris tarafından beslenirken, optik disk (intraokuler bölüm) tipik olarak oftalmik arterin dalları olan arka siliyer arterler ile beslenir (2,8). Çoğu zaman perinöral sklera içerisinde arka siliyer arterin dallarından oluşan Zinn – Haller halkası denilen arteryel bir halka bulunur. Prelaminer bölge kısa arka siliyer arter ve varsa Zinn – Haller halkası ile beslenirken retrolaminer bölge pial arterlerin dallarının yanısıra kısa arka siliyer arterin dallarıyla beslenir. İntraorbital bölüm ise pial damarlar ve santral retinal arterin dallarıyla beslenir (2,9).

Anterior optik sinirin venöz drenajı santral retinal ven ile sağlanır.

### **2.4. Fizyopatoloji**

#### **2.4.1. Retinal Ven Okluzyonu**

Retinal ven okluzyonlarının patofizyolojisi vücudun genelinde olduğu gibi Virchow triadına dayanmaktadır;

- 1- Endotel hasarı
- 2- Koagulabilite artışı
- 3- Staz

Staz; venlerdeki yapısal değişikliklerin yanı sıra, aynı adventisyel kılıf içerisinde seyreden retinal arterdeki değişikliklerin (kalınlaşmış arteriolun vene basısı, arterdeki aterosklerotik değişiklikler) venler üzerine olan etkisinden de kaynaklanabilir. Tıkanmış venin drene ettiği retinal alanlarda gelişen hipoksi sonrası damarlardan ekstravazasyon artarak venlerin duvarlarında ve kapillerlerde basınç artışı meydana gelir ve buna sekonder olarak kan akımında yavaşlama gelişir ve bir kısır döngü oluşur (2,11).

Santral retinal vende tıkanıklığın en sık görüldüğü yer lamina cribrosadır kribrosadır (10). Bunun sebebi santral retinal arter ve santral retinal venin aynı adventisyel kılıf içerisinde yer alması, her ikisinin lümenlerinin bu seviyede daralması ve çevreleyen skleral liflerin damarların dilatasyonuna izin vermemesidir. Ayrıca bu bölgede arter ve ven arasındaki bağ dokusunun orantısız kalınlaşması ven üzerinde baskıya neden olarak venöz tromboz için gerekli türbülansın okuşmasına neden olur (10,11).

#### **2.4.2. İskemik Optik Nöropati**

Optik sinir başında meydana gelen kısmi veya tam enfarktlar sonucu gelişen ani görme kaybı tablosudur (2,12). Enfarktın etkilediği optik sinir bölümüne göre ön veya arka iskemik optik nöropati olarak değerlendirilebilir. Etyolojisine göre ise arteritik (dev hücreli arterite sekonder) veya non-arteritik iskemik optik nöropati olarak iki grupta incelenmektedir. Non-arteritik anterior iskemik optik nöropati (NAION) orta yaş grubunda en sık görülen ani görme kaybı nedenidir. Ağrısız ve genellikle tek taraflı olmakla birlikte zaman içerisinde diğer gözün de tutulma olasılığı vardır. NAION'de posterior siliyer arterler tarafından beslenen optik sinirin proksimal kısmı etkilenmektedir (7,12). Posterior iskemik optik nöropati (PION) ise anteriora göre daha az sıklıkla görülmektedir. PION'de iskemi pial kapiller pleksus tarafından beslenen retrolaminar kısımda gelişmektedir. Bu nedenle PION'de AION'den farklı olarak optik sinir ödemi görülmemektedir (2). AION ve PION etyolojik olarak benzer nedenlerle gelişmektedir.

### **2.5. Etiyopatogenez**

İskemik optik nöropati ve retinal ven okluzyonlarının her ikisinde de damarlarda tıkanmaya yol açan çeşitli predispozan faktörlerden bahsedilebilir;

#### **2.5.1. Yaş**

Yaşa bağlı olarak damar duvarında gelişen değişiklikler nedeniyle ileri yaş arteriyel ve venöz trombozlarda bir risk faktörü olarak görülmektedir (11,12).

Yaşlanma ile birlikte özellikle elastik arterler genişler, duvarları sertleşir ve endotel yapıları bozulur. Damar duvarında intima proliferasyonunun yanısıra endotel fonksiyon bozukluğu sonucu nitrik oksit (NO) ve prostasiklin salınımı ile birlikte endotelin vasodilatasyon özelliği de bozulmakta ve artan IL-6, fibrinojen, faktör 8, faktör 9 ve C- reaktif protein düzeyleri tromboz oluşumunu tetiklemektedir. Yaş ile birlikte venöz kapakçıklarda fonksiyon bozukluğu gelişmesi ve ile staz da önemli hale gelir (13).

### **2.5.2. Cinsiyet**

Yaş ve etnik ırk ile ilişkili olmakla birlikte kadın cinsiyet, birçok çalışmada arteriyel ve venöz tromboz için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Kadın cinsiyette karotid arter çapının erkek cinsiyete göre daha küçük olduğu bu nedenle stenoz için daha riskli oldukları saptanmıştır (2). Aynı zamanda östrojenin trombojenik etkisi özellikle gebelik döneminde de risk oluşturmaktadır (14).

### **2.5.3. Sistemik Hastalıklar**

*Hipertansiyon:* O'Mahoney ve ark. yaptığı bir meta-analiz çalışmasında (34) retinal ven okluzyonu görülen hastalarda kontrol grubuna göre sistemik hipertansiyon görülme insidansı %63,6 olarak saptanmıştır. Sistemik hipertansiyonlu hastalarda özellikle periferik arteriollerde lümen daralma ve media-lümen oranında bir artış olduğu saptanmıştır (*inward eutropic remodelling*) (15). Aynı zamanda gelişen endotel disfonksiyonuna bağlı olarak platelet agregasyon ve adhezyonunu önleyici ve vazodilatatör etkisi bilinen nitrik oksidin salınımı da bozulmakta ve komplikasyonlara zemin hazırlamaktadır. Bu hastalarda özellikle gece görülen nokturnal hipotansiyon ise optik sinir başında hipoperfuzyona neden olmaktadır (16).

*Diyabetes Mellitus:* Retinal ven okluzyonu gelişen hastalarda diyabetes mellitus görülme oranı kontrol grubuna göre daha fazla olup (%14,6), bu hastalar arasında da daha çok santral retinal ven okluzyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (17,18). Diyabetes mellituslu hastalarda da NO ilişkili endotel fonksiyon kaybı geliştiği ve tromboza meyil geliştiği saptanmıştır. Azalmış NO salınımı ile birlikte

damar duvarında düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonu görülür. Bu değişim de köpüksü makrofaj hücrelerinin oluşumunu tetikleyerek ateroskleroza zemin hazırlamaktadır (19). Başka bir çalışmada sağlıklı kişilerde oluşturulan hiperglisemi ortamında endotel hücrelerindeki glukoz düzeyinin arttığı ve endotel bağımlı vazodilatasyonun engellendiği gösterilmiştir (3), bu nedenle daralmış lümen hacmine bağlı olarak stenoz ve tromboz gelişme riskin riskinde artış olabileceği düşünülmektedir.

#### 2.5.4. Göz İçi Basıncı

Optik sinir başındaki kan akımı perfüzyon basıncının akım direncine bölünmesi ile elde edilir. Perfüzyon basıncı ise; ortalama kan basıncından göz içi basıncın (GİB) çıkarılması ile hesaplanır (7).

$$\text{Optik sinir kan akımı: } \frac{\text{Perfüzyon Basıncı}}{\text{Akım direnci}}$$

$$\text{Perfüzyon Basıncı: Ortalama kan basıncı} - \text{Göz içi basıncı}$$

Optik sinir başındaki kan akımının hem sistemik kan basıncı, hem de göz içi basıncından direk olarak etkilendiği anlaşılmaktadır. Bu nedenle artmış göz içi basınç düzeylerinin; özellikle hipertansiyon, aterosklerotik hastalık gibi sistemik hastalıkları olan kişilerde optik sinir başındaki kan akımında kronik bir bozulma yaratarak iskemiye tetikleyebileceği düşünülmektedir (20).

Primer açık açılı glokom (PAAG) ile takip edilen hastalar üzerinde yapılan bir araştırmada santral retinal ven okluzyonu görülme sıklığının %4-%4,5 arasında olduğu görülmüştür (21). Göz içi basınç yüksekliği olan hastalarda lamina kribrosa seviyesinde retinal venler üzerine bir bası geliştiği ve bu nedenle de kan akımında yavaşlama gelişerek staza ve tromboza zemin hazırladığı görülmüştür (2,7).

#### 2.5.5. Ön kamara Derinliği

Dar ön kamara varlığı daha önce birçok çalışmada özellikle retinal ven okluzyonlarıyla ilişkilendirilmiştir (22,23). Yapılan çalışmalarda ven okluzyonu görülen hastalarda normal popülasyona oranla ön kamara derinliğinin daha az olduğu,

bununla birlikte gözün aksiyel uzunluğunun da daha kısa olduğu saptanmıştır. Bu bulgular da özellikle hipermetrop gözlerde risk artışı olduğunu göstermektedir. Hipermetrop hastalarda dar ön kamara, kısa aksiyel uzunluğun yanısıra diskin de kalabalık yapıda olması (*crowded disk*) özellikle lamina kribrosa bölgesinde damar duvarında stress yaratmakta ve tromboza zemin hazırlamaktadır.

### 2.5.6. Protrombotik Faktörler

İskemik optik nöropati ve retinal ven okluzyonlarında kandaki viskosite ve koagülasyon bozuklukları da tromboza zemin hazırlamaktadır. Tromboz gelişiminin; koagülasyon ve fibrinoliz arasındaki bir dengesizlik sonucu ortaya çıktığı kabul edilebilir (26). Bu nedenle her iki sisteme de hakim olmak önemlidir.

Hemostaz; dolaşımdaki kanın akışkanlığını korurken damar duvarında gelişen hasar varlığında kan kaybını önlemek için kanamanın durdurulmasını ve sonrasında damarın eski fonksiyonuna dönebilmesi için oluşan tıkaçın temizlenmesini sağlayan sistemi ifade eder.

Hemostaz 3 komponentten oluşmaktadır;

- Vasküler sistem
- Koagülasyon sistemi
- Fibrinolitik sistem

*Vasküler sistem;* hem prokoagulan hem antikoagulan özellikler göstermektedir. Damar endotelinin antikoagulan özelliği; nitrik oksit (NO), prostasiklin, trombomodulin ve doku plazminojen aktivatörü (t-PA) salgılayabilmesinden kaynaklanır. Prostrasiklin ve NO trombosit adhezyon ve agregasyonuna engel olurken, trombomodulin koagülasyon faktörlerinin inaktivasyonundan sorumlu protein C aktivasyonu ile t-PA ise fibrinolitik sistemde plazminojenin plazmine dönüşümünü tetikleyerek bu etkilerini gösterirler (24). Prokoagulan özellikleri ise; trombosit adhezyonunu sağlayan Von Williebrand faktörü (VWF), koagülasyon sistemini başlatan doku faktörü (TF) ve fibrinolizi inhibe eden plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) sentezinden kaynaklanmaktadır (25).

Koagülasyon; damar endoteli, platelet ve pıhtılaşma faktörlerini içeren multifaktöryel bir sistemdir. Primer hemostaz turbulan akımdan etkilenen damarda

endotelin hasarlanmasıyla başlar. Bu hasar sonucu açığa çıkan tip I ve tip III kollajen damar lümeninde platelet reseptörlerine bağlanır. Platelet adhezyon reseptörleri için en önemli ligand; endotelden, megakaryositlerden ve subendotelyal bağ dokudan salınan Von Williebrand faktördür (VWF) (26). VWF açığa çıkan kollajen ile platelet üzerinde yer alan glikoprotein reseptör Ib (GPIb)'yi birleştirerek endotele platelet adhezyonunu tetikler. Bu nedenle plazmada yüksek VWF değerleri protrombotik olarak değerlendirilir. Damar duvarına adhezyon sonrası plateletlerden salınan trombospondinin yanı sıra, laminin, fibronektin, vitronektin ve fibrinojen gibi ligandlar da platelet reseptörlerine bağlanarak adhezyonu uyarır (29).

Damar endoteline adhezyon başladıktan sonra plateletlerin birbirine tutunarak kümeleşmesi, plateletlerin üzerinde bulunan glikoprotein IIb/IIIa reseptörleri sayesinde gerçekleşir. Primer hemostaz trombosit tıkaçının oluşumuyla tamamlanır. Oluşturulan bu platelet tıkaçı fibrinojen sayesinde stabilize edilir.

Sekonder hemostaz ise koagülasyon faktörlerinin fibrin tıkaç oluşturacak şekilde aktive olmasını ifade eder. Koagülasyon sisteminde çok sayıda pıhtılaşma faktörü rol almaktadır. Pıhtılaşma faktörleri, normal koşullarda inaktif halde bulunan glikoproteinlerdir. Normalde dolaşımda bulunmayan tek faktör olan doku faktörünün (TF) ise aktifleşmesine gerek yoktur (26,27).

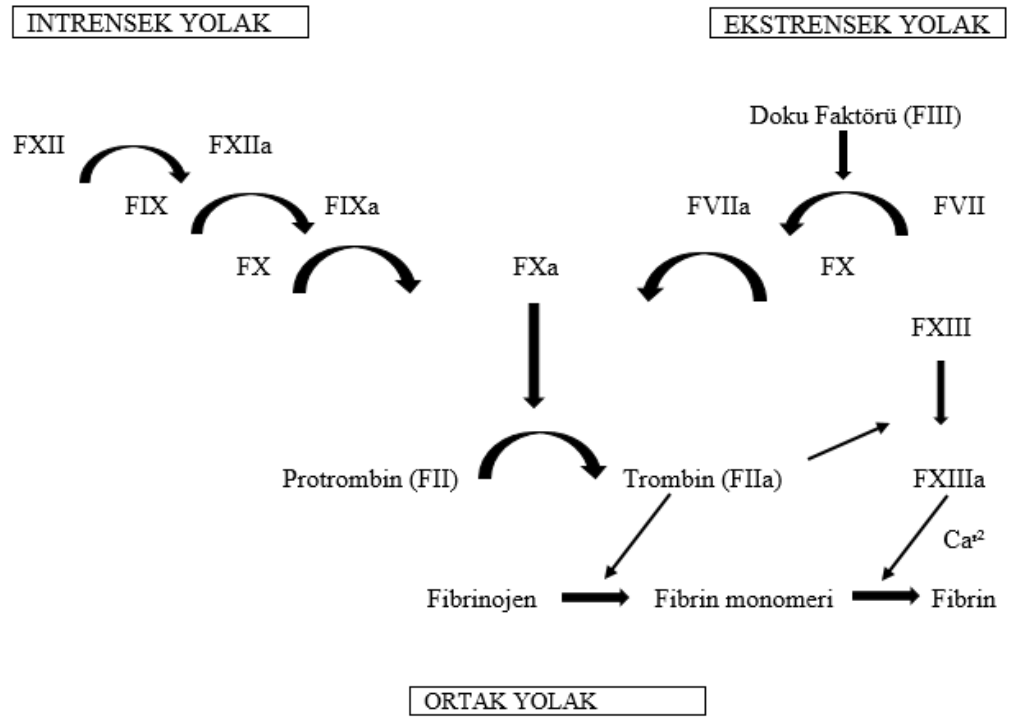
**Tablo 1.1.** Pro- ve antikoagulan faktörler

<b>Prokoagulan Faktörler</b>	<b>Antikoagulan Faktörler</b>
Faktör II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII	Protein C
Fibrinojen	Protein S
Von Williebrand Faktör	Antitrombin
Plasminojen Aktivatör İnhibitör – 1 (PAI-1)	Doku Faktör Yolak İnhibitörü (TFPI)
Plasminojen Aktivatör İnhibitör – 2 (PAI-2)	Heparin ko-faktör II
	Trombomodulin
	Plasminogen

Bu faktörlerden; protrombin (FII), FVII, FIX, FX, protein C ve protein S karaciğerde K vitaminine bağlı olarak sentezlenir.

