

(06)

Trombofilia – czynnik ryzyka niedrożności naczyń żylnych siatkówki?

Thrombophilia – a risk factor of retinal vein occlusion?

Izabella Karska-Basta¹, Agnieszka Kubicka-Trząska¹, Bożena Romanowska-Dixon¹, Anetta Undas²

¹ Katedra i Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

² Instytut Kardiologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Sadowski

Streszczenie:

Cel: ocena częstości występowania czynników ryzyka trombofilii u chorych z przebyłą niedrożnością naczyń żylnych siatkówki w odniesieniu do grupy kontrolnej oraz ogólnej populacji polskiej.

Materiał i metody: badaniami objęto 59 pacjentów z przebyłą niedrożnością naczyń żylnych siatkówki. Rozpoznanie niedrożności naczyń żylnych siatkówki ustalono na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego oraz wyniku badań angiografii fluoresceinowej i optycznej koherentnej tomografii siatkówki. Grupę kontrolną stanowiło 59 osób bez objawów niedrożności naczyń żylnych siatkówki, dobranych pod względem wieku, płci, wskaźnika masy ciała (BMI) oraz stosowanych leków i czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

U wszystkich pacjentów badano czynniki nadkrzepliwości obejmujące: mutację czynnika V Leiden, mutację 20210A protrombiny, mutację MTHFR (reduktazę metylenotetrahydrofolianową) C677T, stężenie białka C i wolnego białka S, aktywność antytrombiny, aktywność czynnika VIII, stężenie przeciwciał anti-β2 glikoproteinie I i przeciwciał antykardiolipinowych, obecność antykoagulantu toczniowego, stężenie homocysteiny całkowitej.

Wyniki: w badanej grupie chorych oraz w grupie kontrolnej stwierdzono wysoki odsetek nosicieli mutacji FVL, który wynosił odpowiednio 10,2% i 15,6%. U jednego pacjenta wystąpiła mutacja protrombiny 20210A, a u jednego niedobór wolnego białka S. Dodatkowo miano przeciwciał antyfosfolipidowych stwierdzono u 11,8%, a stężenie czynnika VIII > 150% u 3% pacjentów z niedrożnością naczyń żylnych siatkówki. U 8,5% pacjentów z grupy z niedrożnością naczyń żylnych siatkówki stwierdzono genotyp TT MTHFR. Hiperhomocysteinemię rozpoznano u 5 pacjentów z grupy z niedrożnością naczyń żylnych siatkówki (8,5%) i u 7 osób z grupy kontrolnej (11,9%). We krwi żyłnej chorych na niedrożność naczyń żylnych siatkówki, w porównaniu z grupą kontrolną, stwierdzono o 14,5% mniejsze stężenie homocysteiny (9,4 [7,0–11,3] vs 11,0 [9,4–12,8] μmol/l, p = 0,001).

Wnioski: wyniki badań krwi w kierunku trombofilii u pacjentów z niedrożnością naczyń żylnych siatkówki nie wykazały istotnych statystycznie różnic od profilu wyników badań kontrolnej dobranej pod względem wieku, płci i czynników ryzyka. Niemniej jednak w krwi żyłnej chorych na niedrożność naczyń żylnych siatkówki, w porównaniu z grupą kontrolną, stwierdzono istotnie statystycznie mniejsze stężenie homocysteiny. W grupie chorych z niedrożnością naczyń żylnych siatkówki stwierdzono prawie 2-krotnie większy odsetek nosicieli czynnika V Leiden w porównaniu z ogólną populacją polską.

Słowa kluczowe:

trombofilia, niedrożność naczyń żylnych siatkówki – RVO.

Summary:

To evaluate thrombophilia as a risk factor of retinal vein occlusion in comparison with a control group and a general polish population.

Material and methods: Fifty nine consecutive patients with retinal vein occlusion were enrolled in this study. The diagnosis of retinal vein occlusion was based on the presence of typical findings in the eye fundus, fluorescein angiography, and optical coherence tomography.

