

# Genç Hastalarda Bilateral Eş Zamanlı Retinal Ven Tıkanıklığında Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz Mutasyonu

## Metilene-tetrahydrofolate Reductase Mutation in Young Patients with Bilateral Simultaneous Retinal Vein Occlusion

Hilal KILINÇ<sup>1</sup>, Mehmet Ali ŞEKEROĞLU<sup>2</sup>, Sibel DOĞUİZİ<sup>1</sup>, Pelin YILMAZBAŞ<sup>3</sup>

### ÖZ

Kalıtsal ve/veya kazanılmış trombofilik faktörler, genç hastalarda görülen bilateral retinal ven tıkanıklıklarında önemli rol oynayabilmektedir. Bu olgu serisinde metilene-tetrahydrofolat redüktaz enzimindeki C677T polimorfizmine ikincil hiperhomosisteinemiye bağlı bilateral eş zamanlı retinal ven dal tıkanıklığı izlenen 3 hasta sunulmuştur. Her üç olgu da genç yaşta olup tek taraflı ani görme kaybı ile başvurmuştur. Genç tek taraflı ven dal tıkanıklığı olgularında diğer gözde asemptomatik ven dal tıkanıklığı tespiti için bilateral detaylı fundus muayenesi önem kazanmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** bilateral retinal ven okluzyonu, hiperhomosisteinemi, metilen tetrahydrofolat redüktaz.

### ABSTRACT

The role of hereditary and / or acquired thrombophilic factors may gain importance in bilateral retinal vein occlusion in young patients. In this case series, three patients with bilateral simultaneous BRVO due to hyperhomocysteinemia secondary to C677T polymorphism in the metilene-tetrahydrofolate reductase enzyme are presented. All three cases were young and presented with unilateral sudden vision loss. Bilateral detailed fundus examination is important for the detection of asymptomatic retinal vein occlusion in the other eyes of young retinal vein occlusion patients.

**Key words:** bilateral retinal vein occlusion, hyperhomocysteinemia, metilene-tetrahydrofolate reductase.

### GİRİŞ

Retinal ven tıkanıklıkları (RVT) diyabetik retinopatiden sonra ikinci sıklıkta görülen retinal vasküler hastalıktır ve genellikle tek taraflıdır. Klinik tablo ve prognoz tıkanıklığın yerleşimine, hastalığın evresine ve vasküler perfüzyona göre farklı özellikler gösterir. Genellikle 6. dekatta hipertansif olgularda gelişen RVT, genç yaşta görüldüğünde hematolojik ve inflamatuvar hastalıklar açısından araştırılmalıdır. Bu nedenle genç olgularda hipertansiyon, hiperlipidemi, ateroskleroz ve diabetes mellitus gibi sistemik hastalıkların yanı sıra Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin G20210A

mutasyonu, metilene-tetrahydrofolat redüktaz (MTHFR) mutasyonu, Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) mutasyonu, vitamin B6 eksikliği, folik asit eksikliği, hiperhomosisteinemi, Protein C ve S eksikliği gibi risk faktörlerinin, otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların araştırılması önerilmektedir.<sup>1-3</sup>

Bu olgu serisinde tek taraflı ağrısız görme kaybı şikayeti ile başvuran ve detaylı muayene sonucu bilateral retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT) saptanıp altta yatan neden olarak homozigot MTHFR mutasyonu tespit edilen genç olgular sunulacak ve genç hastalarda bilateral ven tıkanıklığı saptandığında altta yatan muhtemel nedenler tartışılacaktır.

1- Uz. Dr., Ulucanlar Göz Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları, Ankara, Türkiye

2- Doç. Dr., Ulucanlar Göz Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları, Ankara, Türkiye

3- Prof. Dr., Ulucanlar Göz Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi - Received: 02.12.2018

Kabul Tarihi - Accepted: 25.12.2018

Ret-Vit 2019; 28: 416-418

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

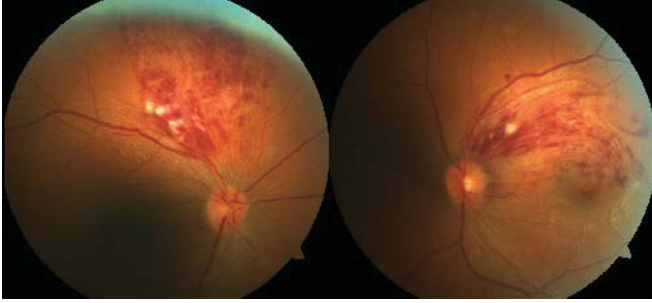
Hilal KILINÇ  
Ulucanlar Göz Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları, Ankara, Türkiye

