

**EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS**

**SZEMFENÉKI VASCULARIS TÖRTÉNÉSEK –  
A THROMBOPHILIA RITKA MEGJELENÉSI FORMÁI**

**DR. NAGY VALÉRIA**



**DEBRECENI EGYETEM ORVOS-  
ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI CENTRUM**

**ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR  
SZEMKLINIKA**

# TARTALOMJEGYZÉK

|                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Rövidítések és mozaikszavak jegyzéke .....                                     | 4  |
| 2. Bevezetés .....                                                                | 6  |
| 3. Célkitűzések .....                                                             | 7  |
| 4. A szemfenéki keringés anatómiai jellemzői .....                                | 8  |
| 4.1. A retina keringése .....                                                     | 10 |
| 4.2. A látóidegfő vérkeringése .....                                              | 11 |
| 5. A szemfenéki vascularis történések szemészeti jellemzői .....                  | 13 |
| 5.1. Az occlusio venae centralis retinae jellemzői .....                          | 13 |
| 5.2. Az occlusio arteriae centralis retinae jellemzői .....                       | 16 |
| 5.3. A neuropathia ischaemica nervi optici jellemzői .....                        | 18 |
| 6. A haemostasis rendszere .....                                                  | 21 |
| 6.1. A thrombophilia (prothrombosis) fogalma, jelentősége .....                   | 22 |
| 6.2. A szemfenéki vascularis történések rizikótényezői és jellemzői .....         | 23 |
| 6.2.1. Szerzett tényezők .....                                                    | 23 |
| 6.2.2. Veleszületett tényezők .....                                               | 23 |
| 6.2.2.1. Természetes anticoagulansok csökkent működése .....                      | 23 |
| 6.2.2.2. Procoagulansok fokozott működése .....                                   | 24 |
| 6.2.2.3. Fibrinolysis-csökkenés .....                                             | 24 |
| 6.2.2.4. A haemostasist thromboticus irányban befolyásoló<br>egyéb tényezők ..... | 24 |
| 6.3. A vizsgált thrombophiliás faktorok jellemzői .....                           | 25 |
| 6.3.1. Antithrombinopathiák (AT) .....                                            | 25 |
| 6.3.2. Protein C .....                                                            | 26 |
| 6.3.3. Protein S .....                                                            | 26 |
| 6.3.4. FI (hyper/dysfibrinogenaemia) .....                                        | 26 |
| 6.3.5. FII (G20210A allél polimorfizmus) .....                                    | 27 |

|                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| 6.3.6. FV Aktivált protein C-rezisztencia (APC-R, Leiden-mutáció) . . . .  | 27 |
| 6.3.7. FVIII-szint-emelkedés . . . . .                                     | 28 |
| 6.3.8. Plasminogenszint-csökkenés . . . . .                                | 28 |
| 6.3.9. Hyperhomocysteinaemia . . . . .                                     | 29 |
| 6.3.10. Lipoprotein(a) szint-emelkedés . . . . .                           | 29 |
| 6.3.11. Antitest-thrombophilia . . . . .                                   | 29 |
| 7. Betegek és módszerek . . . . .                                          | 31 |
| 7.1. Betegek . . . . .                                                     | 31 |
| 7.2. Laboratóriumi módszerek . . . . .                                     | 33 |
| 7.3. Statisztikai módszerek . . . . .                                      | 34 |
| 8. Eredmények . . . . .                                                    | 35 |
| 9. Megbeszélés . . . . .                                                   | 41 |
| 10. Köszönetnyilvánítás . . . . .                                          | 45 |
| 11. Irodalomjegyzék . . . . .                                              | 46 |
| 12. Saját közlemények . . . . .                                            | 57 |
| 12.1. Az értekezés témájához kapcsolódó publikációk . . . . .              | 57 |
| 12.2. Az értekezéshez szorosan nem kapcsolódó, egyéb publikációk . . . . . | 57 |
| 12.3. Megjelent absztraktok . . . . .                                      | 58 |
| 12.4. Előadások . . . . .                                                  | 58 |