Control group consisted of 59 subjects matched for age, sex, body mass index (BMI), medications, and cardiovascular risk factors. In all patients the following thrombophilic factors were evaluated: factor V mutation, 20210A prothrombin mutation, MTHFR (metylenotetrahydrofolatereductase) mutation C677T, protein C and free protein S level, antithrombin activity, factor VIII activity, anti-β2 glikoprotein I antibodies level, anticardiolipin antibodies level, the presence of lupus anticoagulant, total homocysteine concentration.

Results: In both groups with retinal vein occlusion and control group a high incidence of factor V Leiden was observed: 10.2% and 15.6%, respectively. In one patient the presence of 20210A prothrombin mutation was noted and in one the deficiency of free S protein was observed. Antiphospholipid antibodies were present in 11.8% of cases and factor VIII concentration > 150% in 3% of patients with retinal vein occlusion. In 8.5% of patients with retinal vein occlusion genotype TT MTHFR was present. Hyperhomocysteinemia was found in 5 cases with retinal vein occlusion (8.5%) and in 7 in a control group (11.9%). In a venous blood of patients with retinal vein occlusion homocysteine level was lower by 14.5% as compared with a control group (9.4 [7.0–11.3] vs. 11.0 [9.4–12.8] μmol/l, p = 0.001).

Conclusions: The results of thrombophilia screening in patients with retinal vein occlusion showed no statistical differences as compared with a control group matched for age, sex, and cardiovascular risk factors. However patients with retinal vein occlusion showed statistically significant lower serum homocysteine concentration as compared with a control group. Two times higher prevalence of factor V Leiden was observed in patients with retinal vein occlusion than in Polish general population.

Key words:

thrombophilia, retinal vein occlusion – RVO.

Wprowadzenie

Trombofilia to genetycznie uwarunkowana lub nabyta skłonność do zakrzepicy żylniej. Stwierdza się ją u 70–80% pacjentów z nawracającą chorobą zakrzepowo-zatorową zlokalizowaną poza okiem (1). Uznane przyczyny trombofilii to m.in.: czynnik V Leiden (FVL), mutacja 20210A protrombiny, niedobór białka C lub wolnego białka S, niedobór antytrombiny, zespół antyfosfolipidowy (APS), hiperhomocysteinemia oraz zwiększone stężenie czynnika VIII. W niektórych doniesieniach sugeruje się, że niedobór czynnika XII (2, 3) i antytrombiny (2), jak również obecność przeciwciał antyfosfolipidowych mogą stanowić czynniki ryzyka niedrożności naczyń żylnych siatkówki (retinal vein occlusion – RVO) (2, 4).

Cel

Celem pracy jest ocena występowania czynników trombofilii w grupie chorych z przebytą niedrożnością naczyń żylnych siatkówki oraz wykazanie, czy mogą one stanowić czynnik ryzyka zakrzepicy w łożysku naczyń siatkówki.

Material i metody

Do badania włączono 59 kolejnych pacjentów z rozpoznąną niedrożnością gałązki (branch retinal vein occlusion – BRVO)

lub pnia głównego żyły środkowej siatkówki (central retinal vein occlusion – CRVO). Wśród badanych było 33 mężczyzn i 26 kobiet, w wieku od 18 do 70 lat, średni wiek: $54,95 \pm 11,04$ roku. Czas, jaki upłynął od rozpoznania do włączenia do badania, wynosił od 5 do 36 miesięcy (średnio $14,6 \pm 9,9$ miesiąca), a czas od incydentu RVO do pobrania krwi wynosił od 9 do 38 miesięcy (średnio $18,3 \pm 8,6$ miesiąca). Grupa z BRVO była o 7 pacjentów liczniejsza od grupy z CRVO. W grupie BRVO zamknięcie gałęzi skroniowej górnej zdiagnozowano u 63,6% pacjentów, a gałęzi skroniowej dolnej u 36,7% pacjentów. Do grupy CRVO włączono 2 pacjentów z zakrzepem połowy siatkówki. U 39% chorych stwierdzono ostrość wzroku $<0,5$ do $\leq 1,0$, u 41% wahała się ona od $\leq 0,1$ do $\leq 0,5$, a u 20% była gorsza niż 0,1. Zaburzenia plamkowego pola widzenia w teście Amslera zdiagnozowano u 86,4% pacjentów. U 36% chorych rozpoznano postać niedokrwienną RVO.