Phone: +90 505 488 9855

E-mail: hilal\_kilinc\_@hotmail.com

## OLGU SUNUMU

**Olgu 1:** Sol gözde bulanık görme şikayeti olan 38 yaşında kadın hastanın yapılan oftalmolojik muayenesinde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) snellen eşeli ile sağ gözde tam sol gözde 0.4 olarak saptandı. Göz içi basıncı (GİB) her iki gözde 14mmHg olan ve ön segment bulguları doğal olan hastanın dilatasyonlu fundus muayenesinde bilateral üst temporal RVDT saptandı (Resim 1). Hastanın genetik incelemesinde homozigot MTHFR C677T mutasyonu tespit edildi. Optik koherans tomografide (OKT) solda makula ödemi saptanan hasta ardışık 3 doz intravitreal ranibizumab (Lucentis®) ile tedavi edildi. 3 yıllık takipte nüks izlenmedi.



**Resim 1.** Renkli fundus fotoğrafında bilateral üst temporal ven dal tıkanıklığı.

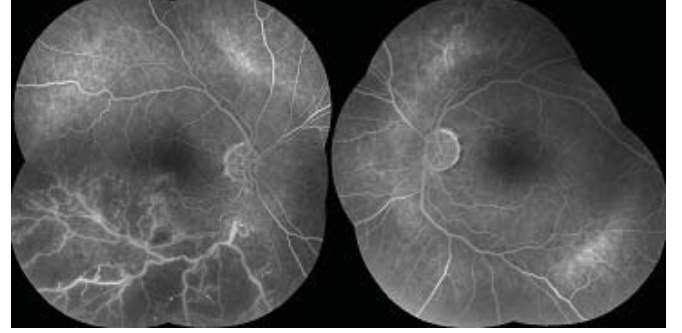
**Olgu 2:** Sol gözde bulanık görme şikayeti olan 41 yaşında erkek hastanın yapılan oftalmolojik muayenesinde EİDGK snellen eşeli ile sağ gözde tam sol gözde 0.3 olarak saptandı. GİB 16mmHg olan ve ön segment bulguları doğal olan hastanın dilatasyonlu fundus muayenesinde bilateral üst temporal RVDT saptandı (Resim 2). Hastanın genetik incelemesinde homozigot MTHFR C677T mutasyonu tespit edildi. OKT'de solda makula ödemi saptanan hasta tek doz intravitreal deksametazon implant (Ozurdex®) ile tedavi edildi. 1 yıllık takipte nüks izlenmedi.



**Resim 2.** Renkli fundus fotoğrafında bilateral üst temporal ven dal tıkanıklığı.

**Olgu 3:** Sağ gözde bulanık görme şikayeti olan 40 yaşında erkek hastanın yapılan oftalmolojik muayenesinde EİDGK snellen eşeli ile sağ gözde 0.5 sol gözde tam olarak

saptandı. GİB 17mmHg olan ve ön segment bulguları doğal olan hastanın dilatasyonlu fundus muayenesinde sağda alt temporal RVDT solda üst temporal RVDT saptandı (Resim 3). Hastanın genetik incelemesinde homozigot MTHFR C677T mutasyonu tespit edildi. OKT'de sağda makula ödemi saptanan hasta ardışık 3 doz intravitreal ranibizumab (Lucentis®) ile tedavi edildi. 2 yıllık takipte nüks izlenmedi.