# 1. RÖVIDÍTÉSEK ÉS MOZAIKSZAVAK JEGYZÉKE

|        |                                                           |
|--------|-----------------------------------------------------------|
| 95% CI | – 95% confidentia intervallum                             |
| A      | – arachnoidea                                             |
| AAION  | – arteritises anterior ischaemiás opticus neuropathia     |
| ACA    | – arteriae ciliares anteriores                            |
| AcilR  | – arteria cilioretinalis                                  |
| ACL    | – anticardiolopin-ellenes antitestek                      |
| ACP    | – arteria ciliaris posterior                              |
| ACPB   | – arteriae ciliares posteriores breves                    |
| ACPL   | – arteriae ciliares posteriores longi                     |
| ACR    | – arteria centralis retinae                               |
| AION   | – neuropathia ischaemica anterior nervi optici            |
| AO     | – arteria ophthalmica                                     |
| APA    | – antiphospholipid antitestek                             |
| APC-R  | – aktivált protein C-rezisztencia                         |
| APTI   | – aktivált partialis thromboplastin idő                   |
| AT     | – antithrombin(opathia)                                   |
| AT-III | – antithrombin-III                                        |
| C      | – chorioidea                                              |
| Ch     | – cholesterolin                                           |
| CRP    | – C-reaktív fehérje                                       |
| D      | – dura mater                                              |
| DM     | – diabetes mellitus                                       |
| FII    | – II-es alvadási faktor (prothrombin)                     |
| FIX    | – IX-es alvadási faktor                                   |
| FIXa   | – aktivált IX-es alvadási faktor                          |
| FLAG   | – fluorescein angiographia                                |
| FV     | – V-ös alvadási faktor                                    |
| FVa    | – aktivált V-ös alvadási faktor                           |
| FVII   | – VII-es alvadási faktor (proconvertin)                   |
| FVIIa  | – aktivált VII-es alvadási faktor                         |
| FVIII  | – VIII-as alvadási faktor                                 |
| FVIIIa | – aktivált VIII-as alvadási faktor                        |
| FX     | – X-es alvadási faktor                                    |
| FXa    | – aktivált X-es alvadási faktor                           |
| FXI    | – XI-es alvadási faktor                                   |
| FXIa   | – aktivált XI-es alvadási faktor                          |
| FXIIa  | – aktivált XII-es alvadási faktor                         |
| FXIII  | – XIII-as alvadási faktor                                 |
| HT     | – hypertensio                                             |
| ISZB   | – ischaemiás szívbetegség                                 |
| Lp(a)  | – lipoprotein(a)                                          |
| MnII   | – restrictiós endonuclease                                |
| MRI    | – magnetic resonance imaging                              |
| NAION  | – non-arteritises anterior ischaemiás opticus neuropathia |
| NO     | – nervus opticus                                          |
| OACR   | – occlusio arteriae centralis retinae                     |
| OR     | – odds ratio                                              |
| OVCR   | – occlusio venae centralis retinae                        |

|       |                                                 |
|-------|-------------------------------------------------|
| P     | – pia mater                                     |
| PC    | – protein C                                     |
| PCR   | – polymerase láncreakció                        |
| PI    | – prothombinidő                                 |
| PION  | – neuropathia ischaemica posterior nervi optici |
| PNO   | – papilla nervi optici                          |
| PS    | – protein S                                     |
| R     | – retina                                        |
| S     | – sclera                                        |
| SAH   | – S-adenozil homocystein                        |
| SC    | – sinus cavernosus                              |
| SLE   | – systemas lupus erythematosus                  |
| SSA   | – spatium subarachnoideale                      |
| TG    | – triglicerid                                   |
| TI    | – thrombinidő                                   |
| TP    | – szöveti thromboplastin                        |
| tPA   | – szöveti plasminogenaktivátor                  |
| VCR   | – vena centralis retinae                        |
| VOI   | – vena ophthalmica inferior                     |
| VOS   | – vena ophthalmica superior                     |
| VV    | – venae vorticosae                              |
| vWAg  | – von Willebrand faktor antigén                 |
| β2GPI | – β2 glycoprotein inhibitor                     |

## 2. BEVEZETÉS

A szem és az agy vérellátása fejlődéstani és morfológiai szempontból szoros kapcsolatban áll egymással. A nervus opticus és a retinát ellátó erek az arteria carotis internából erednek, amely az agy vérellátásában is részt vesz. Az agyat körülvevő liquor cerebrospinalis az agyburkok által határolt térben foglal helyet, a látóideget is behüvelykezi, változásai kihatnak a szem keringésére. A haemodinamikai folyamatok zárt térben zajlanak, az artériás és vénás nyomás, valamint az intraocularis/intracranialis nyomás optimális egyensúlya a szem és az agy vérellátásának elengedhetetlen feltétele. A nyomásváltozások perfúzióromláshoz vezetnek, melynek következtében a hypoxia mind az agyban, mind a szemben ischaemiás károsodásokat okoz. E kapcsolat révén, a szemfenéki erek alapján következtethetünk az agyi erek, illetve általában az egész érrendszer állapotára. A szemfenéki vascularis történések következtében kialakult ischaemiás jelek, a látásromlás/látásvesztés ezért olyan tünetnek tekinthetők, amelyek intra/extracranialis keringészavarra utalhatnak.