*Koagulasyon sistemi;* damar düz kaslarından salınan doku faktörü'nün (TF), faktör VII (FVII)'yi aktifleştirmesiyle (FVII  $\longrightarrow$  FVIIa) başlatılmış olur (ekstresek yolak). Ortaya çıkan DF/FVII kompleksi sırasıyla faktör IX (FIX) ve faktör X (FX)'u aktifleştirerek FIXa ve FXa oluşumunu tetikler. Aktive olan FX, aktive faktör V (FVa), ve fosfotidilserin (PS) ile birleşerek "*protrombinase*" adı verilen kompleksi oluşturur. Bu kompleks sayesinde protrombin (FII) aktifleşerek trombin (FIIa) oluşur. Trombin fibrinojenin fibrine dönüşümünü arttırarak fibrin tıkaç oluşmasını sağlar ve çapraz bağ oluşumuyla fibrin stabilizasyonundan sorumlu faktör VIII'i (FVIII) aktive ederek kuvvetli bir fibrin tıkaç meydana gelir. Trombin aynı zamanda FV'in FVa'ya aktiflenmesini arttırarak tüm olayı amplifiye eder (28,29).

Ekstresek yolda gerçekleşen fibrin oluşumu, yine endotelden salınan doku faktör yolu inhibitörü (tissue factor pathway inhibitör – TFPI) ile bloke edilmekte bu noktada da fibrin oluşumunu arttırmak için devreye intrinsek yolak girmektedir. İntrensek yolak trombinin faktör XI (FXI)'i aktive etmesiyle başlar. Aktive faktör XI, FIX'u aktifleştirerek FX, FVIII ve trombosit PS ile birleşerek "*tenase*" kompleksini oluşturur. Ortaya çıkan tenase kompleksi de FX'i aktifleştirerek protrombinase kompleksi üzerinden trombin oluşumunu indükler (27,28).



Şekil 1.1. Koagulasyon kaskadı

*Fibrinolitik sistem;* koagulasyonun sınırlandırılmasında görevlidir (27). Trombüs içerisindeki fibrin; endotelden salınan başlıca fibrinolitik faktör olan t-PA'nın başlıca uyarandır. Aktive olan t-PA, inaktif halde bulunan bir enzim olan plazminojenin plazmine aktiflenmesini sağlar. Urokinase tipi plazminojen (u-PA) ise fibrinden bağımsız olarak aktive olur. Damar içerisinde fibrinoliz kaskadını başlatan t-PA iken, migrasyon halindeki hücrelerde daha çok u-PA etki göstermektedir. Her iki plazminojen aktivatörü endotelden ve aktive plateletlerden salınan plazminojen aktivatör inhibitörleri tarafından inhibe edilmektedir. Plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAI) merkezlerinde arjinin barındıran serin proteaz inhibitörleridir (85). Plazminojen aktivasyonunun inhibisyonunda görevli dört adet plazminojen aktivatör inhibitörü tespit edilmiştir. Bunlar PAI-1, PAI-2, PAI-3 ve proteinaz-neksin proteinleridir. PAI-1 molekülünün total plazminojen aktivatör inhibisyonunun yaklaşık %60'ından sorumlu olduğu düşünülmektedir ve bu fibrinolizisin düzenlenmesinde en önemli basamaktır. PAI-1 daha çok t-PA üzerinden inhibisyon



gösterirken, PAI-2'nin u-PA inhibisyon etkisi daha fazladır. Aktive olan plazmin fibrin tıkaçındaki çapraz bağları parçalayarak fibrin yıkım ürünlerinin açığa çıkmasını sağlar (29).

Koagulasyonun kontrolü fibrinolizin yanısıra aktive edilen her basamaktaki çeşitli inhibitörlerin de varlığıyla da sağlanır. Bu şekilde hemostatik mekanizmanın sadece hasarlanmış damar bölgesinde etki göstermesi sağlanmış olur (27,28).

**Tablo 1.2.** Koagulasyon kaskadının regülatuar proteinleri, sentez yerleri ve etki ettikleri substratlar (28)

Düzenleyici Protein	Ekspresyon Yeri	Substrat
Doku faktör yolak inhibitörü (TFPI)	-Endotel -Platelet	-TF-FVIIa kompleksi -Faktör Xa
Antitrombin	-Endotel	-Serin proteazlar
Heparin ko-faktör II	-Karaciğer	-Trombin
Trombomodulin	-Endotel	-Faktör V/Va -Faktör VIII/VIIIa
Protein C – Protein S	-Karaciğer	-Faktör V/Va -Faktör VIII/VIIIa
$\alpha$ 1-proteaz inhibitörü	-Karaciğer	-Faktör Xa -Trombin
$\alpha$ 2-makroglobulin	-Karaciğer	-Trombin -Faktör Xa -Plazmin

Doku faktör yolak inhibitörü (*tissue factor pathway inhibitor* – TFPI), FXa'nın katalitik aktivitesini sınırlayan ve TF: FVII kompleksinin oluşumunu engelleyen bir serin proteazdır. Dolaşımda LDL'ye bağlı olarak bulunabilir. Heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin verilmesiyle endotelial formu da salgılanmaktadır. Bir serin proteaz inhibitörü olan antitrombin koagulasyonun en önemli inhibitörlerinden biridir.

Etkisini daha çok tenase ve protrombinase komplekslerinde yer alan koagulasyon faktörlerinin üzerinden gösterir. Antitrombinin bu etkisi heparin verilmesi ile ya da endotelden salınan heparin benzeri moleküllerin açığa çıkması ile belirgin derecede artış gösterir. Heparin ko-faktör II, heparin varlığında trombinin etkisini inhibe etmektedir. Protein C ve ko-faktör olarak protein S faktör V/Va ve faktör VIII/VIIIa inhibisyonu yapar. Trombomodulin ise protein C ve protein S aktivasyonu sağlayarak koagulasyon inhibisyonuna katkıda bulunur.  $\alpha$ 1-proteaz inhibitörleri primer etkisini FXa üzerinden gösterirken  $\alpha$ 2 makroglobulin trombin üzerinden etki gösterir (27,28).

Tromboz gelişiminin akut safhasından sonra kronik değişiklikler görülmeye devam eder. Akut safhadan 7-14 gün kadar sonra pıhtıya fibroblast, endotelial hücre ve inflamatuvar hücre göçü görülmektedir. Tromboz sahasında rekanalizasyon ise 3-8 ay arasında bir sürede gerçekleşmektedir (29).

Hemostazın herhangi bir basamağında oluşan patoloji, kaskadın dengesini hiper veya hipokoagulabilite yönünde değiştirebilir. Hiperkoagulabiliteye neden olabilen kalıtsal sebepler;

#### **Azalmış antitrombotik faktörler**

- Antitrombin eksikliği
- Protein C eksikliği
- Protein S eksikliği
- Heparin ko-faktör II eksikliği
- Trombomodulin eksikliği

#### **Artmış protrombotik faktörler**

- Faktör V Leiden mutasyonu ( aktive protein C rezistansı)
- Protrombin gen mutasyonu
- FVII, FVIII, FIX, FXI, VWF fazlalığı
- MTHFR mutasyonu
- Hiperhomosisteinemi

#### **Fibrinolitik yolda bozulma**

- Artmış PAI-1 düzeyleri
- t-PA salınım bozukluğu

## 2.6. Koagulasyon Kaskadı Klinik Tanı Testleri

Klinikte intrinsek yolun fonksiyon hızı parsiyel tromboplastin zamanı (PTT), ekstrinsek yolun fonksiyon hızı ise protrombin zamanı (PT) ile ölçülmektedir.

*Parsiyel tromboplastin zamanı (PTT):* İntrensek yolun yanısıra ortak yolak da bu test ile değerlendirilebilmektedir. Plazma konsantrasyonları % 15-30'un altına düşen tüm intrinsek ve ortak yolak faktör eksikliklerinde PTT uzar. Özellikle FVIII ve FIX için daha duyarlı bir testtir. Sık kullanılan bir antikoagulan olan heparin kullanımında da uzama gösterir (30).

*Protrombin zamanı (PT/INR):* hem ekstrinsek hem de ortak yolak birlikte değerlendirilebilir. Plazma düzeyi %10'un altında düşen tüm ekstrinsek ve ortak yolak faktör eksikliklerinde PT'de uzama görülür. Özellikle FVII ve FX için daha anlamlıdır (30).

İntrensek yolaktaki faktör eksikliklerinde (FVIII, FIX, FXI, FXII) uzamış PTT ile birlikte normal PT, ortak yolaktaki faktör eksikliklerinde ( FII, FV, FX veya fibrinojen) PT ve PTT'nin her ikisinde uzama görülmektedir. Uzamış PT ile birlikte normal PTT ise sadece ekstrinsek yolakta yer alan FVII eksikliğinde gözlenir. K vitamini eksikliğine neden olan karaciğer yetmezliği vb. durumlarda da K vitaminine bağımlı olan faktörlerin ( FII, FVII, FIX, FX) sentezlenmesindeki azalmaya bağlı olarak ortak yolaktakine benzer PT ve PTT'de uzama görülmektedir.

*D-dimer:* Fibrinoliz sonucu açığa çıkan bir fibrin degradasyon ürünüdür. İçerisinde fibrine ait 2 adet çapraz bağlı D fragmanı içerdiği için bu isim verilmiştir. Testin negatif gelmesi tromboz tanısını ekarte ettirir. Alınan pozitif sonuç tromboz tanısı için değerliyen potansiyel sebeplerini ayırt ettirmemektedir. Venöz tromboemboli için daha spesifik kabul edilmekle birlikte malignite, gebelik ya da posteroperatif durumlarda da değerleri yüksek olabilir. D-dimer testi daha çok yüksek negatif öngörüsü sebebiyle kullanılır (28).

## 2.7. Trombofilik Hastalıklar

### 2.7.1. Faktör V Leiden Mutasyonu

Koagulasyon kaskadında yer alan protein C, K vitaminine bağlı olarak sentezlenen endojen bir antikoagulan madde olup trombomodulin tarafından zimojeninden ayrılarak aktive edilir. Kofaktörü olan protein S ile birlikte FVa ve FVIIIa'yı inhibe ederek etki göstermektedir. Faktör V'i kodlayan genin 1691. nükleotidinle guaninle adeninin yer değiştirmesi sonucunda faktör V'in yapısında 506. pozisyondaki arginin yerine glutamin geçmektedir. Oluşan mutasyon Faktör V Leiden mutasyonu olarak adlandırılmaktadır. FV Leiden mutasyonu olan olgularda aktive protein C'ye karşı bir direnç gelişmekte, FVa ve FVIIIa'nın inaktivasyonu neredeyse 10 kat yavaşlamaktadır (31,32). Bu şekilde protein C'nin antikoagulan etkisi ortadan kalkmakta ve tromboza eğilim artmaktadır.

Bu mutasyon açıklanamayan trombozların en sık sebebidir. Kalıtımı otozomal dominant olup toplumda görülme oranı %4,8'dir (31,32). Bu mutasyona sahip hastalarda hayatları boyunca tromboz geliştirme riski %10 olarak saptanmıştır (31). Faktör V Leiden mutasyonu sonrasında en sık derin ven trombozu görülmekle birlikte uteroplasental tromboz sonucu tekrarlayan düşükler, pulmoner tromboemboli, arteriyel ve venöz tromboz sonucu gelişen iskemik ve/veya hemorajik inmelere de sebep olabilir.

### 2.7.2. MTHFR Mutasyonu

Metiltetrahidrafolat redüktaz (MTHFR); 5,10-metiltetrahidrafolat'ı 5-tetrahidrafolat dönüştürmekle yükümlü homosistein metabolizmasında yer alan bir enzimdir. MTHFR geni 1. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır. MTHFR enzim etkinliğinde bozulmanın olduğu 2 adet mutasyon saptanmıştır. Homozigot bireylerde enzim etkinliği normalin %35'ne kadar gerilerken, enzim eksikliği görülen hastalarda dolaşımda homosistein miktarı yükselmektedir. Homosistein ise esansiyel bir aminoasit olan metionin metabolizması esnasında oluşan bir aminoasittir (14,33).

Harker ve ark. (34) yaptığı bir araştırmada homosisteine bağlı aterosklerozda endotel hasarı olan bölgelerde plateletten zengin trombüs oluşumu saptanmıştır.

Yüksek homosistein düzeylerinde tromboza eğilimde artışı birkaç sebeple açıklanabilir;

- Homosisteinin oto-oksidasyonu esnasında ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri endotelden salınan NO ile etkileşerek, NO bağımlı vazodilatasyonun bozulmasına sebep olur.
- Vasküler düz kas hücrelerinde büyümeyi indükleyerek lümen daralmaya neden olur.
- Açığa çıkardığı oksijen radikalleri endotel hasarı ile koagülasyon sisteminin aktivasyonuna neden olur. Aynı zamanda doku faktörü ekspresyonunda artış, protein C aktivitesinde azalma, plazminojen aktivatörlerinde de azalmaya neden olarak protrombotik etkisi artar (35).

### 2.7.3. Protein C Eksikliği

Protein C, K vitaminine bağlı olarak karaciğerde sentezlenen bir glikoproteindir. Trombin-trombomodulin kompleksi tarafından zimojen halinden aktive proteaz haline getirilir (29). Yarı ömrü 6-8 saattir. Koagülasyon kaskadında, FVa ve FVIIIa'nın inhibisyonundan sorumlu otoregülasyonda rol alan bir moleküldür. Aktive protein C'nin temel ko-faktörü, yine K vitaminine bağlı olarak karaciğer ve bir miktar megakaryositlerden salınan protein S'dir. Protein S'nin yarı ömrü yaklaşık 42 saattir. Kanda serbest (%40) veya proteine bağlı (komplement 4B- bağlayıcı protein C4B-BP, %60) olarak bulunabilir. Protein S ile etkileşen sadece serbest olarak bulunan protein S'dir .

Protein C eksiklikleri otozomal dominant olarak geçiş göstermekte olup iki farklı fenotipte eksiklik bulunabilir. Tip I; fonksiyonel aktivitede azalma ile birlikte immunreaktif olarak da azalma görülürken, TipII'de immun reaktif düzeyleri normalden aktivite oldukça azalmıştır. Ancak tromboza yatkınlık riski fenotipler arasında değişiklik göstermemektedir.

Protein C eksikliği tanısında antijen seviyesinin yanısıra fonksiyonel aktivitesi de ölçülmelidir. K vitamini antagonisti kullanımda protein C ve S seviyeleri yanlış düşüklük gösterebilir. Bu hastalarda ölçüm antagonist kullanımının

sonlandırılmasından 2-3 hafta sonrasında yapıldığında doğru sonuçlar elde edilebilir (32).

#### **2.7.4. Plazma PAI-1 Yüksekliği**

Yapılan prospektif çalışmalarda fibrinolizin primer inhibitörü olarak kabul edilen plazminojen aktivatör inhibitörlerinin (PAI) plazma düzeylerindeki artışın, arteriyel ve venöz tromboz riskinde artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Fibrinolitik sistemde meydana gelen bozulmanın fibrin depositlerinde artışa neden olarak ateroskleroz oluşumunu da hızlandırabileceğini düşündüren yayınlar mevcuttur (35). Plazma PAI seviyelerindeki artış; özellikle PAI-1 promoter genindeki 4G/5G polimorfizmi ile ilişkilendirilmiştir. En yüksek plazma PAI-1 seviyeleri ise homozigot 4G/4G delesyonunda saptanmıştır (5).

Yüksek PAI-1 ve düşük plazminojen düzeylerinde plazminojenden plazmin dönüşümü ve fibrinoliz azalmakta plazma fibrinojen düzeyleri de yükselmektedir. Yüksek fibrinojen ve PAI-1 düzeyleri ile birlikte düşük plazminojen düzeylerinde bu nedenle tromboza eğilim artmaktadır. Bu kişilerde derin ven trombozu, iskemik serebral inme vb. venöz trombotik olayların yanısıra akut miyokardiyal enfarktüs gibi arteriyel hadiselerin sıklığının arttığı da saptanmıştır. Aynı zamanda inflamasyonun göstergelerinden biri olarak kabul edilen fibrinogen ve C reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanlarının plazma düzeylerindeki artış, rekürren vasküler olaylar riskinde artış ve inme sonrası vasküler hasar ile ilişkili bulunmuştur (5,6).