Grupę kontrolną stanowiło 59 osób dobranych pod względem wieku, płci, wskaźnika masy ciała (BMI) i czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, u których nie stwierdzono żadnych naczyniowych chorób siatkówki.

U wszystkich chorych przeprowadzono pełne badanie okulistyczne uzupełnione o angiografię fluoresceinową (fluorescein angiography – FA) (funduscamera Topcon, oprogramowanie Imaginet 2000) i optyczną koherentną tomografię siatkówki

| Parametr/ Parameter | Metoda/ Method |
|--|---|
| Mutacja czynnika V Leiden/ Factor V Leiden mutation | Metoda/ Method Real-Time PCR, TaqMan Genotyping Assays C_11975250_10, rs6025 (Applied Biosystems); Aparat 7900 Fast Real Time PCR System (Applied Biosystems) |
| Mutacja MTHFR C677T/ MTHFR C677T mutation | Metoda/ Method Real-Time PCR, TaqMan Genotyping Assays C_1202883_20, rs1801133 (Applied Biosystems); Aparat 7900 Fast Real Time PCR System (Applied Biosystems) |
| Mutacja 20210A protrombiny/ 20210A prothrombin mutation | Metoda/ Method Real-Time PCR, Duplic Real Time Factor II G20210A GENOTYPING KIT (EuroClone); Aparat Smart Cycler (Cepheid) |
| Stężenie białka C/ Protein C level | Metoda chromogenna, zestaw Protein C firmy Instrumentation Laboratory/ Chromogenic method, Protein C kit (Instrumentation Laboratory) |
| Stężenie wolnego białka S/ Free protein S level | Metoda immunoenzymatyczna (ELISA), zestaw firmy Helena Laboratories/ Immunoenzymatic assay (ELISA) (Helena Laboratories) |
| Aktywność antytrombiny/ Antithrombin activity | Metoda chromogenna, Liquid Antithrombin firmy Instrumentation Laboratory/ Chromogenic method, Liquid Antithrombin (Instrumentation Laboratory) |
| Aktywność czynnika VIII/ Factor VIII activity | Metoda chromogenna, Factor VIII deficient plasma firmy Instrumentation Laboratory/ Chromogenic method, Factor VIII deficient plasma (Instrumentation Laboratory) |
| Stężenie przeciwciał anti- β2-glikoproteinie I/ Anti- β2-glikoprotein I antibodies level | Metoda immunoenzymatyczna (ELISA)/ przeciw β2glikoproteinie I, QUANTA Lite β2 GPI IgG ELISA firmy INOVA Diagnostics, QUANTA Lite β2 GPI IgM ELISA firmy INOVA Diagnostics/ Immunoenzymatic assay (ELISA) antiβ2glikoprotein I, QUANTA Lite β2 GPI IgG ELISA (INOVA Diagnostics), QUANTA Lite β2 GPI IgM ELISA (INOVA Diagnostics) |
| Stężenie przeciwciał antykardioplinowych/ Anticardiolipin antibodies level | Metoda immunoenzymatyczna (ELISA), QUANTA Lite ACA IgG III firmy INOVA Diagnostics, QUANTA Lite ACA IgM III firmy INOVA Diagnostics; Aparat-czytnik Sunrise firmy Tecane/ Immunoenzymatic assay (ELISA), QUANTA Lite ACA IgG III (INOVA Diagnostics), QUANTA Lite ACA IgM III (INOVA Diagnostics); Device: Sunrise (Tecane) |
| Obecność antykoagulantu toczniowego/ Lupus anticoagulant | Metoda koagulologiczna, LAC Screen 0020008p000/LAC Confirm-0020008200 firmy Instrumentation Laboratory/ Coagulologic method LAC Screen 0020008000/LAC Confirm-0020008200 (Instrumentation Laboratory) |
| Stężenie homocysteiny całkowitej/ Total homocystein concentration | Metoda wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej (HPLC) z detektorem fluorescencyjnym na aparacie Hewlett Packard 1100 firmy Bio-Rad/ High-performance liquid chromatography (HPLC) with fluorescence detector (Hewlett Packard 1100, Bio-Rad) |