A szemfenéki vascularis történések multifaktoriális megbetegedések, melyek pontos etiológiája, patogenezeise ma sem teljesen tisztázott, így sajnos még napjainkban sem ismerjük az okait, s ezért ténylegesen hatásos kezelési lehetőségeket.

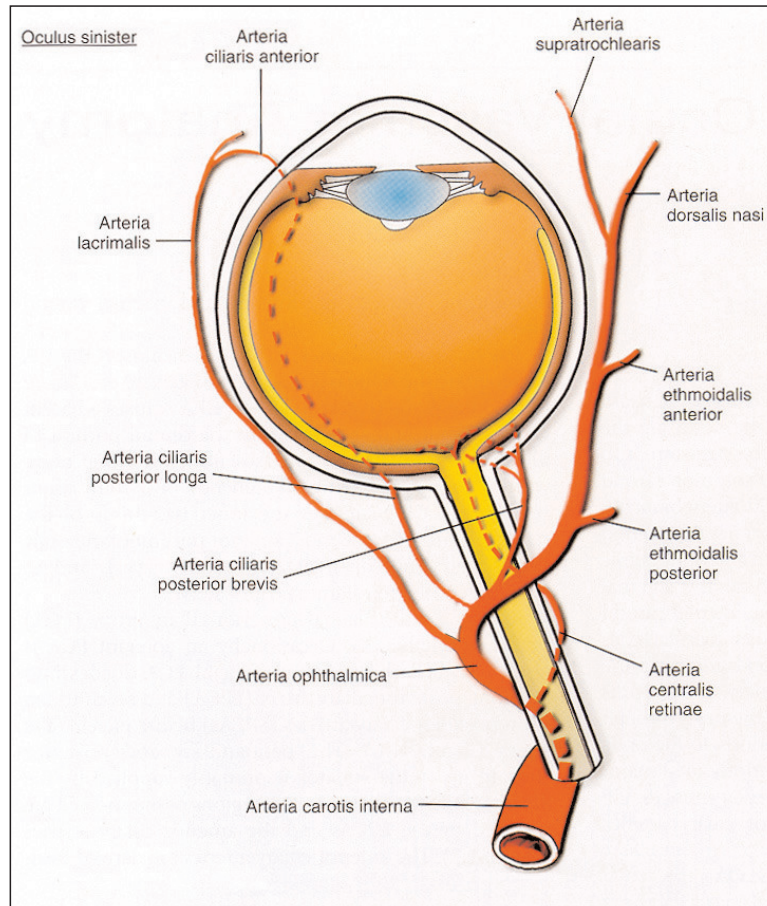
Munkánk során az általánosan elfogadott szerzett rizikótényezőkkel (hypertensio, hyperlipidaemia) párhuzamosan a veleszületett thrombophiliák patogenetikai szerepét vizsgáltuk. Reményeink szerint a szemfenéki vascularis történések kórfolyamatának, okainak jobb megismerése azok eredményes kezeléséhez vezethet.

### 3. CÉLKITŰZÉSEK

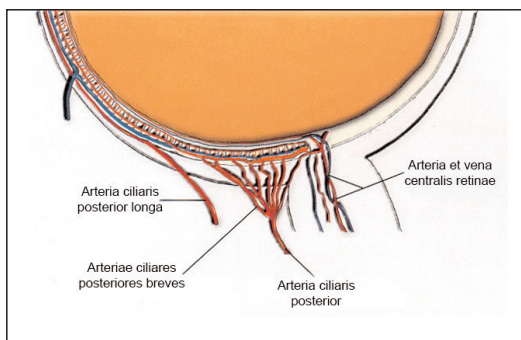
Munkánk során célul tűztük ki, hogy retrospektív módon vizsgáljuk a szemfenéki vascularis történések rizikótényezőit.

1. A szerzett cardiovascularis rizikótényezők mellett a thrombophiliás faktorok szűrésével arra keressük a választ, hogy közülük melyiknek (melyeknek) lehet szerepe ezen erek thromboticus folyamataiban.
2. Meghatározzuk a thrombophiliás tényezők esetleges genetikai hátterét (mutációk kimutatása), vizsgálati eredményeinket statisztikailag értékeljük.
3. Eredményeink figyelembevételével arra keressük a választ, hogy ezen kórképekben van-e létjogosultsága az anticoagulans therapiának (szekunder prophylaxisnak).