**Resim 3.** Fundus anjiyografisinde sağ gözde alt temporal sol gözde üst temporal retinal ven dal tıkanıklığı.

## TARTIŞMA

Retinal ven tıkanıklıkları, santral retinal venin tutulduğu santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) ve daha sık görülen santral venin dallarının tutulduğu RVDT olmak üzere iki alt tipte görülür. Diyabetik retinopatiden sonra ikinci sıklıkla görülen retinal damar hastalığıdır. İleri yaş RVT için temel risk faktörüdür ve olguların çoğu ileri yaşlarda görülmektedir. Patogenezinde hipertansiyon, hiperlipidemi, aterosklerotik damar hastalığı, diabetes mellitus, oküler hipertansiyon, glokom, düşük oküler perfüzyon basıncı, sigara ve hiperviskozite gibi oftalmolojik ve sistemik risk faktörleri tanımlanmıştır.<sup>1-2</sup> Vaskülit ve Behçet hastalığı gibi sistemik inflamatuvar hastalıklar da RVT riskini artırmaktadır. MTHFR mutasyonu, protrombin G20210A mutasyonu, Faktor V Leiden mutasyonu, PAI-1 mutasyonu, antifosfolipid antikor sendromu, protein C, protein S ve antitrombin-3 eksikliği gibi konjenital trombofilik risk faktörleri literatürde henüz tartışmalı olmakla beraber klasik risk faktörleri bulunmayan genç RVT'li hastalarda önem kazanabilmektedir.<sup>3</sup>

SRVT'ye oranla 4-6 kat daha sık görülen RVDT normal popülasyonun %1'ini etkilemektedir.<sup>2,4</sup> Makula ödemi, retinal neovaskülarizasyon ve retina dekolmanı ile ciddi görme kabına neden olabilmektedir. Başvuru anında RVDT olgularının %5'inde bilateralite görülürken ilerleyen zamanlarda bu oran %15'e çıkabilmektedir.<sup>4,5</sup> RVDT bilateral ve multipl olduğunda altta yatan etiolojide sarkoidoz, sistemik lupus eritematozus gibi sistemik vaskülitler ve Behçet hastalığı olabilmektedir. Genç yetişkinlerde görülen bilateral RVDT'da rutinde

araştırılmayan serolojik, biyokimyasal, genetik ve trombofilik faktörlerin araştırılması gerekebilmektedir.<sup>4</sup> Bizim hastalarımızda yapılan araştırmada biyokimyasal analizinde hiperhomosisteinemi tespit edilmiştir. Hastaların genetik analizinde ise MTHFR (C677T) geninde homozigot T-T mutasyonu tespit edilmiştir.

Genetik polimorfizmlerin her bir retinal vasküler tıkanıklık türü için risk faktörü olarak rolü literatürde tartışılmaktadır.<sup>6</sup> Yapılan çalışmalarda RVT'li hastalarda hiperhomosisteinemi ve dolaşımdaki antifosfolipid antikorların belirgin olarak daha fazla olduğu bildirilmektedir. Ciddi hiperhomosisteinemi sistatyonin b-sentaz ve MTHFR enzim defektlerine bağlı oluşmaktadır. Sağlıklı popülasyonda görülme oranı yaklaşık %35 olan MTHFR (C677T) mutasyonunun T-T genotipi RVT için risk faktörü olarak gösterilmektedir. C677T mutasyonun rolüne odaklanan çalışmalar olumlu sonuçlanmıştır. Homozigot 677C-T mutasyonunda; MTHFR geninin C677T yanlış anlamı mutasyonu ile MTHFR enziminin katalitik aktivitesi azalmaktadır. Özellikle suboptimal plazma folat seviyelerinin varlığında homosisteinin metionine dönüşümü aksamakta ve hiperhomosisteinemi ortaya çıkmaktadır. Homosistein yüksekliği ise endotel hücre hasarına, lipid peroksidasyonuna, protrombotik faktörlerde artış ve antitrombotik faktörlerde azalmaya neden olarak tromboza eğilim oluşturmaktadır.<sup>7-9</sup> Ancak bazı çalışmalarda MTHFR mutasyonunu taşıyan hastalarda görülen homosistein düzeylerinin tromboza neden olduğu bilgisi ise yeterli bulunmamaktadır ve C677T polimorfizminden ayrı tutularak hiperhomosisteinemi düzeylerinin RVT için bağımsız risk faktörü olduğu savunulmaktadır.<sup>10,11</sup> Faktör V Leiden mutasyonu şüphesiz büyük damarların trombozu için bir risk faktörüdür, ancak büyük hasta serisi olan çalışmalarda retina ven tıkanıklıkları için riskli bulunmamıştır.<sup>6,12</sup> Kazanılmış risk faktörleri olmayan RVT'li hastalarda FV Leiden mutasyonunun daha yüksek olması trombofilinin tromboz patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.<sup>13</sup> Behçet hastalığı, bazı hastalarda vaskülit ve trombüs nedeniyle tekrarlayan RVT'ler ile karakterize genç erişkinlerde görülen kronik inflamatuar bir multisistem bozukluğudur. Trombofilik polimorfizm ve retinal vasküler oklüzyon arasındaki en güçlü ilişki Behçet hastalığındadır; burada faktör V Leiden ile oküler inflamasyonlu hastalar arasında pozitif bir korelasyon vardır.<sup>6</sup> Protrombin G20210A mutasyonu protrombin geninde bir polimorfizmdir ve protrombin kodlayan gende, nükleotid 20210'da guanin yerine adenin yer almaktadır. Bu mutasyon plazma protrombin düzeylerinde artışa yol açarak venöz tromboz riskini artırmaktadır. RVT hastaları ile bu mutasyonun birlikteliğini gösteren olgu sunumları bulunmaktadır ve son yıllarda yapılan geniş olgu serili çalışmalarda genç hastalarda protrombin G20210A mutasyonu ile RVT arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur.<sup>14,15</sup>