Tab. I. Metody oznaczania parametrów nadkrzepliwości.

Tab. I. Methods of thrombophilia panel assessment.

(optical coherence tomography – OCT) (Optovue Inc, Fremont, California, USA), za pomocą której oceniano grubość centralnej siatkówki (central retinal thickness – CRT).

Czynniki nadkrzepliwości obejmowały: mutację genu czynnika V Leiden (factor V Leiden – FVL), mutację 20210A genu protrombiny, mutację MTHFR (reduktazę metylenotetrahydrofolianową) C667T, stężenie białka C i wolnego białka S, aktywność antytrombiny, aktywność czynnika VIII, stężenie przeciwciał anti- β_2 glikoproteinie I i przeciwciał antykardiolipinowych, obecność antykoagulantu toczońskiego, stężenie homocysteiny całkowitej. Dokładną metodykę oznaczania parametrów nadkrzepliwości przedstawiono w tabeli I.

Za wynik dodatni przyjęto: stężenie białka C <70% normy, wolnego białka S u kobiet <60% normy, u mężczyzn <75% normy, AT <70% normy, aktywność czynnika VIII >150% normy, stężenie przeciwciał anti- β_2 glikoproteinie IgG >15,7 SGU, przeciwciał anti- β_2 glikoproteinie IgM >14,0 SMU, stężenie przeciwciał antykardiolipinowych IgG >15,7 GPL, stężenie przeciwciał antykardiolipinowych IgM >17,3 MPL, stężenie homocysteiny całkowitej >15 $\mu\text{mol/l}$.

Porównania rozkładów zmiennych ilościowych między dwiema grupami dokonano za pomocą testu t-Studenta dla grup niepowiązanych, gdy rozkład analizowanych zmiennych był normalny, oraz za pomocą testu Manna-Whitney'a, gdy analizowane rozkłady nie były normalne. Za istotne przyjęto efekty, dla których wartość $p < 0,05$.

Wyniki

Nie stwierdzono znamiennych różnic między grupą RVO a grupą kontrolną pod względem płci, wieku, BMI, palenia papierosów, stosowanych leków, częstości przebytego zawału serca i udaru mózgu w wywiadzie. Stwierdzono większą liczbę chorych z nadciśnieniem tętniczym w grupie RVO w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,01$).

Zaskakujące było to, że w grupie RVO odsetek nosicieli mutacji FVL wynosił 10,2%, a w grupie kontrolnej – 15,6%. U jednego pacjenta wystąpiła mutacja protrombiny 20210A, w gru-

pie kontrolnej tę mutację wykazano u 2 osób. W grupie RVO u jednego pacjenta stwierdzono niedobór wolnego białka S, natomiast u żadnego chorego z tej grupy nie wykazano niedoboru białka C i antytrombiny. Poza tym dodatnie miano przeciwciał antyfosfolipidowych stwierdzono u 11,8%, a stężenie czynnika VIII >150% u 3% pacjentów z RVO. U 8,5% chorych z grupy RVO stwierdzono genotyp TT MTHFR. W grupie kontrolnej przeciwciała antyfosfolipidowe były obecne u 5,1% badanych, natomiast w żadnym przypadku nie wykazano stężenia czynnika VIII >150%. Hiperhomocysteinemię rozpoznano u 5 pacjentów z grupy RVO (8,5%) i 7 osób z grupy kontrolnej (11,9%). W krwi żyłnej chorych na RVO, w porównaniu z grupą kontrolną, stwierdzono mniejsze (o 14,5%) stężenie homocysteiny (9,4 [7,0–11,3] vs 11,0 [9,4–12,8] $\mu\text{mol/l}$, $p = 0,001$). Szczegółowe zestawienie występowania czynników trombofilii u pacjentów z grupy RVO oraz u osób z grupy kontrolnej przedstawiono w tabeli II.