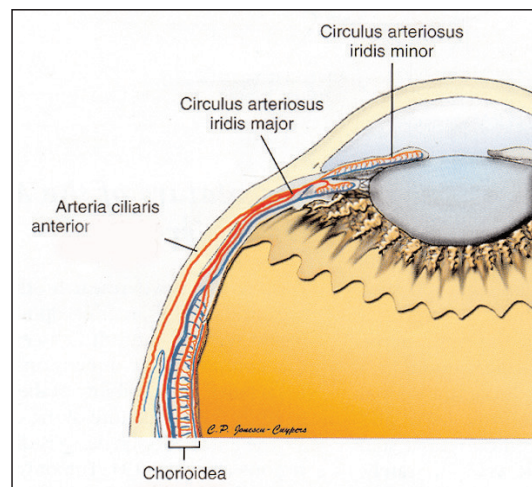
## 4. A SZEMFENÉKI KERINGÉS ANATÓMIAI JELLEMZŐI



1/a ábra: A szem vérellátását az *a. ophthalmica* és ágai biztosítják<sup>42</sup>



1/b ábra: Az *a. ophthalmica* további ágai<sup>42</sup>



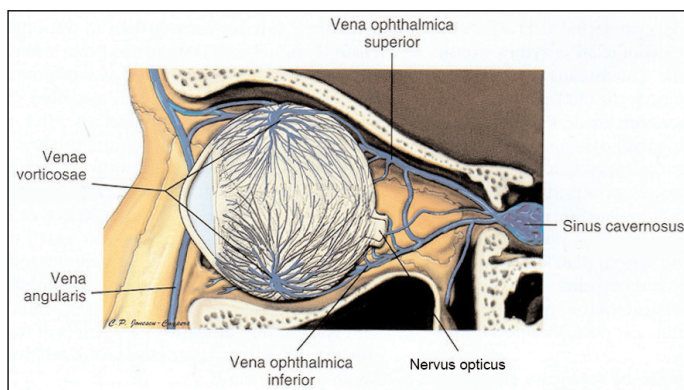
1/c ábra: A szem burkait és az iris vérellátását biztosító *a. ophthalmica*-ágak<sup>42</sup>



A szem vérellátását az arteria carotis interna ága, az arteria ophthalmica (AO), a ritkán előforduló arteria ophthalmica hypoplasia esetén pedig az arteria meningea media biztosítja.<sup>44</sup> A szem vérellátási rendszerét két fő részre oszthatjuk. Az uvea keringését az *arteria ciliaris*, a retinát pedig az *arteria centralis retinae* ágrendszere képezi. Míg a retina erei neuroectodermális eredetűek és az agyi erekkel azonos tulajdonságokat mutatnak, az uvea erei mesodermális eredetűek és testünk más ereivel azonos jellemzőkkel rendelkeznek.

Az AO a foramen nervi optici-n át lép be az orbitába. Az AO elsőként leágazó ágai az *arteriae ciliares posteriores breves* (ACPB), melyek száma elérheti a húszat, és a nervus opticus mellett perforálják a sclerát. A látóidegfő vérellátásában játszanak szerepet, a laterális és mediális ágai anastomosisokat képeznek, és a Zinn- és Haller-gyűrűt alkotják. Distális ágai belépnek a szemgolyóba, és a chorioideát táplálják.<sup>44, 45</sup> Az AO második ága az *arteria centralis retinae* (ACR), amely a látóidegfő közepén lép be a szembe, és a retina belső 2/3 részét táplálja. A harmadik ágként rendszerint az *arteriae ciliares posteriores longi* (ACPL) erednek, melyeknek száma általában 2 és 5 között változik. Ezek az artériák a látóidegfőtől legtávolabb lépnek be a szembe, és a suprachorioideális térben futnak előre, biztosítva a chorioidea perifériás részének, a corpus ciliarének és az irisnek a vérellátását. Utoljára az *arteriae ciliares anteriores* (ACA) ágai erednek, amelyek száma hét körüli. A négy egyenes szemizom mellett haladnak, majd a conjunctiva alatt futva a limbusban végződnek.