Eş zamanlı bilateral RVDT tespit edilen genç yaş grubunda

olan olgularımızda kalıtsal trombofilik gen mutasyonu mevcuttu. Hastalarımızda trombofilieye yönelik olarak yapılan araştırmada faktör MTHFR C667T heterozigot mutasyonu saptandı ve kalıtsal trombofilie tanısı konuldu. Sonuç olarak başvuru anında tek taraflı RVDT olgularında diğer gözde asemptomatik RVDT tespiti için bilateral detaylı fundus muayenesi önemlidir. Trombofilik mutasyonların rutin olarak araştırılması her yaşta RVT hastası için uygun olmamakla beraber bilateral tutulumlu genç RVT hastaları için trombofilik mutasyonları içeren kapsamlı bir araştırma yapılması altta yatan nedenin tespit edilebilmesi açısından gereklidir.

## KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Hematologic abnormalities associated with various types of retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002;240:180-96.
2. Kolar P. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: a meta-analysis of published clinical data. *J Ophthalmol.* 2014;2014:724780.
3. Uçgun Nİ, Bilgin B, Yazar Z ve ark. Retina ven tıkanıklıklarında bir risk faktörü; Hiperhomosisteinemi? *Ret-Vit* 2006;14:49-52
4. Tsui I, Bajwa A, Franco-Cardenas V et al. Peripheral fluorescein angiographic findings in fellow eyes of patients with branch retinal vein occlusion. *Int J Inflam.* 2013;2013:464127.
5. Pollack A, Dotta S, Oliver M. The fellow eye in retinal vein occlusive disease. *Ophthalmology.* 1989;96:842-5.
6. M Chak, G R Wallace, E M Graham et al. Thrombophilia: genetic polymorphisms and their association with retinal vascular occlusive disease. *Br J Ophthalmol* 2001;85:883-6
7. Yioti GG, Panagiotou OA, Vartholomatos GA et al. Genetic polymorphisms associated with retinal vein occlusion: a Greek case-control study and meta-analysis. *Ophthalmic Genet.* 2013;34:130-9.
8. Ferrazzi P, Di Micco P, Quaglia I et al. Homocysteine, MTHFR C677T gene polymorphism, folic acid and vitamin B 12 in patients with retinal vein occlusion. *Thromb J* 2005;3:13.
9. Canan H, Demircan AN. Role of the hereditary thrombophilic abnormalities in retinal vein occlusions. *Cukurova Med J* 2015;40:723-9.
10. Weger M, Stanger O, Deutschmann H et al. Hyperhomocysteinemia, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation, as a risk factor in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2002;109:1105-9.
11. Lahiri KD, Dutta J, Datta H et al. Hyperhomocysteinemia, as an independent risk factor for retinal venous occlusion in an Indian population. *Indian J Clin Biochem.* 2013;28:61-4.
12. Salomon O, Moissiev J, Rosenberg N et al. Analysis of genetic polymorphisms related to thrombosis and other risk factors in patients with retinal vascular occlusion. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9:617-22.
13. Rehak M, Krcova V, Slavik L et al. The role of thrombophilia in patients with retinal vein occlusion and no systemic risk factors. *Can J Ophthalmol.* 2010;45:171-5.
14. Bucciarelli P1, Passamonti SM2, Gianniello F2 et al. Thrombophilic and cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015;21:373-7.
15. Russo PD, Damante G, Pasca S et al. Thrombophilic mutations as risk factor for retinal vein occlusion: a case-control study *Eur J Intern Med.* 2017;44:44-8.