#### **2.7.5. VWF Fazlalığı**

VWF endotel hücreleri ve megakaryositler tarafından üretilir. Endotelde Weibel-Palade cisimciklerinde depolanırken plateletlerin de  $\alpha$ -granüllerinde bulunmaktadır. Türbülant akım gibi endoteli hasarlayıcı durumlarda açığa çıkan subendotelyal kollajen ile bağlanarak platelet adhezyonunu başlatır. Von Williebrand Hastalığı bu faktörün eksikliğini tanımlayan bir hastalık olup en sık

görülen kanama diyatezlerinden biridir. Teorik olarak ise bu faktörün fazlalığı da artmış tromboz ile ilişkilendirilebilir.

## 2.8. İnflamatuvar Belirteçler

Retinal ven okluzyonunda tutulan ven trasesinde ve iskemik optik nöropatide siliyer arterlerde, tıkanıklık sonucu ortaya çıkan hipoksi inflamatuvar süreci de aktive etmektedir. Akut faz reaktanları aktif inflamasyon esnasında serum seviyelerinde %20-25 artış ya da azalış olan proteinleri tanımlamak için kullanılır. Serum seviyelerinde artış olanlar pozitif akut faz reaktanları olarak isimlendirilirken, azalanlar negatif akut faz reaktanları olarak isimlendirilir. Özellikle erken dönemde ortaya çıkan akut faz reaktanları hastalığın şiddetinin tanımlanması ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde önemlidir.

*Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH):* Tanı amaçlı kullanılmamakla birlikte inflamasyon ile birlikte görülen hastalıklarda prognoz ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde oldukça yararlı ve ucuz bir testtir. İndirekt olarak, akut faz reaktanlarının artmış konsantrasyonlarını yansıtır. Sedimentasyon hızını belirleyen, eritrositlerin tek bir sıra olacak şekilde aggregasyona uğramasıdır. Eritrosit sedimentasyonuna yardımcı olan proteinler; fibrinojen, albümin ve alfa ve beta globülinlerdir. Bunlardan en çok etkili olan fibrinojen olarak kabul edilmektedir (37).

ESH'nin normal düzeyleri yaşa ve cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Erkeklerde  $[\text{yaş}/2]$  , kadınlarda ise  $[\text{yaş} +10/2]$  olacak şekilde hesaplanmalıdır. Erkeklerde ortalama 15mm/saat, kadınlarda ise 20mm/saat normal üst sınır olarak kabul edilebilir. Sedimentasyon hızını 100mm/saat'in üzerine çıkaran birkaç hastalık bulunmakla birlikte özellikle arteritik tip anterior iskemik optik nöropatinin tanısında ESH önem kazanmaktadır (37).

*C-reaktif protein (CRP):* Karaciğerde sentezlenen, monosit, makrofaj ve yağ dokusunda bulunan bir akut faz reaktanıdır. Damar duvarındaki düz kas hücrelerinde de üretilebildiğini gösteren bir takım çalışmalar vardır . Sağlıklı bir bireyde serum konsantrasyonu 1g/dl'den daha azdır. Doku hasarı ve enfeksiyon durumunda oksidatif stres sonucu inflamatuvar sitokinler salınır. Bu sitokinlerden olan IL-6'nın

karaciğerdeki reseptörlerini uyarmasıyla açığa çıkan CRP'nin seviyesi kanda hızla artar (37,38).

CRP'nin akut inflamatuvar olaylar seviyesinin artmasının yanısıra koroner kalp hastalığı gibi aterojenik zeminde oluşan hastalıklar için bir belirteç olabileceği de düşünülmektedir (39). Bunun birkaç sebebi olduğu düşünülmektedir;

- Damar endotelinde NO sentetaz enzim sentezini ve aktivitesini bozarak endotel disfonksiyonuna yol açması
- Vazodilatasyon yaparak trombosit aggregasyonunu engelleyen prostasiklinlerin etkisini azaltması
- Endotelyal makrofajlar tarafından LDL salınımını indüklemesi, arter duvarına monosit migrasyonunun artması ve hücre adhezyon moleküllerinin ekspresyonunun indüklenmesi

İskemi ile ilişkili akut miyokard enfarktüsü, serebrovasküler hastalıklar ve periferik arter hastalıklarında CRP seviyelerinde artış bulunması vasküler hastalıkların progresyonunda da etkisi olduğunu göstermektedir.

*Fibrinojen:* Aynı zamanda koagülasyon mekanizmasında da yer alan bir akut faz reaktanıdır. Normal plazma düzeyleri 200-400 mg/dl'dir (40). Birbirine kovalent bağlarla bağlanmış üç ayrı polipeptit zincirden oluşan bir glikoproteindir. Akut faz cevabı olarak IL-6'nın etkisiyle karaciğerden sentezlenir. Plazma düzeyleri ilk 24 saatte 3-4 kat artarak 3-4. günlerde pik değerlerine ulaşır (40). İnflamasyonun ortadan kalkmasıyla yavaşça normal seviyeye geriler. Sentezin inhibisyonu ise TNF-a ve IL-1 $\beta$  tarafından yapılmaktadır.

Fibrinojenin yüksek plazma seviyeleri CRP'de olduğu gibi aterosklerotik risk ile ilişkili olarak bulunmuştur. Çeşitli prospektif çalışmalarda ise aterosklerotik inme ve koroner arter hastalıkları için prediktif değer gösteren bir risk faktörü olarak gösterilmektedir. Tek başına da bir risk faktörü olarak kabul edilmekle birlikte sigara kullanımı, egzersiz yoksunluğu, hormon replasman tedavisi gibi çevresel faktörler de riski arttırmaktadır. Fibrinojen düzeyinin 3,6 g/L'nin üzerinde olduğu olgularda iskemik atak ve inme için göreceli olasılık (OR=1,8) olarak bulunmuştur. (38,39).

*Haptoglobin:* Karaciğerde sentezlenen, iki  $\alpha$  ve iki  $\beta$ -polipeptit zincirden oluşan bir glikoproteindir. Normal serum plazma düzeyleri 40-280 mg/dl'dir (40). İnsanda Hp1



ve Hp2 olarak iki adet alleli tanımlamıştır. Plazma haptoglobin seviyeleri çocukluk çağında erişkin çağa göre daha az olmak suretiyle hayat boyunca da değişiklik gösterir. Ama serum seviyelerindeki asıl değişiklik stres, akut inflamasyon, doku nekrozu ve enfeksiyon durumlarında sentezinin artmasıyla gerçekleşir. Artan haptoglobinin anti-inflamatuvar özellikleri bulunmaktadır. Antioksidan özelliği sayesinde inflamasyon sırasında oluşan oksidatif strese karşı bir koruyucu görev üstlenmektedir. Aynı zamanda angiogenezi indükleyerek yara iyileşmesini de hızlandırmaktadır (37).

*Ferritin:* Normalde vücudun demir deposunu göstermek için kullanılmaktadır. Normal değerleri kadın ve erkek cinsiyet için farklılık göstermektedir. Kadınlarda 9-125 ng/ml, erkeklerde ise 27-329 ng/ml normal olarak kabul edilmektedir (37).

Demir; enterositlerden ferroportin adı verilen bir membran proteini tarafından dolaşıma salınır. Ferroportin aynı zamanda özellikle makrofaj olmak üzere retikuloendotelyal hücrelerin membranlarında da bulunmaktadır. Hcpidin ise ferroportine bağlanarak, ferroportinin inaktivasyonu ve yıkımına yol açan bir proteindir. Proinflamatuvar sitokinlerin uyarısıyla karaciğerden sentezlenen hepcidin artışıyla birlikte dolaşımdaki demir miktarı azalırken ferritin miktarı artış gösterir. Kronik hastalıklarda görülen anemi de bu şekilde gelişmektedir (41).

*Albumin:* Tüm akut faz reaktanları inflamatuvar süreçte artış göstermemektedir. Albümin de akut inflamasyon esnasında plazma seviyesi düşüş gösteren reaktanlardandır. IL-6 başta olmak üzere karaciğerden akut faz proteinlerinin sentezini indükleyen IL-1, TNF- $\alpha$  ve INF- $\gamma$  gibi sitokinler albumin sentezini baskılamaktadır. Akut inflamasyon sırasında albümin seviyeleri düşmekte ve bu nedenle negatif akut faz reaktanı olarak adlandırılmaktadır (11,42).

**Tablo 1.3.** Pozitif ve negatif akut faz reaktanları

<b>Seviyesi artan proteinler</b>	<b>Seviyesi azalan proteinler</b>
Fibrinojen	Albumin
Plazminojen	Transferrin
PAI-1	Insulin like growth factor -1
t-PA	
Haptoglobulin	
CRP	
Ferritin	

Çalışmamızda, bu bilgiler ışığında gözün vasküler kaynaklı patolojilerinden olan retinal ven okluzyonu ile iskemik optik nöropati hastalarında protrombotik faktörlerin etiyolojideki yerini göstermeyi, her iki hastalık grubunda eşlik edebilecek predispozan faktörleri tespit etmeyi ve akut faz reaktanlarındaki değişiklikleri göstermeyi amaçladık.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda Ocak 2015 – Ekim 2015 ayları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları polikliniğine başvuran, başlangıç öyküsü 2 haftadan uzun olmayan, 35-80 yaş aralığındaki iskemik optik nöropati ve retinal ven dal/kök okluzyonu tanısı almış hastalar, prospektif olarak değerlendirilmeye alındı. Kontrol grubu olarak herhangi bir optik sinir ve retinal vasküler patolojisi bulunmayan, 35-80 yaş grubu hastalar alındı.

Daha önce iskemik optik nöropati veya retinal ven okluzyonu için tedavi almış hastalar, cerrahi sonrası ION gelişen hastalar, öyküsü 2 haftadan uzun olan hastalar, bilinen malignensi öyküsü olan hastalar, aktif enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmamızda, yeni tanı almış 17 iskemik optik nöropati ve 13 retinal ven okluzyonu hastası ile birlikte 14 kişilik bir kontrol grubu oluşturularak değerlendirmeye alındı.

Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra yapılacak işlemler için onam formları alındı. Onam formu olarak ESOGÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na 8558721/290 sayısı ile onaylanmış olan form kullanıldı.

Hastaların anamnezlerinde sistemik hastalık varlığı, şikâyetlerinin başlangıç süresi, ek şikâyetlerin varlığı, glokom tanısı olup olmadığı, daha önce tedavi alıp almadıkları sorgulandı. Çalışmaya alınan tüm hastalara ve kontrol grubuna en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) bakıldıktan sonra, hastaların ön segment ve fundus muayeneleri yapılarak bulguları kaydedildi. Tüm hastaların göz içi basınçları NIDEK Non-Contact Tonometer NT-2000 ile non-kontakt olarak ölçüldü.



**Şekil 2.1.** *Non-kontakt tonometre*

Tanıya yardımcı olması açısından ION düşünölen hastalarda ışık refleksleri, relatif afferent pupil defekti (RAPD) ve renkli görmeleri değeriendirildi. Tüm katılımcıların ön kamara derinlikleri ve kornea kalınlıkları Pentacam Oculus HR ile ölçölerek kaydedildi.



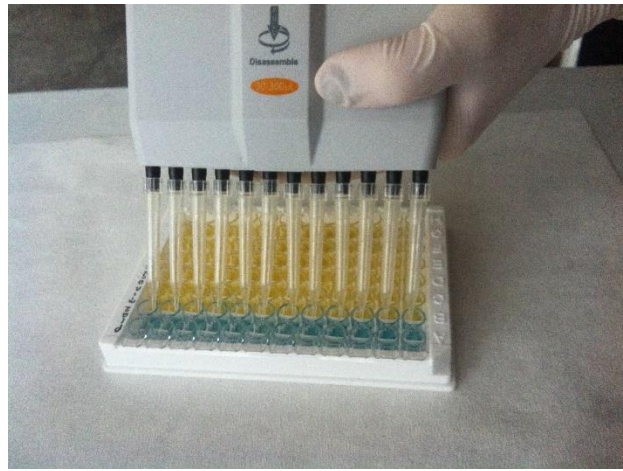
**Şekil 2.2.** *Pentacam Oculus HR*

Hastalardan akut inflamatuvar parametreler ile hemostaz parametrelerinin çalışılabilmesi için etilendiamintetraasetikasit (EDTA)'li tüp ile alınan kanlar hematoloji laboratuvarına gönderildi. Antikoagülsüz tüpe alınan örnekler, biyokimya laboratuvarına gönderilerek rutin biyokimya tetkikleri ile birlikte albümin düzeyleri çalışıldı. Faktör V Leiden ve MTHFR mutasyonlarının çalışılabilmesi için EDTA'lı tüp ile alınan kanlar hematoloji laboratuvarında çalışıldı.

Hastalardan ve kontrol grubundan alınan kan örnekleri plazminojen ve PAI-1 düzeylerinin çalışılabilmesi için santrifüj edilerek plazmalarının ayrılması sağlandı. Elde edilen plazmalar antikoagülsüz bir tüpe aktarılarak test çalışma süresine kadar -20 derecede saklamaya alındı.

Plazminojen ve PAI-1 plazma düzeyleri; ESOĞÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nın katkısıyla, ESOĞÜ Bilimsel Araştırma Projesi (BAP) ile alınan ELISA kitleriyle yine Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'na ait laboratuvarında çalışıldı. Plazminojen için AssayPro markalı Human Plasminogen ELISA Kit, PAI-1 için ise eBioscience firmasına ait Affymetrix Human PAI-1 Platinum ELISA *BMS2033/*

*BMS2033TEN* markalı kitler kullanıldı. Doğrulama amaçlı tüm hastalardan alınan örnekler her iki testte de ikişer kez çalışıldı. Elde edilen sonuçlar, Tıbbi Biyoloji Anabilim dalında bulunan Thermo markalı Multiskan™ GO Microplate Spectrophotometer yardımıyla okundu. Plazminojen ve PAI-1 ölçümü için hazırlanan mikrolateler, spektrofotometrede okutuldu ve kitin kullanım klavuzu doğrultusunda 450 nm dalga boyunda elde edilen sonuçlar değerlendirmeye alındı. Elde edilen absorbans düzeylerine göre serum plazminojen ve PAI-1 düzeyleri ng/ml olarak hesaplanarak kaydedildi.



**Şekil 2.2.** Plazminojen ELISA kit çalışılması

### 3.1. İstatiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizlerinde IBM SPSS Statistics 21.0 programından yararlanılmıştır (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0 Armonk, NY: IBM Corp.). İstatiksel verilerin incelenmesinde, retinal ven okluzyonu ve iskemik optik nöropati hasta grupları arasında yaş ve cinsiyet dağılım farkları ile akut faz reaktanlarındaki farklar ve diğer etiyopatogenetik faktörler hem hasta grupları arasında, hem de hasta grupları ile kontrol grubu arasındaki farklar değerlendirildi. Verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Kategorik veriler Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanılarak değerlendirildi. Sayısal verilerden normal dağılım gösterenler Anova testi ile normal

dağılım göstermeyenler ise Kruskal Wallis testi ile analiz edildi. İstatiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  değeri kabul edildi. Kruskal Wallis testine göre istatistiksel anlamlılık bulunan ön kamara derinliği ve sedimentasyon hızlarının çoklu karşılaştırmalarının değerlendirilmesinde Dunn testi kullanıldı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan iskemik optik nöropati hastalarının 11'i (%64,7) erkek 6'sı (%35,3) kadın, retinal ven okluzyonu hastalarının 6'sı (%46,2) erkek ve 7'si (%53,8) kadındı. Kontrol grubunda ise 9 erkek (%64,3) ve 5 kadın bulunmaktaydı (%35,7). Toplamda erkeklerde hastalık görülme oranı %56,7 kadınlarda %46,3 olarak bulundu. Cinsiyet dağılımı açısından iskemik optik nöropati, retinal ven okluzyonu ve kontrol grupları arasında istatistiki olarak fark yoktu ( $p=0,528$ ).