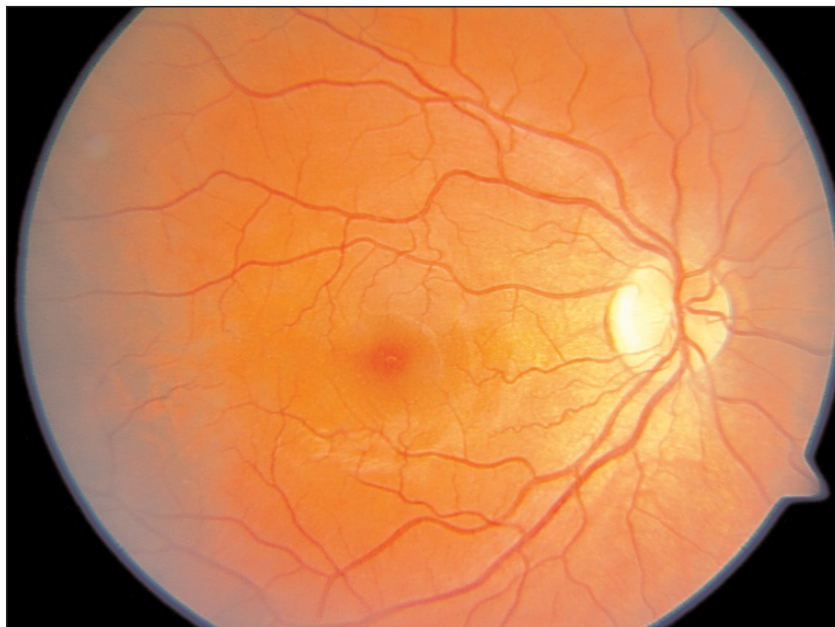
A vénás elfolyást az arteria centralis retinae ágaiból a *vena centralis retinae* (VCR), a chorioideából a *venae vorticosae*-k (VV) biztosítják a *vena ophthalmica superior* (VOS) és *vena ophthalmica inferior* (VOI), majd a *sinus cavernosus* (SC) felé.



1/d ábra: A szem vénás rendszere<sup>42</sup>

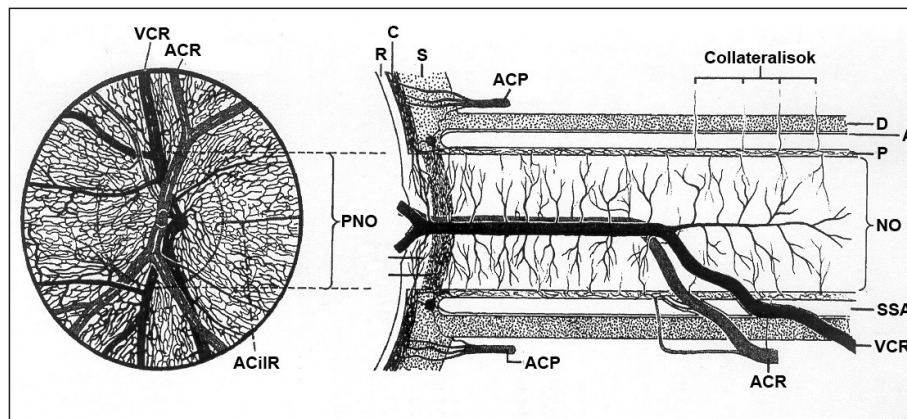
## 4.1. A retina keringése

A nervus opticus centrumába belépő *arteria centralis retinae* a retina egy-egy quadránsát ellátó négy ágra oszlik, név szerint *ramus temporalis superior és inferior*, továbbá *ramus nasalis superior és inferior*. Az artériák végartériák, egymással csak kóros állapotokban kerülhetnek kapcsolatba. Ugyanilyen elnevezéssel rendelkező vénák biztosítják a visszafolyást a *vena centralis retinae*-ba. Az artériák és a vénák a retina felszínes idegrostrétegében futnak, számos kapilláris révén biztosítják a retina idegrost, ganglionsejt, illetve a belső magvas rétegének vérellátását. A macula lutea fovea centralisában kapillárisok nem találhatók; az egyrétegű perifoveális kapillárisrendszer kikerüli ezt a területet (fovealis avascularis zona), ezzel is biztosítva az éleslátást. Az artériák és a vénák a retina területén egymáshoz közel futnak. Gyakran közös az erek adventitiája, amelynek különösen arteriosclerosis, hypertensív angiopathia talaján kialakult vénás thrombosis esetén patogenetikai jelentősége lehet.