Omówienie

W naszym badaniu FVL wystąpił u 10,2% pacjentów z grupy RVO i u 15,6% osób z grupy kontrolnej, stanowi to odpowiednio dwu- i trzykrotnie większy odsetek w porównaniu z ogólną populacją polską, w której FVL występuje u około 5% osób zdrowych (5). Jest to zaskakujące spostrzeżenie. W jednym z najlepiej przeprowadzonych badań na temat zależności między obecnością FVL i opornością na aktywną postać białka C (activate protein C resistance – aPCR) a CRVO Lahey i wsp. nie opisali istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ww. czynników ryzyka nadkrzepliwości w porównaniu z dobrze dobraną grupą kontrolną (6). W kolejnym poszerzonym badaniu opisano korelację między CRVO a aPCR/FVL, ale nie stwierdzono jej w przypadku BRVO (7). W dwóch metaanalizach wykazano umiarkowanie większą częstość nosicielstwa FVL u pacjentów z RVO w porównaniu z grupą kontrolną. Obliczono, że zsumowany iloraz szans wystąpienia RVO w przypadku FVL wynosi 1,49 (95% CI 0,62–3,57) lub 1,66 (95% CI 1,19–2,32) (8).

| Wyniki panelu nadkrzepliwości/ Thrombophilia panel | Grupa RVO n (%) / RVO group n (%) | Grupa kontrolna n (%) / Control group n (%) | Populacja ogólna % / General population % |
|---|-----------------------------------|---|---|
| Mutacja FVL/ FVL mutation | 6 (10,2) | 9 (15,6) | 5 |
| Mutacja P20210 A/ P20210 A mutation | 1 (1,7) | 2 (3,4) | 1,8 |
| Niedobór białka S/ Protein S deficiency | 1 (1,7) | 0 (0) | <1% |
| Niedobór białka C/ Protein C deficiency | 0 (0) | 0 (0) | 0,2 – 0,4 |
| Niedobór AT/ AT deficiency | 0 (0) | 0 (0) | 0,02 |
| Dodatnie miano APLA/ Positive APLA titre | 7 (11,8) | 3 (5,1) | |
| Stężenie czynnika VIII >150%/ Factor VIII level >150% | 3 (5,1) | 0 (0) | 0,6 – 1,3 |
| MTHFR C677T homozygota TT/ MTHFR C677T homozygote TT | 5 (8,5) | – | 10 – 11 |
| Hiperhomocysteinemia >15 $\mu\text{mol/l}$ / Hyperhomocysteinemia >15 $\mu\text{mol/l}$ | 5 (8,5) | 7 (11,8) | 30 |

APLA – przeciwciała antyfosfolipidowe/ antiphospholipid antibodies,
AT – antytrombina/ antithrombin,
FVL – czynnik V Leiden/ factor V Leiden,
MTHFR – reduktaza metyleno tetrahydrofolianowa/ methylenetetrahydrofolate reductase

Tab. II. Wyniki panelu nadkrzepliwości w grupach RVO i kontrolnej.

Tab. II. Thrombophilia panel in RVO group and control group.