**Tablo 3.1.** Hasta grupları ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı

Grup	ION	RVO	Kontrol	Toplam	p değeri
Erkek	11 (%64,7)	6 (%46,2)	9 (%64,3)	26 (%59,1)	0,528 <sup>1</sup>
Kadın	6 (%35,3)	7 (%53,8)	5 (%35,7)	18 (%40,9)	
Toplam	17	13	14	44	

1: Exact Ki-kare testi ile karşılaştırma

Çalışmaya alınan hastaların yaş aralığı 37-79 arasında idi. 44 hastanın yaş ortalaması 59,75 ( $\pm 12,18$ ) olarak bulundu. ION hastalarının yaş ortalaması 57,29 ( $\pm 11,47$ ), RVO hastalarının yaş ortalaması 58,15 ( $\pm 12,57$ ) olarak bulundu. ION hastalarından 5 tanesi (%29,4) 50 yaş altında iken 12 tanesi (%70,6) 50 yaş üzerindediydi. RVO grubunda hastaların 2'si (%15,4) 50 yaş altında, 11'i (%84,6) ise 50 yaş üzerindediydi. Kontrol grubu hastalarının yaş ortalaması ise 64,21 ( $\pm 12,29$ ) olarak saptandı. Hasta gruplarının arasında yaş ortalaması ve dağılımı arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,668$ ).



**Tablo 3.2.** Hasta ve kontrol gruplarının yaş dağılımları

Grup	ION	RVO	Kontrol	Toplam	p değeri
50 yaş altı	5 (%29,4)	2 (%15,4)	3 (%21,4)	10 (%22,7)	0,668 <sup>1</sup>
50 yaş üstü	12 (%70,6)	11 (84,6)	11 (78,6)	34 (%77,3)	
Toplam	17	13	14	44	

1: *Exact Ki-Kare testi ile karşılaştırma*

ION hastalarının 11’de sağ göz 6’sında sol göz tutulurken RVO hastalarının 5’inde sağ göz 8’inde sol göz tutulumu olduğu görüldü. Toplamda sağ göz tutulumu %53,3 sol göz tutulumu %46,7 olarak saptandı. Sağ ve sol göz arasında tutulum sıklığı açısından istatistiksel olarak fark yoktu (p=0,11).

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunda sistemik risk faktörü oluşturan hipertansiyon ve diyabetes mellitus görülme oranları Tablo 3.3’de gösterilmiştir.

**Tablo 3.3.** Hasta ve kontrol gruplarında HT ve DM dağılımları

Grup	ION	RVO	Kontrol	Toplam	p değeri
HT	9/17 (%52,9)	5/11 (%45,5)	7/13 (%53,8)	21/41(%51,2)	0,904 <sup>1</sup>
DM	8/17 (%47,1)	1/11 (%9,1)	2/13 (%15,4)	11/41(%26,8)	0,62 <sup>1</sup>
Toplam	17	11	13	41	

1: *Exact Ki-Kare testi ile karşılaştırma*

ION hasta grubunda hastaların 9’unda (%52,9) HT saptanırken hastaların 8’sinde (%47,1) DM saptanmıştır. RVO grubunda ise hastaların 5’inde (%45,5) HT ve

1'inde (%9,1) DM saptanmıştır. Herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan ION grubunda 5 kişi, RVO grubunda 4 kişi ve kontrol grubunda ise 5 kişidir. Sistemik risk faktörlerinden diabetes mellitus ION grubunda, RVO ve kontrol grubuna göre daha sık rastlanmakla birlikte HT ve DM'in görülme sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Çalışmadaki hastalardan sadece RVO grubundaki 1 hastada glokom tanısı (dar açılı glokom) bulunmaktaydı ve topikal ilaçlarla kontrol altındaydı. Hastaların göz içi basınç değerleri, ION grubunda ortalama 14,76 mmHg ( $\pm 2,65$ ), RVO grubunda 14,38 mmHg ( $\pm 2,93$ ) ve kontrol grubunda 14,62 mmHg ( $\pm 2,46$ ) olarak bulunmuştur. Hasta grupları arasında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamıştır ( $p=0,92$ ).

**Tablo 3.4.** Hasta ve kontrol grupları arasında ortalama göz içi basınç (GİB) değerleri ve ortalama santral kornea kalınlıklarının (SKK) dağılımı

Grup	ION	RVO	Kontrol	p değeri
Ortalama GİB değeri (mmHg)	14,76 ( $\pm 2,65$ )	14,38 ( $\pm 2,93$ )	14,62 ( $\pm 2,46$ )	0,928 <sup>1</sup>
Ortalama SKK değerleri ( $\mu\text{m}$ )	544 ( $\pm 30,59$ )	544 ( $\pm 25,93$ )	517 ( $\pm 25,93$ )	0,367 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>: Anova testi ile karşılaştırma

ION hastalarının ortalama korneal kalınlık değerleri 544  $\mu\text{m}$  ( $\pm 30,59$ ), RVO grubunun ortalama korneal kalınlık değerleri 544  $\mu\text{m}$  ( $\pm 25,93$ ) ve kontrol grubunda ortalama korneal kalınlık değerleri 517  $\mu\text{m}$  ( $\pm 39,02$ ) olarak bulunmuştur. Kornea kalınlıkları arasında hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ( $p=0,367$ ).

Hasta ve kontrol gruplarının ortalama ön kamara derinlikleri Tablo 3.5'de gösterilmektedir.

**Tablo 3.5.** Hasta ve kontrol gruplarının ÖK değerlerinin ortalama ve ortanca değerlerinin dağılımları

Grup	ION	RVO	Kontrol	p değeri <sup>1</sup>
2,80 mm altında	9 (%52,9)	8 (%61,5)	1 (%7,7)	0,01*
2,80 mm ve üzerinde	8 (%47,1)	5 (%38,5)	12 (%92,3)	

\*: İstatiksel önemlilik için  $p < 0.05$  değeri ölçüt

<sup>1</sup>: Kruskal Wallis testi ile karşılaştırma. Çoklu karşılaştırmalar Dunn testi ile yapıldı.

Ön kamara derinliği ION grubunda ortalama 3,10 mm ( $\pm 0,72$ ) olarak bulundu (ortanca= 2,78 mm). RVO grubunda ise ortalama 2,92 mm ( $\pm 0,99$ ) (ortanca = 2,65 mm) ve kontrol grubunda ise ortalama 3,41 mm ( $\pm 0,47$ ) (ortanca = 3,41 mm) olarak saptandı.

ION grubu ile kontrol grubunun arasında ve ION grubu ile RVO grubu arasında istatistiksel bir fark saptanmazken ( $p > 0.05$ ), RVO hastalarında ÖK derinliği, kontrol hastalarına göre daha küçük olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p = 0,26$ ).

Yaptığımız çalışmada INR için normal değerler, laboratuvarın referans aralığı olan 0,8-1,1 olarak alındı. Hastalar INR düzeylerine göre normal sınırlarda (0,8-1,1), normalden düşük (0,8'in altında) ve normalden yüksek (1,1'den yüksek) olacak şekilde gruplandırılarak değerlendirilmeye alındı. Oral antikoagulan kullanım öyküsü olan 2 ION, 2 RVO ve 2 kontrol hastası haricinde tüm hastalarda INR düzeyleri normal aralıkta saptanırken, INR düşüklüğü hiçbir grupta saptanmadı.

D-dimer düzeyleri için laboratuvar referans aralığı olarak 0-0,55 mg/dl normal olarak alındı. ION hastalarından 11'inde (%64,7) D-dimer düzeyleri normal sınırlarda iken 6'sında (%35,3) D-dimer düzeyleri artmış olarak bulundu. RVO grubunda ise 9 hastada (%69,2) D-dimer normal düzeylerde iken 4 hastada (%30,8) artmış düzeylerde saptandı. Kontrol grubunun 11'inde (%84,6) normal sınırlarda 2'sinde (%15,4) ise

artmış D-dimer düzeyleri saptanmıştır. D-dimer düzeyleri ile hastalık grupları ile kontrol grubu arasında bir fark saptanmamıştır ( $p=0,580$ ).

**Tablo 3.6.** Hasta ve kontrol gruplarının düşük ve yüksek D-dimer düzeylerine göre dağılımları

Grup	ION	RVO	Kontrol	Toplam	p değeri <sup>1</sup>
$\leq 0,54$	11 (%64,7)	9 (%69,2)	11 (%84,6)	31 (%72,1)	0,58
$\geq 0,55$	6 (%35,3)	4 (%30,8)	2 (%15,4)	12 (%27,9)	
Toplam	17	13	13	44	

*1: Exact Ki-Kare testi ile karşılaştırma*

Faktör V Leiden ve MTHFR mutasyonu varlığının hasta ve kontrol gruplarındaki dağılımı Tablo 3.7’de gösterilmektedir.

**Tablo 3.7.** Faktör V Leiden (FVL) ve MTHFR C677T mutasyon pozitifliğinin hasta ve kontrol gruplarında dağılımı

Grup	ION	RVO	Kontrol	Toplam	p değeri <sup>1</sup>
FVL	2/17 (%11,8)	3/13 (%23,1)	1/11 (%9,1)	6/41 (%14,6)	0,628
MTHFR	15/17(%88,2)	12/13(%92,3)	3/11 (%27,3)	30/41(%73,2)	0,001*
Toplam	17	13	11	41	

\* : İstatiksel önemlilik için  $p < 0.05$  değeri ölçüt

*1: Exact Ki-Kare testi ile karşılaştırma*

ION tanısı alan hasta grubunda Faktör V Leiden mutasyonu pozitif olarak bulunan hasta sayısı 2 (%11,8) iken 15 hastada (%88,2) mutasyon saptanmamıştır. RVO grubundakilerin 3'ünde (%23,1) FVL mutasyonu pozitif iken kalan 10 hastada (%76,9) mutasyon negatif olarak gelmiştir. Kontrol grubunda ise sadece 1 kişide (%9,1) FVL mutasyonu pozitif olarak saptanırken 10 kişide (%90,9) FVL mutasyonu saptanmamıştır. Gruplar arasında FVL mutasyonu pozitifliği açısından istatistiksel bir fark saptanmamıştır ( $p=0,628$ ).

MTHFR geni C677T mutasyonu varlığı için değerlendirildiğinde ION grubunda 15 kişide (%88,2) homozigot/heterozigot mutasyon pozitifliği saptanmışken 2 kişide (%11,8) mutasyon varlığı gösterilememiştir. RVO grubunun ise %92,3'de (12 kişi) mutasyon saptanmışken %7,7'sinde (1 kişi) mutasyon negatif olarak gelmiştir. Kontrol grubunda 3 kişide (%27,3) mutasyon varlığı gösterilmişken 8 kişide (%72,7) mutasyon negatif olarak gösterilmiştir. MTHFR mutasyon varlığının hasta grupları ve kontrol grubu arasındaki dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ).

Protein C aktivite düzeyi için normal laboratuvar referans aralığı %70-130 olarak alındı. Azalmış, normal ve artmış protein C aktivite düzeyleri olmak üzere 3 grupta değerlendirildi. ION hastalarından 4'ünde (%23,5), RVO hastalarından 5'inde (%38,5) ve kontrol grubundan 1 kişide (%8,3) PC aktivite düzeyleri azalmış olarak saptandı. PC aktivite eksikliği olan hastaların dağılımında hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ( $p=0,350$ ).

**Tablo 3.8.** Protein C düzeylerinin hasta ve kontrol grupları arasındaki dağılımı

Grup	ION	RVO	Kontrol	Toplam	p değeri
% <70	4 (%23,5)	5 (%38,5)	1 (%8,3)	10 (%23,8)	0,350 <sup>1</sup>
% 70-130	13 (%76,5)	7 (%53,8)	10 (%83,3)	30 (%71,4)	
% >130	0 (%0,0)	1 (%7,7)	1 (%8,3)	2 (%4,8)	
Toplam	17	13	12	42	

1: Exact ki-kare ile karşılaştırma

Plazminojen enzim düzeyi ION grubunda ortalama 67,09 ng/ml ( $\pm 9,47$ ), RVO grubunda 65,82 ng/ml ( $\pm 9,74$ ), kontrol grubunda ise 59,89 ng/ml ( $\pm 7,30$ ) olarak bulundu. (Plazminojen N:  $\geq 200.000$  ng/ml). ION, RVO ve kontrol gruplarında, hastaların tamamında plazminojen düzeyleri 200.000 ng/ml'nin altında bulundu. Plazminojen enzim düzeyleri için hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel bir fark saptanmadı.

Plazma PAI-1 düzeyleri iskemik optik nöropati hastalarında ortalama 946,6 pg/ml ( $\pm 662,5$ ), retinal ven okluzyonu hastalarında 1172,4 pg/ml ( $\pm 1050,07$ ), kontrol grubunda ise 626,2 pg/ml ( $\pm 367,6$ ) olarak saptandı. (PAI-1 N:0-110.000 pg/ml). Hem her iki hasta grubunda hem de kontrol grubunda plazma PAI-1 düzeyleri tüm hastalarda normal sınırlardaydı. Plazma PAI-1 düzeyleri iskemik optik nöropati ve retinal ven okluzyonu gruplarında kontrol grubu sonuçlarına göre yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

VWF antijen düzeylerinin hasta ve kontrol grupları arasındaki dağılımı Tablo 3.9'da gösterilmiştir.

**Tablo 3.9.** VWF düzeylerinin hasta ve kontrol grupları arasındaki dağılımı

Grup	ION	RVO	Kontrol	Toplam	p değeri <sup>1</sup>
% 50-160	12 (%70,6)	9 (%69,2)	12 (%92,3)	33 (%76,7)	0,328
> %160	5 (%29,4)	4 (%30,8)	1 (%7,7)	10 (%23,3)	
Toplam	17	13	13	43	

1: Excat Ki-Kare testi ile karşılaştırma

VWF antijen düzeylerinin normal laboratuvar referans aralığı olarak % 50-160 alındı ve % 160'ın üzerinde olanlar araştırıldı. ION grubunda 5 kişide (%29,4), RVO grubunda 4 kişide (%30,8) ve kontrol grubunda 1 kişide (%7,7) VWF düzeyleri normal değerlerin üzerinde saptandı. ION ve RVO gruplarında kontrol grubuna göre bir artış olmakla birlikte istatistiksel bir fark bulunmadı ( $p=0,328$ ).

Eritrosit sedimentasyon hızları (ESH) ortalama değerleri ION grubunda 26,35 mm/h ( $\pm 20,36$ ), RVO grubunda 18,84 mm/h ( $\pm 22,61$ ) ve kontrol grubunda 7,69 mm/h ( $\pm 3,68$ ) olarak bulundu. (ESH N: 20mm/H).

ION ve RVO grupları ile RVO ve kontrol grupları arasında ESH düzeylerinde istatistiksel fark saptanmazken ION grubunda ESH düzeyinin kontrole grubuna oranla anlamlı derecede artmış olduğu görüldü ( $p=0,014$ ).

CRP düzeyleri ION grubunda ortalama 0,82 mg/dl ( $\pm 0,95$ ), RVO grubunda ortalama 0,68 mg/dl ( $\pm 0,62$ ) ve kontrol grubunda ortalama 0,57 mg/dl ( $\pm 0,78$ ) olarak bulundu. (CRP N:0,0-0,8 mg/dl).

ION grubunda 5 hastada (%29,4), RVO grubunda 3 hastada (%23,1) ve kontrol grubunda 1 hastada (%7,7) CRP düzeylerinde artış tespit edildi. CRP düzeylerinin hasta ve kontrol grupları arasındaki dağılımda istatistiksel fark bulunmadı ( $p=0,421$ ).

Haptogloblin düzeyleri ION grubunda ortalama 168,91 mg/dl ( $\pm 124,18$ ), RVO grubunda ortalama 192,62 mg/dl ( $\pm 93,48$ ), kontrol grubunda ise ortalama 135,04 mg/dl ( $\pm 54,68$ ) olarak tespit edildi. (Haptogloblin N: 30-200 mg/dl).