1/e ábra: A retina keringését biztosító vénák és artériák (ép szemfenéki kép)

## 4.2. A látóidegfő vérkeringése



2. ábra: A látóidegfő vérellátása<sup>55</sup>

VCR – vena centralis retinae, ACR – arteria centralis retinae, R – retina, C – chorioidea, S – sclera, ACP – arteria ciliaris posterior, D – dura mater, P – pia mater, A – arachnoidea, NO – nervus opticus, SSA – spatium subarachnoideale, ACiR – arteria cilioretinalis, PNO – papilla nervi optici

A látóidegfő 1,2 millió ganglionsejt rostjai által alkotott ideg. A látóideg centrumában fut az arteria és vena centralis retinae, amelyek a papilla közepén elhelyezkedő fiziológias excavatióban lépnek be a szembe. Az ideg myelinhüvely nélküli idegrostokat tartalmaz, melyek felszínén gliaszövet és kapillárisok helyezkednek el. A sclerán való kilépést követően az idegrostok hüvelyezetté válnak, és a pia materből eredő septumok idegkötegekbe rendezik őket. A látóideg ezen szakaszát az agyburkok és az intracranialis térrel közlekedő liquor cerebrospinalis veszi körül. A látóideg négy rétegből áll. Ezek a következők: a felszínes idegrost, a praelaminaris, a lamina cribrosa szintje és a retrolaminaris réteg. Az első réteget az *arteria centralis retinae*-ből eredő kapillárisok, illetve – különösen, ha fejlett *cilioretinalis arteriával* bír az egyén – az ebből eredő ágak látják el.<sup>44–46, 48, 50, 53, 55</sup> A praelaminaris réteg, éppen úgy, mint a peripapillaris chorioidea vérellátása sectoriális jellegű.<sup>51, 106</sup> A lamina cribrosa rétegét az *aa. ciliares posteriores breves* ágai és a Zinn- és a Haller-gyűrű látják el. A retrolaminaris réteg vérellátását a peripapillaris chorioidea-ból és a Zinn–Haller-gyűrűből eredő *recurrens pia* ágak, valamint az arteria centralis retinaéből

eredő kis ágak biztosítják. Számos egyéni variáció is előfordulhat a vérellátás tekintetében.

A vénás elfolyás a praelaminaris rétegből a *vena centralis retinae*-n, a laminaris és retrolaminaris területekről a *pia mater kis vénái* által szintén a vena centralis retinae-n keresztül történik. A prelaminaris vénák összeköttetésben állnak a peripapillaris chorioidea rendszerrel. A vena centralis retinae occlusiója esetén ezek a kis csatornák megnyílhatnak és cilioretinalis anastomosisokat képezhetnek a lamina cribrosa mögötti erekkel.<sup>44–46, 50, 53</sup>

## **5. A SZEMFENÉKI VASCULARIS TÖRTÉNÉSEK SZEMÉSZETI JELLEMZŐI**

### **5.1. Az occlusio venae centralis retinae jellemzői**

Az occlusio venae centralis retinae (OVCR) kialakulásában számos kórállapotnak tulajdonítanak patogenetikai szerepet. Ilyenek pl. a hypertensio (HT), az ischaemiás szívbetegség (ISZB), a diabetes mellitus (DM), az emelkedett cholesterol- és trigliceridszint, a dohányzás, bármely okból bekövetkező atherosclerosis.<sup>59, 70, 110–112</sup> Fontos lehet az emelkedett viszkozitás, mely stasishoz vezetve rontja a perfúziót. A magas fehérvérsejtszám miatt részben a viscositas fokozódása és részben a papilla sejtes infiltrációja<sup>40, 60, 92</sup> révén vezethet súlyos szemfenéki keringészavarhoz a krónikus myeloid leukaemia.<sup>43, 85</sup> A perfúziót további tényezők is befolyásolhatják, például a bármely okból bekövetkező emelkedett szemnyomás és a glaucoma simplex. Más elmélet szerint az occlusio keletkezésében a helyi tényezők megváltozásának is szerepe lehet. Például az arteriosclerosis, mivel a véna és az artéria közös kötőszövetes burokkal rendelkezik és a megvastagodott artériafal elnyomhatja a véna keringését, annak elzáródását okozva. Oki szerepe lehet a lamina cribrosa szintjén az anatómiai helyzet, hogy ezen a területen a merevfalú artéria a véna mellett fut, és a vénát nyomva turbulens áramlást, pangást, vénafal-károsodást, thrombusképződést idézhet elő. A törzselzáródások leggyakoribb okaként ezeket a tényezőket említik.<sup>10, 40, 65, 97</sup> Az újabb kutatási eredmények szerint ezek mellett a véralvadás kóros aktiválódásához vezető szerzett és veleszületett thrombophilia – hasonlóan a szervezet többi ereihez – itt is thrombusképződésre hajlamosít. Az aktivált protein C-rezisztencia (APC-R), a csökkent protein C- (PC-), protein S- (PS-) szintek is okozhatnak thrombusképződést.<sup>27, 28, 30, 38, 97, 98, 118–121</sup>