Częstość mutacji G20210A genu protrombiny w populacji ogólnej w Europie według szacunków waha się od 1,7% (w krajach Europy Północnej) do 3% (w krajach Europy Południowej). W Polsce allel G20210A występuje u około 1,8% ludności (9). W badaniu pacjentów z RVO częstość tej mutacji wyniosła 1,7%, stanowi to średni odsetek w populacji zdrowych osób. Fegan i wsp. podsumowując wyniki kilku prac, stwierdzili, że tylko 7 spośród 232 pacjentów z CRVO było jej nosicielami (10). Ta częstość koreluje z 2–5% częstością nosicieli w zdrowej populacji rasy białej. Badanie Albisinniego i wsp. jest jedynym, w którym stwierdzono istotną zależność między CRVO a mutacją 20210A genu protrombiny (8,3% w grupie CRVO w porównaniu z brakiem nosicieli w grupie kontrolnej) (11). Prezentowane badanie potwierdza, że ta mutacja najpewniej nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem RVO mimo wyraźnego wpływu na ryzyko żylnych chorób zatorowo-zakrzepowej.

Częstości występowania wrodzonych niedoborów naturalnych antykoagulantów w populacji ogólnej wynoszą: niedobór AT 0,02%, niedobór białka C 0,2–0,4%, niedobór wolnego białka S <1% (12). W badaniu u pacjentów z RVO stwierdzono jedynie 1 przypadek (1,7%) niedoboru wolnego białka S, nie stwierdzono innych niedoborów, podobnie jak w metaanalizie Rehaka i wsp. nie opisano związku RVO z towarzyszącym niedoborem AT czy białka C lub S (13). Jedynie Tekeli opisał wpływ niedoboru białka C na wystąpienie CRVO (14). Bertram i wsp. stwierdzili jedynie 5 przypadków różnych wrodzonych anomalii antykoagulantów wśród 167 pacjentów z RVO (15). Podobnie jak w większości badań w prezentowanej pracy nie stwierdzono istnienia związku między wrodzonym niedoborem antykoagulantów a RVO.

Wykrywalność przeciwciał antyfosfolipidowych wzrasta wraz z wiekiem i może sięgać 10–14% w populacji starszych zdrowych osób (16). Choć nie zawsze ich obecność ma znaczenie patologiczne, mogą sprzyjać zakrzepicy – zarówno tętniczej, jak i żylniej. W przeprowadzonym badaniu w grupie RVO u 5,1% pacjentów stwierdzono przeciwciała przeciw β_2 glikoproteinie I, u 6,8% – przeciw kardiolinie, u żadnego zaś nie stwierdzono antykoagulantu toczniowego, nie wykracza to poza odsetek obserwowany w populacji zdrowych/bezobjawowych osób. Janssen i wsp. obliczyli, że zsumowany dla 6 badań iloraz szans wystąpienia RVO w przypadku zwiększonego miana przeciwciał antykardiolinowych wynosi 3,9 (95% CI 2,3–6,7) (17). Oczywiście jest powiązanie rozpoznania zespołu antyfosfolipidowego czy tocznia rumieniowego trzewnego z CRVO, w związku z tym u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym lub objawami sugerującymi ww. schorzenia wskazane jest badanie w kierunku przeciwciał antyfosfolipidowych (18).

U 8,5% pacjentów z grupy RVO i u 11,9% osób z grupy kontrolnej stwierdzono stężenie homocysteiny >15 $\mu\text{mol/l}$. Hiperhomocysteinemia z powodu swojego wielokierunkowego szkodliwego wpływu na śródbłonek naczyń jest czynnikiem ryzyka chorób naczyniowych (19). Cahill i wsp. w metaanalizie danych pochodzących z jednego badania prospektywnego i 9 badań retrospektywnych porównał wyniki 614 pacjentów ze wszystkimi typami zamknięcia żył siatkówki z wynikami 762 pacjentów z grupy kontrolnej i opisał różnicę w stężeniu osoczowej homocysteiny (20). Lahey i wsp. z kolei opublikowali wyniki badań przeprowadzonych u pacjentów z CRVO, którzy nie ukończyli 56. roku życia i u których nie stwierdzono istotnych czynników