Haptogloblin düzeyi ION grubunda 4 hastada (%23,5), RVO grubunda 4 hastada (%30,8) ve kontrol grubunda 1 hastada yüksek bulundu. Hasta ve kontrol grupları arasında haptogloblin yüksekliği saptanan hastaların dağılımında istatistiksel fark saptanmadı ( $p=0,341$ ).

Fibrinojen düzeyleri ION grubunda ortalama 345,91 mg/dl ( $\pm 77,36$ ), RVO grubunda ortalama 311,62 mg/dl ( $\pm 61,34$ ) ve kontrol grubunda ortalama 288,83 mg/dl ( $\pm 44,30$ ) olarak hesaplandı. (Fibrinojen N:200-400 mg/dl).

ION grubundaki 4 hastada (%23,5), RVO grubundaki 2 hastada (%15,4) normalden yüksek fibrinojen düzeyleri saptanırken, kontrol grubunda tüm hastalarda fibrinojen düzeyleri normal sınırlar içerisindeydi. Hasta gruplarında fibrinojen düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı ( $p=0,223$ ).

Ferritin düzeyleri ION grubunda ortalama 139,07 mg/dl ( $\pm 152,26$ ), RVO grubunda 88,54 ( $\pm 60,1$ ) ve kontrol grubunda 92,62 ( $\pm 43,99$ ) olarak bulundu. (Ferritin N: 30-400 mg/dl-erkek, N: 13-150 mg/dl-kadın). Ferritin düzeyleri 2 ION, 1 RVO ve 1 kontrol hastasında normalden yüksek düzeyde saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Albumin düzeyleri ION grubunda ortalama 4,31 g/dl ( $\pm 0,4$ ), RVO grubunda 4,45 g/dl ( $\pm 0,35$ ) ve kontrol grubunda 4,20 g/dl olarak bulundu. Sadece ION grubunda 1 hastada (%5,9) normalden düşük düzeyde saptanan albumin, RVO grubu ve kontrol grubundaki tüm bireylerde normal sınırlardaydı. (Albumin N:3,5-5,2 g/dl). Hasta ve kontrol grupları arasında albumin serum düzeyleri arasında istatistiksel fark saptanmadı ( $p=1,00$ ).

**Tablo 3.10.** Akut faz reaktan düzeylerinin hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımı

Grup		ION	RVO	Kontrol	p değeri	
CRP	$\leq 0,80$	12 (%70,6)	10 (%76,9)	12 (%92,3)	0,421 <sup>1</sup>	
	$>0,80$	5 (%29,4)	3 (%23,1)	1 (%7,7)		
Haptoglobin (mg/dl)	$\leq 200$	13 (%76,5)	9 (%69,2)	12 (92,3)	0,341 <sup>1</sup>	
	$>200$	4 (23,5)	4 (30,8)	1 (%7,7)		
Fibrinojen (mg/dl)	$\leq 400$	13 (%76,5)	11 (%84,6)	13 (%100)	0,223 <sup>1</sup>	
	$>400$	4 (%23,5)	2 (%15,4)	0 (%0,0)		
Ferritin (mg/dl)	Kadın	$\leq 150$	5 (%83,3)	5 (%71,4)	1,00 <sup>1</sup>	
		$>150$	1 (%16,6)	2 (%28,5)		1 (%20)
	Erkek	$\leq 400$	10 (%90,9)	6 (%100)		9 (%100)
		$>400$	1 (%9,09)	0 (%0,0)		0 (%0,0)
Albumin (g/dl)	$\leq 3,5$	1 (%5,9)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1,00 <sup>1</sup>	
	$>3,5$	16 (%94,1)	13 (%100)	13 (%100)		

<sup>1</sup>: Exact Ki-Kare testi ile karşılaştırma



Grup		ION	RVO	Kontrol	P değerleri
ESH (mm/h)	Ortalama	26,35	18,84	7,69	0,014*
	Ortanca	24	13	6	
CRP	Ortalama	0,82	0,68	0,57	0,437
	Ortanca	0,33	0,37	0,34	
Haptoglobin (mg/dl)	Ortalama	168,91	192,62	135,04	0,169
	Ortanca	134	168	138	
Fibrinojen (mg/dl)	Ortalama	345,91	311,62	288,83	0,175
	Ortanca	337	294	299	
Ferritin (mg/dl)	Ortalama	139,07	88,54	92,62	0,099
	Ortanca	121,40	91,46	88,05	
Albumin (g/dl)	Ortalama	4,31	4,45	4,20	0,099
	Ortanca	4,30	4,50	4,17	

**Tablo 3.11.** Akut faz reaktanlarının hasta ve kontrol grupları arasında ortalama ve ortanca değerlerinin dağılımı

\*: İstatiksel önemlilik için  $p < 0,05$  değeri ölçüt

<sup>1</sup>: Kruskal Wallis testi ile karşılaştırma. Çoklu karşılaştırmalar için Dunn testi kullanıldı.

Akut faz reaktanlarının gruplar arasındaki dağılımları Tablo 3.10 ve Tablo 3.11’de belirtilmiştir.

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, retinal ven okluzyonu ve iskemik optik nöropatinin etiopatogenezinde, protrombotik faktörler ile birlikte predispozisyon oluşturabilecek sistemik (yaş, cinsiyet, DM ve HT varlığı) ve lokal faktörlerin (GİB yüksekliği, ön kamara darlığı, santral kornea kalınlığı) etkisini ve akut dönem hastalardaki akut faz reaktan değişikliklerini değerlendirdik.

MTHFR mutasyonu retinal ven okluzyonu grubunda iskemik optik nöropati ve kontrol grubuna oranla daha sık görülmüştür. Ön kamara derinliği ise retinal ven okluzyonu grubunda diğer gruplara oranla daha dar olarak saptanmıştır. Akut faz reaktanlarından ise sadece ESH'nin iskemik optik nöropati grubunda retinal ven okluzyonu grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır. Diğer sonuçlar gruplar arasında istatistiksel fark göstermemektedir.

İskemik optik nöropati, optik sinirin beslenmesinde başlıca görev alan arka siliyer arterlerde gelişen tıkanıklık sonucu oluşan bir nöropati tablosudur. Klinikte hastalar ani gelişen görme kaybının yanı sıra, çeşitli görme alanı kayıpları (arkuat, santral, parasantral, hemiretinal vb.) ile de başvurabilirler. Hastaların yapılan nörooftalmolojik muayenelerinde etkilenen gözde direk ve indirek ışık reflekslerinde bozulma, relatif afferent pupil defekti (RAPD) ve/veya renkli görmede bozulma saptanabilir.

İskemik optik nöropatinin etiopatogenezinde bugüne kadar çeşitli etkenler gösterilmiştir (1, 2, 7). Optik diskteki iskeminin tromboz ile birlikte olan veya olmayan lokal ateroskleroz, perifer kaynaklı emboli, jeneralize hipoperfüzyon, vazospazm, otoregülasyonun bozulması ya da tüm bu etkenlerin bir toplamı sonucu olarak mı geliştiği kesin olarak kanıtlanamamakta ve multifaktöryel olarak değerlendirilmektedir (18).

İskemik optik nöropatinin özellikle ileri yaş hastalarda görüldüğü birçok çalışmayla gösterilmiştir.

Hayreh SS. ve ark. (7)'nin yaptığı bir çalışmada; yaşları 18-100 arasında değişen 624 non-arteritik ION hastası değerlendirilmeye alınmış ve yaş ortalaması  $61.0 \pm 12.3$  olarak bulunmuştur. Gençlerde (<45y) görülme oranı %11, orta yaş

grubunda (45-65y) görülme oranı %49, ileri yaşta (>65y) görülme oranı %40 olarak saptanmıştır.

Preechawat ve ark. (10)'nın 727 NAION hastası üzerinde yaptığı bir başka çalışmada ise hastaların %23'ü 50 yaşından genç olarak saptanmıştır. Bu gruptaki hastaları 13- 49 yaş aralığında olup, yaş ortalaması 43 olarak bulunmuştur.

Muh-Chio Lin ve ark. (1)'nin yaptığı bir çalışmada, yaşları 15-91 arasında değişen 103 hasta değerlendirilmiş ve yaş ortalaması  $61\pm 12$  olarak bulunmuştur. Bu çalışmadaki hastaların büyük bir çoğunluğu (%85) 50 yaşın üzerinde olarak saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda da yaşları 37-72 arası değişen 17 NAION olgusu değerlendirmeye alındı ve yaş ortalaması  $57,29 (\pm 11,47)$  olarak saptandı. Bu hastalardan 50 yaş altında 5 (%29,4) ve 50 yaş üzerinde 12 (%70,6) hasta bulunmaktaydı. Sonuçlarımız literatür ile uyumlu olarak saptandı.

Bu sonuçlar her ne kadar NAION'un ileri yaşlarda daha sık görülen bir hastalık olsa da her yaş grubunun etkilenebileceğini göstermektedir.

Hayreh ve ark. (11)'nin çalışmasında erkeklerde (%51) kadınlara göre (%49) NAION sıklığı hafifçe artmış olarak bulunmuştur.

Muh-Chio Lin ve ark. (1)'nin yaptığı çalışmada 103 hastanın %53.34'ü erkek (57 hasta) ve %44,66'ü (46 hasta) kadın olarak saptanmıştır. Erkeklerin kadınlara oranı 1.24/1 olarak bulunmuş olup erkeklerde NAION görülme sıklığı bir miktar daha fazla olarak saptanmıştır.

Preechawat ve ark. (7)'nin çalışmasında da diğer iki çalışmaya benzer sonuçlar elde edilmiş olup erkek/kadın oranı %58'e %42 olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmaya aldığımız 17 NAION iskemik hastasının 11'i erkek (%64,70) ve 6'sı (%35,29) kadın olarak saptanmış olup literatür ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda NAION'nun erkeklerde kadınlara göre bir miktar daha sık görüldüğü ancak anlamlı derecede farklı olmadığı sonucuna varılabilir.

Retinal ven okluzyonlarında klinik bulgular dal veya kök okluzyonu olmasına göre farklılık göstermektedir. Retinal ven kök okluzyonlarında yaygın retinal hemorajilerle birlikte makula ödemi bulunma ve görme kaybı eşlik etme olasılığı daha yüksekken, retinal ven dal okluzyonlarında tutulan damar trasesi boyunca hemoraji ve eksudasyonlar görülmektedir. Retinal ven okluzyonları klinik bulgularına göre

iskemik (non-perfüze) ya da non iskemik (perfüze) tip olarak iki alt grupta değerlendirilmektedirler. Hastalarda görme kaybının sebebi akut dönemde gelişen makula ödemi iken, iskemik tiplerde geç dönemlerde görülebilen neovaskularizasyonlara bağlı gelişen intavitreal hemorajiler ve neovasküler glokom olarak tariflenmiştir.

Retinal ven okluzyonunun epidemiyolojisini araştırmak üzere yürütülen popülasyon bazlı bir çalışma olan The Beaver Dam Eye Study'nin sonuçlarına göre; Klein R. ve ark. (43) ven dal ve kök okluzyonunun prevalansının yaş ile değişiklik gösterdiğini saptamışlardır. Elde edilen sonuçlar; 75 ve üzerindeki kişilerde 55 yaş altındakilere göre retinal ven dal okluzyonu görülme olasılığının 6.7 kat artmış olduğunu göstermektedir.

Hayreh ve ark. (44)'nin 1208 hastanın retinal ven dal /kök tıkanıklığı tanısı aldığı 1229 gözünün incelendiği çalışmada hastaların %51'nin 65 ve yaş ve üzeri olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada hastalar 6 alt gruba bölünerek değerlendirilmiş ve toplamda santral retinal ven okluzyonu geçiren hastaların %16'sı, hemisantral retinal ven okluzyonu geçiren hastaların %10'u ve retinal ven dal okluzyonu geçiren hastaların %5'inin 45 yaşından genç olduğu saptanmıştır.

Roger ve ark. (45)'nin yaptığı bir meta-analiz çalışmasında 40-49 yaş arasında retinal ven dal okluzyonu görülme insidansını 1.57/1000, 50-59 yaş arasında 4.58/1000, 60-69 yaş arasında 11.11/1000, 70-79 yaş arasında 12.76/1000 olarak saptamıştır.

Bizim çalışmamızda da yeni gelişen retinal ven dal / kök okluzyonu nedeniyle değerlendirilen yaşları 41-79 arasında değişen 13 hastanın yaş ortalaması 58,15 ( $\pm 12,57$ ) olarak saptanmıştır. Bunlardan 50 yaş altı olanlar %15,4'ünü (2 hasta) , 50 yaş üstü olanlar %84,6'sını (11 hasta) oluşturmaktaydı. Sonuçlarımız literatür ile uyumlu olarak ileri yaşta retinal ven okluzyonunun daha sık görüldüğünü göstermiştir.

The Beaver Dam Eye Study çalışmasında retinal ven dal / kök okluzyonu görülme insidansının yaşla birlikte arttığı ancak kadın ve erkek cinsiyetler arasında sıklık açısından bir fark olmadığı saptanmıştır (10).

Fiebai ve ark. (43)'nin Nijerya'da retinal ven okluzyonunun insidansı ve risk faktörleri üzerine yürüttükleri araştırmada 5 yıllık çalışma süresince yeni tanı alan 27 hastanın 7'si erkek (%26) ve 20'si kadın (%74)'dir. Çalışmadaki erkeklerin kadınlara

olan oranı 1:2.8 olarak saptanmış olup kadınlarda bir miktar daha sık olarak bulunmuştur. Bu farkın sebebinin kadınlardaki oral kontraseptif kullanımı ile birlikte rutin göz muayenesi için göz kliniklerine daha sık başvurularından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Rogers ve ark (45); ABD, Avrupa, Asya ve Avustralya'ya ait verileri toplayarak değerlendirmeye aldıkları çalışmalarında RVO insidansının etnik kökene göre değişiklik gösterdiği ve yaşla birlikte artış gösterdiği ancak cinsiyetler arasında anlamlı fark göstermediği bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda da RVO tanısı ile değerlendirmeye aldığımız 13 hastanın 6'sı (%46,2) erkek, 7'si (%53,8) kadın olarak saptanmış olup literatür ile benzer olarak cinsiyetler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Yaşlanmanın vasküler sistem üzerine etkileri göz önüne alındığında her iki hasta grubunda da insidansın daha ileri yaşlarda artış gösteriyor olması anlamlı görülmektedir. Ancak DM, HT ve trombofilik hastalıklar gibi çeşitli predispozan faktörler varlığında daha erken yaşlarda da karşılaşılabileceği unutulmamalıdır (88,89).

Vasküler sistem üzerine etkileri bilinen diyabetes mellitus (86) ve hipertansiyon'nun hem iskemik optik nöropati hem de retinal ven okluzyonları için predispozan faktörler oldukları daha önce birçok çalışma ile gösterilmiştir.

O'Mahoney ve ark. (44,46)'nın 21 araştırmayı derleyerek yaptığı bir meta-analiz çalışmasında sistemik hipertansiyonun prevalansı kontrol grubunda %36.2 iken RVO grubunda %63.6 olarak saptanmıştır. Bu sonuca göre göreceli olasılık oranı (odds ratio) 3.5 olarak hesaplanmıştır. Retinal ven okluzyonlarının alt tipleri karşılaştırıldığında ise retinal ven dal okluzyonunda göreceli olasılık oranı 3.0 iken santral retinal ven okluzyonunda bu oran 3.8'e çıkmakta ve sistemik hipertansiyonun santral retinal ven okluzyonuyla daha yakın ilişkili olduğu sonucuna varılmaktadır.

Klein R. ve ark. (10)'nın yer aldığı The Beaver Dam Eye study çalışmasında hipertansiyonun retinal ven dal okluzyonu ile göreceli olasılık oranı 5.42 (%95 güvenirlilik aralığı [CI] 2.18,13.47) olarak saptanmıştır. Bu çalışmada aynı zamanda hipertansiyon, yine retinal ven dal okluzyonuna zemin hazırlayan fokal arterioller daralma ve arteriovenöz bası ile de ilişkili bulunmuştur.