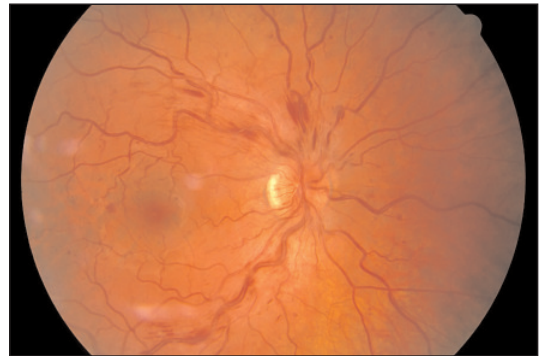
Az OVCR kialakulásában is érvényes tehát a klasszikus virchow-i triász, a stasis, az érfalkárosodás, a hypercoagulabilitás együttes vagy egyedüli előfordulása.<sup>78, 97</sup>



Az OVCR-ek lokalizációjuk szerint csoportosíthatók. Megkülönböztetünk centralis, hemicentralis, és ág thrombosist.

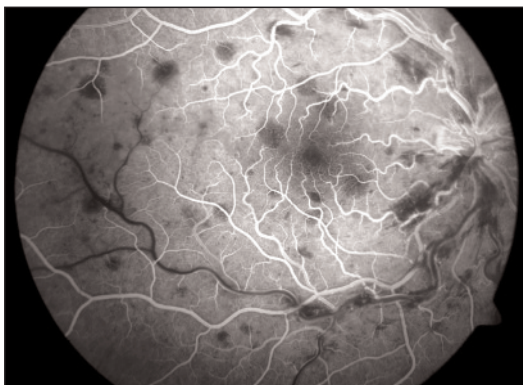
A **centralis vagy törzs-OVCR**-en belül a klinikai-szemfenéki kép, a visus, a látótérvizsgálat és a fluorescein angiographiás (FLAG) lelet alapján megkülönböztetünk ischaemiás (haemorrhagiás retinopathia) és non-ischaemiás (vénás stasis retinopathia) formát.<sup>60</sup>

Ebben a formában a szemfenéki képen látható eltérések mind a négy quadránst érintik. A non-ischaemiás OVCR-t a kisfokú látásromlás, a látóterekben kevés abszolút- és relatív scotoma jellemzi. A funduson a vénák teltebbek, kanyargósabbak, stasisosak, az artériákon arterioloscleroticus jelek nem láthatók, és macula oedema is kialakulhat (3. ábra).



3. ábra: *Non-ischaemiás törzs thrombosis szemfenéki képe*

Ha a FLAG-vizsgálat során a non-perfúziós területek nagysága nem haladja meg a 10 papilla terület nagyságot, a neovascularisatio kialakulásával, ha a betegnek nincs más olyan betegsége, mely érújdonképződéshez vezethet, nem kell számolni<sup>61</sup> (4. ábra).

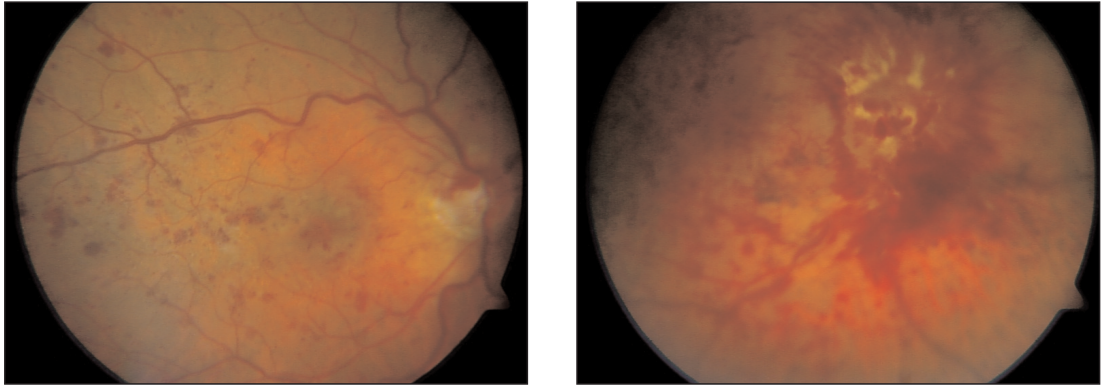


4. ábra: *Non-ischaemiás törzs thrombosis FLAG-képe*

A non-ischaemiás forma idővel ischaemiássá alakulhat át.