ryzyka i przebytej zakrzepicy (6). U 9,5% tych pacjentów stwierdzono zwiększone (<12 $\mu\text{mol/l}$) stężenie homocysteiny – dla porównania: nie stwierdzono go u żadnego pacjenta z grupy kontrolnej. Zachodzi zatem pewien związek między dużym stężeniem homocysteiny a CRVO, jednak potwierdzenie tej obserwacji wymaga przeprowadzenia badań na większej grupie chorych. Di Crecchio i wsp. opublikowali wyniki badań 31 pacjentów, wynikało z nich, że stężenie homocysteiny nie jest niezależnym czynnikiem ryzyka CRVO (21). Marcucci i wsp. włączyli do badań 100 pacjentów z CRVO (22). Choć w badaniu wykazano, że zwiększone stężenie homocysteiny jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia CRVO, to grupa kontrolna nie była dobrana prawidłowo pod względem czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Prezentowane badanie nie potwierdza, że hiperhomocysteinemia wiąże się ze zwiększonym ryzykiem RVO pomimo sugerowanego wpływu na inne choroby naczyniowe.

Wyniki niektórych badań dotyczących termolabilnego (TT genotyp) MTHFR sugerują, że to stężenie homocysteiny jest bardziej znaczącym czynnikiem ryzyka niż obecność genotypu TT, chociaż wyniki innych badań wskazują na zwiększoną częstość genotypu TT MTHFR C677T związaną z RVO (23). W badaniu nie potwierdzono większego odsetka homozygot TT (8,5%) w grupie pacjentów z RVO w porównaniu ze średnią dla populacji (10–11%).

Wyniki przeprowadzonych przez nas badań w kierunku trombofilii u pacjentów z RVO nie wykazały istotnych statystycznie różnic w częstości występowania czynników nadkrzepliwości w porównaniu z grupą kontrolną dobraną pod względem wieku, płci i czynników ryzyka. Niemniej jednak w krwi żylnych chorych na RVO, w porównaniu z grupą kontrolną, stwierdzono istotnie statystycznie mniejsze stężenie homocysteiny. Ponadto w grupie chorych z RVO stwierdzono prawie 2-krotnie większy odsetek nosicieli czynnika V Leiden w porównaniu z ogólną populacją polską.

Praca powstała w ramach projektów badawczych Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum nr K/ZBW/000573 oraz nr K/ZDS/ 000565.

Piśmiennictwo:

1. Fegan C.D.: *Central retinal vein occlusion and thrombophilia*. Eye 2002; 16: 98–106.
2. Abu el-Asar A.M., al-Momen A.K., al-Amro S., Abdel Gader A.G., Tabbara K.F.: *Prothrombotic states associated with retinal venous occlusion in young adults*. Int. Ophthalmol. 1996–1997; 20: 197–204.
3. Kuhli C., Scharrer I., Koch F., Ohrloff C.: *Factor XII deficiency: a thrombotic risk factor for retinal vein occlusion: a randomized controlled clinical study*. Br. J. Ophthalmol. 2002; 137: 459–464.
4. Glacet-Bernard A., Bayani N., Chretien P., Cochard C., Lelong F., Coscas G.: *Antiphospholipid antibodies in retinal vascular occlusions. A prospective study of 75 patients*. Arch. Ophthalmol. 1994; 112: 790–795.
5. Herrmann F.H., Koesling M., Schröder W., Altman R., Jiménez Bonilla R., Lopaciuk S. i wsp.: *Prevalence of factor V Leiden mutation in various populations*. Genet. Epidemiol. 1997; 14: 403–411.