Yine aynı çalışmada önceden diyabetes mellitus (DM) tanısı almış oral anti-diyabetik ya da insülin kullanan 375 hasta varken çalışma esnasında tanı alan 48 hasta olduğu raporlanmıştır. Bu sonuçlara göre diyabetes mellitusun retinal ven dal okluzyonu ile göreceli olasılık oranı (OR=2.43) olarak saptanmıştır.

Fiebai ve ark. (43)'nın yürüttükleri çalışmada ise değerlendirmeye alınan 27 hastanın 12'sinde (%44,4) DM tanısı olduğu görülmüştür. Bu hastaların 10'unda (%37.0) CRVO, 2'sinde ise (%7.4) RVDO saptanmıştır. DM'li hastaların daha büyük bir çoğunluğunda CRVO görülmesine rağmen CRVO ve RVDO görülme insidansları arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır.

O'Mahoney ve ark. (44,46)'nın çalışmasında ise DM, az farkla da olsa kontrol grubuna göre (%11.1) RVO grubunda (%14.6) daha yüksek prevalansta bulunmuştur (OR=1.5). Ancak göreceli olasılık riskinin CRVO grubunda (OR=2.0) iken RVDO grubunda (OR=1.1) olarak saptanması DM'in daha çok CRVO ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Mun Chio Lin ve ark. (1)'nin 103 NAION hastası üzerinde yaptığı çalışmada sistemik hipertansiyonun prevalansı %58.3 olarak saptanmıştır. Bu sonuca göre hipertansiyonun göreceli olasılık oranı (OR=2.70) olarak bulunmuş ve ION için en anlamlı risk faktörü olarak saptanmıştır.

Hayreh ve ark. (47)'i NAION tanısı alan 52 hasta ile primer açık açılı glokom (PAAG)'u olan 19 hasta ve normotansif glokomlu 65 hastayı karşılaştırdıkları çalışmalarında hastalara 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takibi yapılmıştır. NAION'lu hastalarda sırasıyla sistolik ve diastolik basınçlarında %25.3 ve %31.2 nokturnal düşme saptanmış olup, antihipertansif tedavi altında olan hastalarda gece ölçülen değerler özellikle ilerleyici görme alanı defekti olanlarda anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar da hipertansif hastalarda optik sinir başının dolaşımındaki otoregülasyonun bozulmuş olmasıyla ve özellikle gece alınan antihipertansif ilaçların etkisiyle açıklanmaktadır.

Inoue M. ve ark. (18)'nin diyabetes mellitusun optik sinir hastalıkları ile ilişkisini incelemek üzere yaptığı 20 hastanın dahil edildiği çalışmada 13 gözde AION, 5 gözde PION ve 5 gözde diyabetik papillopati saptanmıştır. Diyabetik hastalarda NAION görülme olasılığı %20 olarak bulunmuş ve özellikle genç yaştakilerin daha büyük bir risk altında oldukları saptanmıştır.

Hayreh SS. ve ark. (47)'nın 206 diyabetik hasta ile 449 diyabeti olmayan toplam 655 NAION (931 göz) hastasını karşılaştırdığı çalışmada; diyabetik hastalarda non-diyabetiklere göre diğer gözün tutulma olasılığı daha fazla ( $p=0.003$ ) iken optik disk ödeminin de çözülme zamanı daha uzun olarak bulunmuştur ( $p=0.003$ ).

Bizim çalışmamızda ION grubunda hipertansiyon tanısı olan hasta sayısı 9 iken (%52,9), DM tanısı olan hasta sayısı 8 (%47,1) idi. RVO grubunda ise hipertansiyonu olan hasta sayısı 5 (%45,5) iken DM 'i olan hasta sayısı 1 (%9,1) olarak bulundu. Çalışmamızda HT hastalarının, hasta ve kontrol grupları arasında dağılımında anlamlı fark görülmedi. DM tanısı hasta gruplarında kontrol gruplarına göre daha sık rastlanmakla beraber istatistiksel fark görülmedi. Bunun nedeninin yeterli hasta sayısına erişilememiş olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Kişiye ait anatomik özellikler de gözün perfüzyonunu etkilemekte ve çeşitli predispozan hastalıklara sahip kişilerde ION ve/veya RVO gelişimine zemin hazırlayabilmektedir. Özellikle artmış göz içi basınç düzeyleri ve hipermetropik gözlerdeki kısa aksiyel uzunluk ile beraberinde görülen dar ön kamara birçok çalışmaya konu olmuştur.

Hayreh SS ve ark. (44)'nin tek gözlerinde santral veya hemisantral retinal ven okluzyonu saptanan, diğer gözlerinde normal oftalmolojik bulguları olan 674 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada glokom/oküler hipertansiyon (OHT) prevalansı normal popülasyona göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0.0001$ ).

Zhou ve ark. (48)'nin 10 yıllık CRVO insidansı üzerine yaptığı toplum çalışmasında RVO ile düşük oküler perfüzyon basıncı arasında çok kuvvetli bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Hitchings ve ark. (21)'nin glokom kliniğinde takipli hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada 2 yıllık bir takip süresince santral veya hemisantral retinal ven okluzyonu gelişen hastalar değerlendirilmiştir. Bu hastalarda gelişen RVO'larının optik disk üzerinde kollateral damar oluşumu ya da venöz luplar ile belirti verebilen artmış retinal ven basıncı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu hastaların takiplerinde de retinal ven basıncındaki yüksekliğin sebat etmesi ile birlikte iç retinal katmanların ve optik diskin perfüzyonunun azaldığı ve uzun dönem görme prognozunu da etkilediği düşünülmektedir.

Katz ve ark (20); akut NAION tespit ettikleri 16 hastanın diüurnal göz içi basınç (GİB) takiplerini yapmış ve ortalama GİB düzeylerinde 15 kişiden oluşturdukları kontrol grubuna göre minimal bir artış saptamışlardır.

Tomsak ve ark. (49) daha önce glokom tanısı almamış NAION'li 5 hastada tanı anında yüksek GİB düzeyleri saptamışken, Kalenak ve ark. (50) 45 kişiden oluşan NAION hasta grubu ile 45 kişilik kontrol grubunu karşılaştırdıklarında GİB düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır.

Tekeli ve ark. (51)'nın glokomlu hastalarda NAION gelişme sıklığı üzerine yaptıkları bir çalışmada 698 glokom hastası değerlendirmeye alınmış ve bu hastaların %0,85'inde (7 göz) NAION saptanmıştır. Ancak NAION gelişen tüm hastalarda DM saptanmış olması nedeniyle optik sinir başında iskemiye zemin hazırlayan risk faktörlerini taşıyan kişilerde artmış göz içi basıncının da NAION gelişimine neden olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Bizim çalışmamızda RVO grubundaki ortalama GİB değerleri  $14,38 \pm 2,93$ , İON grubundaki ortalama değerleri  $14,76 \pm 2,65$  olarak saptanmıştır. Çalışmamızda, sadece RVO grubundaki bir hastada bilinen glokom tanısı olup (dar açılı glokom) antiglokomatöz tedavi ile kontrol altındaydı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (ort. $14,62 \pm 2,46$ ) aralarında istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır ( $p < 0,05$ ).

Gözün anatomik farklılıkları üzerine birçok araştırma yürütülmekle birlikte şimdiye kadar ki çalışmalarda genellikle gözün aksiyel uzunluğu ve refraktif kusurlarının RVO ve İON ile ilişkileri araştırılmış olup ön kamara derinliği ile bu hastalıkların patogenezi araştırılan bir çalışma bulunmamaktadır.

Goldstein ve ark. (52)'nin RVDO hastalarının biyometrik parametrelerini karşılaştırmak üzere yaptığı 24 hastanın dahil edildiği çalışmada RVDO saptanan gözlerin aksiyel uzunluğunun hastaların diğer gözlerine göre anlamlı derecede daha kısa olmasına rağmen, keratometrik değerlerinde, sferik ekivalanlarında ve GİB düzeylerinde bir fark saptanmamıştır.

Szigeti ve ark. (22)'nin çalışmasında ise CRVO ve RVDO hastaları ile kontrol grubunun biyometrik parametreleri karşılaştırıldığında santral kornea kalınlığı, ön kamara derinliği ve lens kalınlığı arasında etkilenen gözler ve kontrol gözleri arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır.



Toricelli ve ark. (23)'nın sundukları olguda bilateral iridoskizise bağılı gelişen açı kapanması glokomu ve sonrasında gelişen bilateral NAION tanımlanmıştır. Daha önce Nahum ve ark. (53) da benzer bir şekilde hipermetropik bir hastada gelişen akut açı kapanması sonrası gelişen NAION tariflemişlerdir. Ancak bu olgularda gelişen NAION'un sebebi daha çok artan GİB ve kalabalık optik disk, düşük cup/disk oranı gibi oküler risk faktörlerinin varlığı ile açıklanmaktadır.

Çalışmamızdaki ön kamara derinliklerinin ortalama değerleri ION grubunda 3,10 mm, RVO grubunda 2,92 mm, kontrol grubunda ise 3,41 mm olarak bulundu. ION grubunda 9, RVO grubunda 8, kontrol grubunda ise 1 kişide ön kamara derinlikleri 2,80 mm'nin altında idi. Ön kamara derinliği RVO grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark göstermekteydi. Bu nedenle dar ön kamara varlığının RVO gelişiminde etkili olabileceği düşünüldü.

Kornea kalınlıklarının ortalama değerleri ION grubunda 548  $\mu\text{m}$  ( $\pm 30,59$ ), RVO grubunda 544,62  $\mu\text{m}$  ( $\pm 25,93$ ), kontrol grubunda ise 531,54  $\mu\text{m}$  ( $\pm 39,02$ ) olarak bulundu. Kornea kalınlıkları gruplar arasında istatistiksel fark göstermemekteydi ( $p > 0,05$ ).

Biz çalışmamızda hastaların göz içi basınç düzeyleri ve ön kamara derinliğinin RVO ve/veya NAION ile olan ilişkisini inceledik. ION grubunda kontrol grubuna ve RVO grubuna göre ön kamara derinliklerinde anlamlı bir fark saptanmazken, RVO ile kontrol grubu karşılaştırıldığında RVO grubunda ön kamara derinliğinin kontrol grubuna oranla anlamlı derecede dar olduğu saptanmıştır ( $p = 0,26$ ). Göz içi basınç düzeyleri ise gruplar arasında anlamlı fark göstermemekteydi ( $p > 0,05$ ). Kornea kalınlıkları da gruplar arasında istatistiksel fark göstermemekteydi.

İskemik optik nöropatinin patogeneğinde genellikle optik sinir başını besleyen posterior siliyer arterlerde bir okluzyon görülürken, retinal venlerde santral, hemisantral veya ven dal tıkanıklığı görülebilir. Vasküler yataktaki bu tıkanıklığa küçük ve kalabalık disk, küçük cup/disk oranı gibi anatomik varyasyonlar predispozan bir rol oynamakla birlikte altta yatan trombofilik faktörlerden de bahsedilebilir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar bu konuda çelişkili sonuçlar vermekle birlikte trombofilik hastalıkların etyolojideki yerleri günümüzde giderek önem kazanmaktadır. Hastalarda çalışılan primer koagülasyon testleri hekimi daha ileri trombofilik testlerin çalışmasına yöneltebilir.

Canan ve ark. (54)'nın yaptığı RVO'da trombofilik ve koagulasyon parametrelerinin değerlendirildiği çalışmalarında 45 RVO hastasının sonuçları 42 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır ve serum fibrinojen düzeyleri ile ESH kontrol grubuna göre istatistiksel olarak derecede artmış olarak saptamışlardır (54).

ION tanısı düşünülen hastalarda ise özellikle ESH düzeyleri arteritik ve non-arteritik ayırımı için önem taşımaktadır. Dev hücreli arterite sekonder AAION tablosunda ESH düzeylerinin genellikle 100mm/h'nin üzerinde çıkması beklenirken yaklaşık %20 hastada normal sınırlarda da saptanabilmektedir. Kimi hastalarda ise altta yatan bir arterit olmamasına rağmen ESH düzeyleri yüksek saptanabilir. Arnold A.C (55); makalesinde temporal arter biyopsisi negatif gelen bu hasta grubunda ESH düzeylerinin yüksekliğini genellikle diyabetes mellitus (%15-20) gizli malignensilerle (%18-22) ve diğer inflamatuvar hastalıkların varlığı (%17-21) ile ilişkilendirmiştir.

ESH düzeyleri ile birlikte C-reaktif protein düzeylerinin, tanının doğruluğunu sağlamak için eş zamanlı olarak çalışılması önerilmektedir. Hayreh ve ark. (12) ESH düzeylerinin kendi laboratuvar değerlerine göre 47 mm/hr üzerinde ve eş zamanlı olarak CRP düzeylerinin 2.45 mg/dl üzerinde olmasının dev hücreli arterit tanısı için %97 spesivite gösterdiğini saptamışlardır.

Kesler ve ark (56); 33 NAION hastasıyla 151 kişilik grubu karşılaştırdıklarında, hasta grubunda özellikle high sensitive CRP (hs-CRP) düzeylerinin ve ESH hızının arttığını saptamışlardır ve bunun mikroinflamatuvar bir yanıtı işaret ettiğini belirtmişlerdir. Aynı çalışmada her iki grup arasında fibrinogen düzeyleri arasında ise istatistiksel bir fark saptanmamıştır.

Faktör V Leiden mutasyonu toplumda sebebi bilinmeyen trombozların en sık genetik nedenidir. Sistemik trombozlara yatkınlığı arttırdığı bilinen bu mutasyonun göz ile olan ilişkisi de birçok çalışmada irdelenmiştir.

Barchin ve ark. (57) sundukları çalışmada; başka hiçbir predispozan faktörün bulunmadığı bir olguda Faktör V Leiden Mutasyonu ile NAION ile arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir.

Titlic ve ark. (58) da 54 yaşında, hiçbir kardiyak ve anatomik risk faktörü olmayan akut NAION tanılı hastalarında hem Faktör V Leiden mutasyonu hem de PAI-1 4G/5G polimorfizmi saptamışlardır.

MTHFR mutasyonunun hem heterozigot hem de homozigot formlarında plazma homosistein düzeyleri artmakta ve artan homosistein nedeniyle tromboz riski artmaktadır. Bu riskin özellikle faktör V Leiden, protrombin mutasyonu gibi diğer predispozan faktörlerle birlikte görülmesi halinde oldukça fazla arttığı gösterilmiştir (OR=2) (59). Ancak MTHFR mutasyonu varlığında tromboz riskinin FVL mutasyon varlığından bağımsız olarak arttığını gösteren yayınlar da bulunmaktadır (87).

Artmış homosistein düzeyleri retinal arter okluzyonu ile de ilişkili bulunmuştur. Pianka ve ark. (60)'nın çalışmasında 13 retinal arter okluzyonu hastasının 8'inde hiperhomosisteinemi saptanmıştır. Buradan yola çıkılarak MTHFR mutasyonu ve hiperhomosisteineminin siliyer arterlerdeki okluzyonla ilişkisi ve NAION etyolojisindeki yeri incelenmiştir.

MTHFR mutasyonu ile NAION arasındaki ilişkiyi inceleyen kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Pianka ve ark.'nın çalışmasında aynı zamanda 40 NAION hastasının 18'de hiperhomosisteinemi saptanmış ve homosisteinin NAION gelişiminde bir risk faktörü olabileceği tanımlanmıştır (60).

Weger ve ark. (33) 59 NAION ve 59 kontrol grubundan oluşan gruplarda MTHFR mutasyonu ve plazma homosistein düzeylerini çalışmışlardır. Homosistein düzeyleri NAION grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve NAION gelişimiyle ilişkilendirilmiştir (OR=5,8) ancak MTHFR mutasyon prevalansı kontrol grubu ile anlamlı bir fark göstermemiştir. Sakai ve ark. (61)'nin 34 NAION hastasında yaptığı çalışmada da benzer bir şekilde MTHFR C677T mutasyonu araştırılmış ve kontrol grubu ile arasında bir fark saptanmamıştır (p=0.354).

Protein C eksikliği özellikle periferik vasküler yapılarda tromboza neden olabilen bir koagülasyon defekti olarak tanımlanır. Bertram ve ark. (62) bu bilgiden yola çıkarak gözün vasküler hastalıkları ile olan ilişkisini araştırmak için akut retinal arter, retinal ven okluzyonu ve iskemik optik nöropati tanısı alan toplam 167 hasta üzerinde bir çalışma yürütmüşlerdir. Prevalansı düşük olarak saptamakla birlikte özellikle genç hastalarda etiyolojik açıdan taranmasının önemli olabileceği sonucuna varmışlardır.

Aynı çalışmada 21 hastada antitrombin III eksikliği saptanmış ve bu hastaların ikisinde derin ven trombozlarının da eşlik ettiği gösterilmiştir (62).

Ambati ve ark (63); protein C ile ilişkilendirilmiş ilk NAION olgusunu yayınlamışlardır. Görmede azalma şikayeti ile başvuran 47 yaşındaki hastada aynı zamanda karotis arter tıkanıklığı da saptanmış olup, takip eden günlerde cerebral arter infarktına bağlı hemiparezi de gelişmiştir.

Zotz ve ark. (64) ise NAION hastalarında trombofilik risk faktörlerini araştırdıkları çalışmalarında, herhangi bir genetik risk faktörünü hastalığın gelişimi ile ilişkilendirememişlerdir. Salomon ve ark. (65) da benzer şekilde protein C, protein S ve antitrombin III için taradıkları 61 NAION hastası ile kontrol grubunu karşılaştırılmış ve istatistiksel bir fark bulmamıştır.

Yau ve ark (66); çalışmalarında her ne kadar kuvvetli kanıtlar elde edilemese de RVO'yu açıklayacak bariz bir etiyoloji bulunamadığında özellikle genç ve bilateral tutulumu olan hastalarda koagulasyon ve trombofili parametrelerinin de taranması gerektiğini önermişlerdir.

Hattenbach ve ark (67); yaptıkları çalışmada koagulasyon bozuklukları ile RVO gelişme riskini karşılaştırmışlardır. Çalışmaya alınan 228 RVO hastasından 80 (%35.1)'i tanı anında 45 yaşın altında olarak bulunmuş ve koagulasyon bozukluklarının daha çok bu grupta görüldüğü saptanmıştır ( $p < 0,0001$ ).

Bu çalışmada 45 yaş altı grupta yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aktive protein C rezistansı (Faktör V Leiden mutasyonu) prevalansı anlamlı derecede artmış olarak bulunmuştur ( $p=0,025$ ). Bu çalışmanın sonucuna göre 45 yaş altı grupta aktive protein C rezistansının RVO gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir (67).

Glueck ve ark. (68) ile Graham ve ark. (69)'nın çalışmalarında ise RVO gelişimi ile trombofilik faktörlerin varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Ateş ve ark. (70)'nin Türkiye'nin doğusunda yürüttükleri bölgesel çalışma sonucunda da Faktör V Leiden mutasyonu ile RVO arasında bir ilişki gösterilememiştir.

Prisco ve ark. (71)'nin santral retinal ven okluzyonunda etkili trombofilik faktörler üzerine yaptıkları çalışmada yüksek plazma PAI-1 ve homosistein seviyeleri hastalığın patogenezi ile ilişkili olarak bulunmuştur.

Lowenstein ve ark. (72) öncelikle RVO'lu bir hastada tanımladıkları MTHFR mutasyonunun prevalansını belirlemek için daha sonra 59 hastadan oluşan bir prevalans çalışması yürütmüş ve hastaların %44'de heterozigot %11'de homozigot

mutasyon saptamışlardır ( $p=0.038$ ). Benzer şekilde Salomon ve ark. (73) da 102 hastadan oluşan çalışmalarında MTHFR homozigot mutasyonu ile RVO gelişimi arasında pozitif bir ilişki bulmuştur ( $OR=1.9$ ).

Cahill ve ark. (74) ile Larsson ve ark. (75)'nin çalışmalarında ise genç yaş grubu ele alınmasına rağmen RVO gelişimi ile MTHFR mutasyon varlığı arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Tekeli ve ark. (76)'nın RVO'da trombofilik faktörlerin etkisini araştırdıkları çalışmasında retinal ven dal/kök okluzyonu tanısı alan 45 hasta ile 20 kişilik kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Kontrol grubundaki hiçbir hastada protein C, S ve antitrombin düzeylerinde düşüklük saptanmamışken 6 CRVO ve 3 RVDO hastasında azalmış protein C düzeyleri saptanmıştır. Kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanması sebebiyle etyolojide rol oynayabileceğinden bahsedilmektedir ( $p<0.05$ ). Aynı çalışmada antitrombin düzeyleri sadece RVDO tanısı alan bir hastada azalmış olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Plazma PAI-1 düzeyleri son yıllarda özellikle miyokardiyal enfarktüs gibi iskemik hadiselerle ve özellikle iç organ trombozları ile ilişkilendirilmiştir. Balta ve ark. (77) iç organ trombozu, derin ven trombozu, serebral tromboz ve purpura fulminans grupları ile birlikte 72 kişilik retinal arter ve ven okluzyonlarından oluşturdukları gruplarda PAI-1'in risk faktörü olarak etkisini araştırmışlardır. PAI-1'in trombotik etkisiyle özdeşleştirilen 4G/4G polimorfizmi hasta grubunda (%35) kontrol grubuna göre bir miktar daha sık görülse de (%26) istatistiksel olarak bir bağlantı saptanamamıştır.

Zotz ve ark. (64)'nin çalışmasında da PAI-1'in NAION gelişimindeki rolü araştırılmış ancak genetik bir risk faktörü olarak ilişkilendirememişlerdir.

Nagy ve ark. (78) NAION hastalarında trombofilik faktörlerin taranmasına yönelik yaptıkları çalışmada Von Willibrand antijeninin hastalık gelişimi ile ilişkili olarak bulmuşlardır.

Boyd ve ark. (79) yılında yaptıkları çalışmalarında homosistein, MTHFR, faktör VIII ile birlikte VWF düzeylerinin santral retinal ven okluzyonundaki yerini araştırmışlardır. VWF düzeyleri hasta grubunda ( median: 115  $\mu\text{mol/L}$ ) kontrol grubuna oranla (median: 108  $\mu\text{mol/L}$ ) yüksek olarak saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Zotz ve ark (80); NAION hastalarında trombofilik faktörler ve ateroskleroz ile inflamasyon belirteçlerini çalıştıkları makalelerinde VWF aktivitesini  $>205$  (OR=3.1) ( $p=0.005$ ) VWF antijen düzeyini ise  $>194$  (OR=3.5) ( $p=0.002$ ) olarak saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda Faktör V Leiden mutasyonu görülme sıklığında, hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. MTHFR C677T mutasyonu ise hem ION grubunda hem de RVO grubunda kontrol grubuna göre daha sık saptanmış olup etiyoloji ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Plazma PAI düzeyleri her iki hasta grubunda da kontrol grubuna oranla artmış, plazminojen enzim düzeyleri ise azalmış olarak saptanmakla beraber gruplar arasında istatistiksel fark gösterilememiştir. Daha çok hasta içeren çalışmaların bu konuda yararlı olabileceği düşünülmektedir.

İskemik optik nöropatide posterior siliyer arterlerde gelişen tromboz sonrasında optik sinir başında, retinal ven okluzyonlarında ise tutulan venöz trase boyunca inflamatuvar yanıt da tetiklenmektedir. ESH, CRP ve fibrinojen primer artışı görülen inflamatuvar proteinler olmakla birlikte çeşitli akut faz reaktanları da bu cevaba eşlik etmektedir.

Lee ve ark. (81) cerebral iskemi yaratılan ratlarda yaptıkları çalışmada reperfüzyonun sağlanmasından sonra ilk gün ortaya çıkan ve iskemiden 14 gün sonraya kadar devam eden haptoglobulin düzeylerinde artış saptamışlardır. Çalışmada haptoglobulinin iskemi-reperfüzyon hasarına cevaben, reaktif astrositlerde geliştiği sonucuna varılmıştır.

Blum ve ark. (82) diabetik fareler üzerinde yaptıkları çalışmada haptoglobulin genotipinin (tip 1 ve 2) miyokardiyal enfarkt boyutlarıyla olan ilişkisini araştırmışlardır. Miyokardiyal enfarktın boyutlarının gelişen iskemi-reperfüzyon hasarı ile yakından ilişkili olduğu, bu hasarın da DM gibi oksidatif stresi arttıran ve inflamatuvar yanıtı indükleyen predispozan faktörlerle arttığı gösterilmiştir. Haptoglobulin bu oksidatif stresi regüle eden bir protein olarak özellikle Hp 2'nin DM'li miyokardiyal enfarktın boyutlarıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Maciejczyk ve ark. (83) yayınladıkları makalede, histerektomi sonrası tromboz gelişimine yönelik düşük molekül ağırlıklı heparin proflaksisi alan ve almayan iki grupta akut faz reaktanlarından serum CRP ve haptoglobulin düzeyleri çalışılmıştır.

Postoperatif 8. Saatte profilaksi almayan grupta CRP düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunurken, serum haptoglobin düzeyleri postoperatif herhangi bir saat aralığında istatistiksel bir fark göstermemiştir.

Chakraborty ve ark. (84) akut faz reaktanlarının akut iskemik inme hastalarındaki mortalite ve hastalığın ciddiyetini saptamada kullanılabilirliğini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada 100 akut iskemik inme hastası ile 120 kişilik kontrol grubu karşılaştırılmış ve serum IL-6, ferritin ve albümin düzeyleri çalışılmıştır. Serum ferritin düzeyleri hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak saptanmışken ( $p < 0.0001$ ), albümin düzeyleri özellikle tanı anında kontrol grubuna göre düşük saptanmış olup zamanla artış göstermiştir. Bu çalışma sonucuna göre; ferritinin bir pozitif akut faz reaktanı ve albüminin bir negatif akut faz reaktanı olduğu bilgisi göz önüne alındığında, serum ferritin düzeyinin ( $>370\text{ng/dl}$ ) ve albümin düzeyinin ( $<3,5\text{g/dl}$ ) iskemik inme hastalarında kötü prognoz kriteri olarak değerlendirilebileceği saptanmıştır.

Çalışmamızda; serum akut faz reaktanlarından ESH düzeyinin ION hastalarında diğer iki gruba oranla artmış olduğu saptanırken, CRP, haptoglobin, fibrinojen, ferritin ve albumin düzeylerinin gruplar arasında istatistiksel fark göstermediği saptanmıştır. ESH'nin ION hastalarında yüksek saptanması literatür ile uyumlu olup hastalığın tanı ve prognozunda kullanılabilecek bir parametre olarak kabul görmektedir. Koagülasyon parametreleri kıyaslandığında da gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar, hastalarda sık çalışılan koagülasyon parametrelerinin tanı konulması ve etyolojinin değerlendirilmesinde fazla önem arz etmediği şeklinde yorumlanabilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmanın sonucunda ION ve RVO gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımları arasında fark görülmedi.

ION ve RVO gruplarının anatomik özellikleri karşılaştırıldığında gruplar arasında kornea kalınlığı ve göz içi basınç düzeyleri arasında istatistiksel fark bulunmazken RVO hastalarının ön kamara derinlikleri kontrol grubuna kıyasla daha dar olarak bulundu.

Sistemik hastalıklardan DM ve HT'un dağılımlarında gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken DM'un RVO grubunda kontrol grubuna göre daha sık olarak görüldüğü ancak istatistiksel anlamlılık için yeterli hasta sayısına erişilemediği düşünüldü.

Tromboza genetik yatkınlık oluşturan hastalıklar değerlendirildiğinde Faktör V Leiden mutasyonu varlığı gruplar arasında dağılım yönünden istatistiksel fark göstermezken, MTHFR mutasyonu RVO grubunda artmış olarak bulundu. Protein C ve VWF düzeyleri arasında da gruplar arasında fark saptanmadı. Plazma PAI ve plazminojen enzim düzeyleri ortalamaları ION ve RVO gruplarında, kontrol grubuna oranla yüksek olarak saptanmakla birlikte istatistiksel fark saptanmadı.

Koagulasyon parametreleri değerlendirildiğinde hastaların INR ve D-dimer düzeylerinde hasta ve kontrol grupları arasında fark olmadığı görüldü.

Pozitif akut faz reaktanlarından CRP, haptoglobin, fibrinojen ve ferritin düzeyleri gruplar arasında fark göstermezken, ESH düzeyleri ION grubunda diğer gruplara oranla artmış olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Negatif akut faz reaktanı olan albumin ise tüm gruplarda normal sınırlar içerisinde bulunmuş olup istatistiksel fark göstermemekteydi.



**KAYNAKLAR**

- 1- Muh-Chiou Lin<sup>1</sup>, Feng-Ming Hsu<sup>1</sup>, Shwu-Jiuan Sheu<sup>1,2</sup>. Nonarteritic Ischemic Optic Neuropathy. *Chin Med Assoc* February 2007; 70: 2
- 2- Kanski JJ, Bowling B. Klinik Oftalmoloji Sistemik Yaklaşım. 7. Baskı 2011
- 3- Roy W. Beck, Peter J. Savino, Norman J. Schatz, Craig H. Smith, and Robert Sergott<sup>2</sup>. Anterior Ischemic Optic Neuropathy: recurrent episodes in the same eye. *British Journal of Ophthalmology*. 1983; 67: 705-709
- 4- D.J. Browning, Retinal Vein Occlusions, Chapter 2 Pathophysiology of Retinal Vein Occlusions. DOI 10.1007/978-1-4614-3439-9\_2
- 5- Maurizio Margaglione, Giuseppe Cappucci, Marina d'Addeda, Donatella Colaizzo, Nicola Giuliani, Gennaro Vecchione, Giulio Mascolo, Elvira Grandone, Giovanni Di Minno. PAI-1 Plasma Levels in a General Population Without Clinical Evidence of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18: 562-567
- 6- Sprengers ED, Kluft C. Plasminogen activator inhibitors. *Blood*. 1987; 69: 381–387.
- 7- Preechawat P, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. Anterior Ischemic Optic Neuropathy in Patients Younger than 50 Years. *Am J Ophthalmol*. 2007; 144: 953-960
- 8- Mário Luiz Ribeiro Monteiro<sup>1</sup>. Anterior ischemic optic neuropathy: a comparison of the optic disc area of patients with the arteritic and non-arteritic forms of the disease and that of normal controls. *Arq Bras Oftalmol*. 2006; 69(6): 805-810
- 9- Mcallister A S (February 21, 2013) A Review of the Vascular Anatomy of the Optic Nerve Head and Its Clinical Implications. *Cureus* 5(2): e98. DOI 10.7759/cureus.98
- 10- Klein R, Klein Barbara E.K, Moss Scot E, Meuer Stacy M. The Epidemiology of Retinal Vein Occlusion: The Beaver Dam Eye Study. *Tr Am Ophth Soc* 2000; 98: 133-143
- 11- Hayreh SS. Retinal vein occlusion. *Indian J Ophthalmol* 1994; 42: 109-132