6. Lahey J.M., Tunç M., Kearney J., Modlinski B., Koo H., Johnson RN. i wsp.: *Laboratory evaluation of hypercoagulable states in patients with central retinal vein occlusion who are less than 56 years of age*. *Ophthalmology* 2002; 109: 126–131.
7. Greiner K.: *Genetic thrombophilia in patients with retinal vascular occlusion*. *Int. Ophthalmol.* 2001; 23: 155–160.
8. Rehak M., Rehak J., Müller M., Faude S., Faude F., Siegemund A. i wsp.: *The prevalence of activated protein C (APC) resistance and factor V Leiden is significantly higher in patients with retinal vein occlusion without general risk factors. Case-control study and meta-analysis*. *Thromb. Haemost.* 2008; 99: 925–929.
9. Bykowska K., Vertun-Baranowska B., Windyga J., Łopaciuk S.: *Występowanie mutacji G20210A genu protrombiny w Polsce*. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2000; 104: 729–733.
10. Fegan C.D.: *Central retinal vein occlusion and thrombophilia*. *Eye* 2002; 16: 98–106.
11. Albinetti R., Coppola A., Loffredo M., Cerbone A.M., Di Minno G., Greco G.M.: *Retinal vein occlusion and inherited conditions predisposing to thrombophilia*. *Thromb. Haemost.* 1998; 80: 702–703.
12. Łopaciuk S.: *Wrodzona trombofilia*. [w]: *Zakrzepy i zatory*, str. 75, Wyd. drugie, PZWL, Warszawa 2002.
13. Rehak M., Müller M., Scholz M., Wiercinska J., Niederwieser D., Wiedemann P.: *Antiphospholipid syndrome and retinal vein occlusion. Meta-analysis of Published Studies*. *Ophthalmology* 2009; 106: 427–434.
14. Tekeli O., Gursel E., Buyurgan H.: *Proteine C, protein S and anti-thrombin III deficiencies in retinal vein occlusion*. *Acta Ophthalmol. Scand.* 1999; 77: 628–630.
15. Bertram B.: *Protein C, protein S, and anti-thrombin III in acute ocular occlusive diseases*. *Ger. J. Ophthalmol.* 1995; 4: 332–335.
16. Vila P., Hernández M.C., López-Fernández M.F., Batlle J.: *Prevalence, follow up and clinical significance of the anticardiolipin in normal subjects*. *Thromb. Haemost.* 1994; 72: 209–213.
17. Janssen M.C., den Heijer M., Cruysberg J.R., Wollersheim H., Bredie S.J.: *Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors*. *Thromb. Haemost.* 2005; 93: 1021–1026.
18. Bolling J.P., Brown G.C.: *The antiphospholipid antibody syndrome*. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2000; 11: 211–213.
19. Welch G.N., Loscalzo J.: *Homocysteine and atherothrombosis*. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1042–1050.
20. Cahill M.T., Stinnett S.S., Fekrat S.: *Meta-analysis of plasma homocysteine, serum folate, serum vitamin B12 and thermolabile MTHFR genotype as a risk factors for retinal vascular occlusive diseases*. *Am. J. Ophthalmol.* 2003; 136: 1136–1150.
21. Di Crecchio L., Parodi M.B., Sanguinetti G., Iacono P., Ravallio G.: *Hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T mutation in patients under 50 years of age affected by central retinal vein occlusion*. *Ophthalmology* 2004; 111: 940–945.
22. Marcucci R., Bertini L., Giusti B., Brunelli T., Fedi S., Cellai AP. i wsp.: *Thrombophilic risk factors in patients with central retinal vein occlusion*. *Thromb. Haemost.* 2001; 86: 772–776.
23. Ferrazzi P., Di Micco P., Quaglia I., Rossi L.S., Bellatorre A.G., Gaspari G. i wsp.: *Homocysteine, MTHFR C677T gene polymorphism, folic acid and vitamin B 12 in patients with retinal vein occlusion*. *Thromb. J.* 2005; 3: 13.

Praca wpłynęła do Redakcji 25.06.2012 r. (1394)
Zakwalifikowano do druku 10.10.2012 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Izabella Karska-Basta
Katedra i Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum
w Krakowie
ul. Kopernika 38
31-501 Kraków
e-mail: izabasta@gmail.com