- 12- Hayreh SS. Ischemic Optic Neuropathy. *Progress in Retinal and Eye Research* 28 2009; 34-62
- 13- Martina Montagnana, Emmanuel J. Favaloro, Massimo Franchini, Gian Cesare Guidi, Giuseppe Lippi. The role of ethnicity, age and gender in venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2010; 29: 489-496
- 14- Yıldız G. Tekrarlyan Gebelik Kayıplarında Trombofililer. Tıpta Uzmanlık Tezi 2009
- 15- Intengan HD, Schiffrin HL. Vascular Remodelling in Hypertension, Roles Apoptosis, Inflammation, and Fibrosis. *Hypertension* 2001; 38 (part 2): 581-587
- 16- Rehak M. Retinal Vein Thrombosis: Pathogenesis and Management. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2010; 8: 1886-1894
- 17- O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 692–699
- 18- Inoue M. Tsukahara Y. Vascular Optic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Jpn J Ophthalmol* 1997; 41: 328-331
- 19- Ana H. C. Guimarañes, Emile L. E. De Bruijne, Ton Lisman, Diederik W. J. Dippel, Jaap W. Deckers, Don Poldermans, Dingeman C. Rijken and Frank W. G. Leebeek. Hypofibrinolysis is a risk factor for arterial thrombosis at young age. *British Journal of Haematology* 2009; 145: 115-120
- 20- Katz B, Weinreb Rn Wheeler DT. Anterior ischemic optic neuropathy and intraocular pressure. *Br J Ophthalmol* 1990;74: 99-102
- 21- Hitchings RA, Spaeth GL. Chronic retinal vein occlusion in glaucoma. *British Journal of Ophthalmology* 1976; 60: 694
- 22- Szigeti A, Schneider M, Ecsedy M, Nagy ZZ, Recsan Z. Association Between Retinal Vein Occlusion, Axial Length and Vitreous Chamber Depth Measured by Optical Low Cohorence Reflectometry. *BMC Ophthalmology*. 2015
- 23- Toricelli A, Castro Reis AS, Abucham JZ, Suzuki R, Malta R.F.S, Monteiro M. L. R. Bilateral Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy Following Acute Angle Clsoure Glaucoma in a Patient with Iridoschisis: a case report. *Arq Bras Oftalmol* 2011; 74-1: 61-63

- 24-** Rebecca L C Adamas and Robert J Bird. Review article: Coagulation cascade and therapeutics update: Relevance to nephrology. Part 1: Overview of coagulation, thrombophilias and history of anticoagulants. *Nephrology Journal* 2009; 14: 462-470
- 25-** Caprini J.A, Glase C.J, Anderson C.B, Hathaway K, Laboratory Markers in the Diagnosis of Venous Thromboembolism *Circulation* 2004; 109: I-4 I-8
- 26-** Douglas A. Triplett. Coagulation and Bleeding Disorders: Review and Update. *Clinical Chemistry* 2000; 46: 8(B) 1260-1269
- 27-** Ferhanoglu B. Hemostaz Mekanizması. *Kanama ve Tromboza Eğilim Sempozyum Dizisi No: 36: 2003; 9-16*
- 28-** Triplett D.A, Coagulation and Bleeding Disorders; Review and Update, *Clinical Chemistry* 2000; 46: 8(B) 1260-1269
- 29-** Adams RLC, Bird RJ. Review Article: Coagulation Cascade and Therapeutics Update: Relevance to Nephrology Part 1. Overview of Coagulation, Thrombophilias and History of Anticoagulants. *Nephrology* 2009; 14: 462-470
- 30-** İfran A, Koagulasyon Testleri ve Klinik Kullanımı, Türk Hematoloji Derneği, Türk Hemostaz Tromboz Kursu
- 31-** Mısırlı H., Domaç F. M., Türker M., Mestan E., Yıldız Ö. Faktör V Leiden Mutasyonu ile İlişkili Serebrovasküler Hastalıklar. *Journal of Turkish Cerebrovascular Diseases* 2009; 15-1: 17-22
- 32-** Rothwell PM, Howard SC, Power DA, Gutnikov SA, Algra A, van Gijn J, et al. Fibrinogen concentration and risk of ischemic stroke and acute coronary events in 5113 patients with transient ischemic attack and minor ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35: 2300 – 2305.
- 33-** Weger M. Stanger O. Deutshmann H. Simon M. Renner W. Schmut O. Semmelrock J. Haas A. Hyperhomocyst(e)inaemia, but not MTHFR C677T mutation, as a risk factor for non-arteritic ischaemic optic neuropathy. *British Journal of Ophthalmology* 2001; 85: 803-806
- 34-** Griffin JH. Control of coagulation reactions. In: Beutler E, Lichtman MA Eds. *Williams Hematology, 6th ed. McGraw-Hil.* 2000; 1435-1449.
- 35-** Koç Y.L. Homosistein Metabolizmasında Rol Oynayabilecek Gen Değişimlerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. 2007

- 36-** Ay M, Gürbilek M, Vatansev H. Akut Faz Proteinleri. *Genel Tıp Dergisi*. 1998; 8(3)
- 37-** Janciauskiene Sabina, Welte Tobias, Mahadeva Ravi. Acute Phase Proteins: Structure and Function Relationship. ISBN978-953-307-252-4
- 38-** Kılıçaslan A, Uysal A, Roach EC. Acute Phase Reactants. Review Article. *Acta Medica* 2013; 2: 2-7
- 39-** Sahan M, Satar S, Koç A.F, Sebe A, İskemik İnme ve Akut Faz Reaktanları Arşiv 2010; 19: 85
- 40-** Qizilbash N, Jones L, Warlow CP, Mann J: Fibrinogen and lipid concentrations as risk factors for transient ischemic attacks and minor ischemic strokes. *BMJ* 1991; 303: 605-609
- 41-** Moshage HJ, Janssen JA, Franssen JH, Hafkenscheid JC, Yap SH. Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *J Clin Invest*. 1987; 79(6): 1635
- 42-** Moore C, Ormseth M, Fuchs H. Causes and Significance of Markedly Elevated Serum Ferritin Levels in an Academic Medical Center. *Journal of Clinical Rheumatology* 2013; 19(6): 324-328
- 43-** Fiebai B, Ejimadu CS, Komolafe RD. Incidence and Risk Factors for Retinal Vein Occlusion at the University of Port Hartcourt Teaching Hospital, Port Hartcourt, Nigeria. *Nigerian Journal of Clinical Practice* Jul –Aug 2014; 17: 462-465
- 44-** Hayreh SS, Zimmerman MB, Beri M, Podhajsky P. Intraocular Pressure Abnormalities Associated with Central and Hemicentral Vein Occlusion. *Ophthalmology* 2004; 111(1): 133-141
- 45-** S. Rogers, R. L. McIntosh, N. Cheung et al. “The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia,” *Ophthalmology*, 2010; 117-2: 313-319
- 46-** Miller NR. Current Concepts in the Diagnosis, Pathogenesis and Management of Non-arteritic Ischemic Optic Neuropathy. *Eye* 2015; 29: 65-79.
- 47-** Hayreh, S.S, Zimmerman, M.B, 2008c. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: clinical characteristics in diabetic patients versus nondiabetic patients. *Ophthalmology* 2008 May 23

- 48- Zhou JQ, Xu L, Wang YX, You QS, Tu Y, Yang H, Jonas JB. The 10-year Incidence and Risk Factors of Retinal Vein Occlusion: The Beijing Eye Study. *Ophthalmology* 2013; 120(4): 803-808
- 49- Tomsak RL, Remler BF, Anterior ischemic optic neuropathy and increased intraocular pressure. *J Clin Neuro-ophthalmol* 1989; 9: 116-118
- 50- Kalenak JW, Kosmorsky GS, Rockwood EJ. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and intraocular pressure. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 660-661
- 51- Tekeli O, Duman R, Turaçlı M.E, Eryılmaz T. Frequency of Non-arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy in Glaucoma Patients. *Glokom Katarakt Dergisi* 2009; 4: 48-50
- 52- Goldstein M, Leibovitch I, Varssano D, Rothkoff L, Feitt N, Loewenstein A. Axial Length, Refractive error and Keratometry in Patients with Retinal Branch Vein Occlusion. *European Journal of Ophthalmology* 2004; 14: 37 – 39
- 53- Nahum Y, Newman H, Kurtz S, Rachmiel R. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in a patient with primary acute angle-closure glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 2008; 43(6): 723-724.
- 54- Canan H, Demircan N. Role of the Hereditary Thrombophilic Factors in Retinal Vein Occlusions. *Cukurova Medical Journal* 2015; 40(4): 723-729
- 55- Arnold Anthony C. Ischemic Optic Neuropathy *Seminars in Ophthalmology* 1995; 10(3): 221-223
- 56- Kesler A, Irge D, Rogowski O, Bornstein N, Berliner S, Shapira I, Shani ST, Ben Assayag E, High-sensitive C-reactive protein measurements in patients with non-arteritic ischemic optic neuropathy; a clue to the presence of microinflammatory response. *Acta Ophthalmol* 2009; 87(2): 216-221
- 57- Lorca-Barchin J, Medrano-Martinez V, Frances-Pont I, Fernandez-Izquierdo S, Mallada-Frenchin J, Piqueras-Rodriguez L. Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy and Factor V Leiden. Volume 2 | Issue 3
- 58- Titlic M, Karaman K, Andelinovic S. Anterior Ischemic Neuropathy Comorbid with Factor V Leiden and PAI-1 4G/5G mutation. *Bratisl Lek Listy* 2009; 110(3): 192-194

- 59-**Chak M. Wallace G.R. Graham E.M. Stanford M.R. Thrombophilia: Genetic Polymorphisms and Their Association with Retinal Vascular Occlusive Disease. *British Journal of Ophthalmology* 2001; 85: 883-886
- 60-**Pianka P, Almog Y, Man O, et al. Hyperhomocysteinaemia in patients with nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy, central retinal artery occlusion and central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2000; 107: 1588–1592.
- 61-**Sakai T, Shikishima K, Matsushima M, Tsuneoka H. Genetic Polymorphisms Associated With Endothelial Function in Non-Arteritic Ischemic Optic Neuropathy. *Mol Vis* 2013; 19: 213-219
- 62-**Bertram B. 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): 332-335
- 63-**Ambati J. Hanuch O. Bresnick G.H. Protein C and Protein S Deficiency Associated with Retinal, Optic Nerve and Cerebral Ischemia. *British Journal of Ophthalmology* 1999; 83: 753
- 64-**Zotz RB, Finger C, Scharf RE, Unsold R. Risk determinants of nonarteritic ischemic optic neuropathy (NAION). *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl 2): P-W-478
- 65-**Salomon O, Huna-Baron R, Kurtz S, Steinberg DM, Moisseiev J, Rosenberg N, Yassur I, Vidne O, Zivelin A, Gitel S, Davidson J, Ravid B, Seligsohn U. Analysis of prothrombotic and vascular risk factors in patients with nonarteritic ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology* 1999; 106(4): 739-742
- 66-**J. W. Y. Yau, P. Lee, T. Y. Wong, J. Best, and A. Jenkins, “Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management,” *Internal Medicine Journal*, 2008; 38(12): 904–910
- 67-**Hattenbach-Kuli C. Scharrer I. Luchtenberg M. Hattenbach L.O. Coagulation Disorders and The Risk of Retinal Vein Occlusion: a subgroup analysis. *Thrombosis and Haemostasis* 103.2/2010
- 68-**Glueck CJ, Bell H, Vadlamani L, et al. Heritable thrombophilia and hypofibrinolysis. Possible causes of retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 43–49.

- 69-** Graham SL, Goldberg I, Murray B, et al. Activated protein C resistance – low incidence in glaucomatous optic disc haemorrhage and central retinal vein occlusion. *Aust NZ J Ophthalmol* 1996; 24: 199–205.
- 70-** Ates O. Baykal O. Factor V Leiden Mutations and Unilateral Retinal Vein Occlusions: a regional study of eastern part of Turkey. *MJAU* 2005; 37: 57-60
- 71-** Prisco D. Marcucci R. Bertini L. Gori A.M. Cardiovascular and Thrombophilic Risk Factors for Central Retinal Vein Occlusion. *European Journal of Internal Medicine* May 2012; Vol 13 Issue 3: 163-169
- 72-** Lowenstein A, Goldstein M, Winder A, et al. Retinal vein occlusion associated with methylenetetrahydrofolate reductase mutation. *Ophthalmology* 1999; 106: 1817–1820
- 73-** Salomon O, Moisseiev J, Rosenberg N, Vidne O, Yassur I, Zivelin A, Treister G, Steinberg DM, Seligsohn U. Analysis of Genetic Polymorphisms related to thrombosis and other risk factors in patients with retinal vein occlusion. *Blood Coag Fibrinolysis* 1998; 9(7): 617-622
- 74-** Cahill M, Karabatzaki M, Donoghue C, et al. Thermolabile MTHFR genotype and retinal vascular occlusive disease. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 88-90
- 75-** Larrson J, Hultberg B, Hillarp A. Hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T mutation in central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 340-343.
- 76-** Tekeli O. Gürsel E. Buyurgan H. Protein C, Protein S and Antitrombin III deficiencies in Retinal Vein Occlusion. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 1999; 77: 628-630
- 77-** Balta G, Altay C, Gurgey. PAI-1 Gene 4G/5G Genotype: A risk factor for Thrombosis in Vessels of Internal Organs. *American Journal of Heamatology* 2002; 71: 89-93
- 78-** Nagy V. Takacs L. Steiber Z. Pfliegler G. Berta A. Thrombophilic Screeing in Retinal Artery Occlusion Patients. *Clinical Ophthalmology* 2008; 2(3): 557-561
- 79-** Boyd S. Owens D. Gin T. Bunce K. Sherafat H. Perry D. Hykin P G. Plasma homocysteine, methylene tetrahydrofolate reductase C677T and factor II

G20210A polymorphisms, factor VIII, and VWF in central retinal vein occlusion *British Journal of Ophthalmology* 2001; 85: 1313-1315

- 80-** Zotz R.B. Finger C. Scharf R.E. Unsöld R. Association with Thrombophilic Risk Factors and Determinants of Atherosclerosis and Inflammation in Patients with Non-Arteritic Ischemic Optic Neuropathy *Hamostaseologie* 2016; 36(1): 46-54
- 81-** Lee M.Y. Kim SY. Choi JS. Lee IH. Choi YS. Jin JY. Park JS. Sung KW. Chun MH. Kim IS. Upregulation in Haptoglobin in Reactive Astrocytes After Transient Forebrain Ischemia in Rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22(10): 1176-1180
- 82-** Blum S. Asaf R. Guetta J. Miller-Lotan R. Asleh R. Kremer R. Levy NS. Berger FG. Aronson D. Fu X. Zhang R. Hazen SL. Lewy AP. Haptoglobin Genotype Determines Myocardial Infarct Size in Diabetic Mice. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 49(1): 82-87
- 83-** Maciejczyk-Pencula M. Polak G. Kotarski J. Serum Acute Phase Protein Concentrations After Hysterectomy with and without Low-molecular-weight Heparin Thrombosis Prophylaxis *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84(8): 752-755
- 84-** Chakraborty B. Vishnoi G. Goswami B. Gowda SH. Chowdhury D. Agarwal S. Lipoprotein(a), ferritin and albumin in acute phase reaction predicts severity and mortality of acute ischemic stroke in North Indian patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22(7): 159-167
- 85-** Fumiaki Kato, MD; Nobuhiro Tanabe, MD; Takashi Urushibara, MD; Hajime Kasai, MD; Takao Takeuchi, MD; Ayumi Sekine, MD; Rika Suda, MD; Rintaro Nishimura, MD; Takayuki Jujo, MD; Toshihiko Sugiura, MD; Ayako Shigeta, MD; Seiichiro Sakao, MD; Yasunori Kasahara, MD; Koichiro Tatsumi, MD. Association of Plasma Fibrinogen and Plasminogen With Prognosis of Inoperable Chronic Pulmonary Hypertension. *Circulation Journal*. 2014; 78: 1754-1761
- 86-** Mark A. Creager, MD; Thomas F. Lüscher, MD, FRCP; and prepared with the assistance of Francesco Cosentino, MD, PhD; Joshua A. Beckman, MD.



Diabetes and Vascular Disease, Pathophysiology, Clinical Consequences and Medical Therapy: Part 1. *Circulation Journal* 2003; 108: 1527-1532

- 87-**Margaglione M, D'Andrea G, d'Addeda M, et al. The methylenetetrahydrofolate reductase TT677 genotype is associated with venous thrombosis independently of the existence of the FV Leiden and the prothrombin A[20210] mutation. *Thromb Haemost* 1998; 79: 907–1001
- 88-**Spence JD, Pilote L, Importance of Sex and Gender in Atherosclerosis and Cardiovascular Disease. *Atherosclerosis* 2015; 241: 208-210
- 89-**Zoghi M, Yaşlılarda Kardiyovasküler Fonksiyonlar, *Turkish Journal of Geriatrics Özel* sayı 2, 2010; 1-4