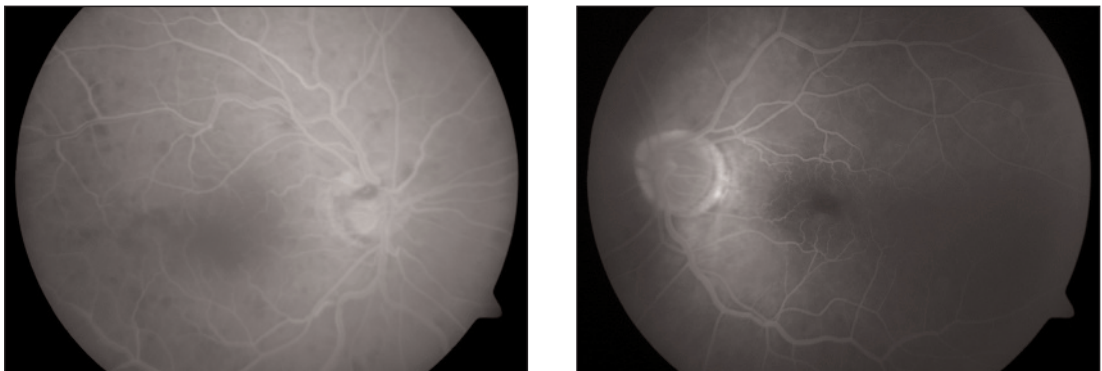
Az ischaemiás forma esetén a látásélesség lassan, de kifejezetten csökken ( $\leq 0,05$ ),

a látóterekben nagy kiterjedésű kiesések rögzíthetők (legtöbbször nem is kivitelezhető a vizsgálat), fundusszerte a tág, kanyargós vénák mentén csíktolt vérzések, degenerációs területek láthatók az elzáródást követő harmadik hónap végére.<sup>61</sup> Jellemzőek a sclerotikus artériák, az ischaemiás macula lutea, területében esetleg vérzésekkel (5. ábra).



5. ábra: *Ischaemiás törzs thrombosis szemfenéki képe kiterjedt vérzésekkel*

Az ischaemiás típus azonosítására Hayreh szerint a korábban alkalmazott kritériumok helyett (az izoláltan kialakult, fokális, kapilláris obliterációk nagysága meghaladja a 10 papilla területnyi nagyságot), helyesebb legalább hat, általa javasolt vizsgálati eredmény figyelembevétele. Hayreh szerint FLAG-vizsgálat alapján akkor tekintjük ischaemiás típusúnak az OVCR-t, ha a kapilláris keringésből kiiktatott terület nagysága meghaladja a 30 papilla nagyságú területet, és a beteg más rizikófaktorral is rendelkezik. A neovascularisatio kialakulásának veszélye különösen nagy, ha az obliterált terület 70 papilla területnyinél kiterjedtebb, és más hajlamosító tényezők is jelen vannak (6. ábra).<sup>61</sup>



6. ábra: *Ischaemiás törzs thrombosis FLAG-képe, melyen a macula lutea területe hypoperfundált, sötétebb festődést mutat. A bal szemén ép angiogram képe látható, melyen a macula lutea területe normális festődésű*

A másik csoport a **hemicentralis OVCR**, melyen belül szintén ischaemiás és non-ischaemiás formát különíthetünk el. Hemicentralis vena occlusióról akkor beszélünk, amikor congenitalisan megmaradt a kéttörzsű vena centralis retinae, amely a nervus opticus elülső részén fut, és ezek közül az egyik törzs elzáródik. A népesség mintegy 20%-ában fordul elő ez a variáns.<sup>62, 104, 110</sup>

A harmadik típus az **ág OVCR**, amelyen belül két alcsoportot ismerünk. A major formában a papillához közeli vénaág, a ritkább formában a macularis ág, a macula luteát ellátó kis vénaág záródik el.<sup>61, 92</sup> Az ág thrombosisok gyakori szövődményei a maculaoedema, a neovascularisatio és az intraretinális, intravitreális vérzések (7. ábra).<sup>36, 94, 103</sup>



7. ábra: Ág thrombosis szemfenéki képe, melyen a temporalis, felső vénaág területében degeneratio és pontszerű vérzések láthatók

## 5.2. Az occlusio arteriae centralis retinae jellemzői

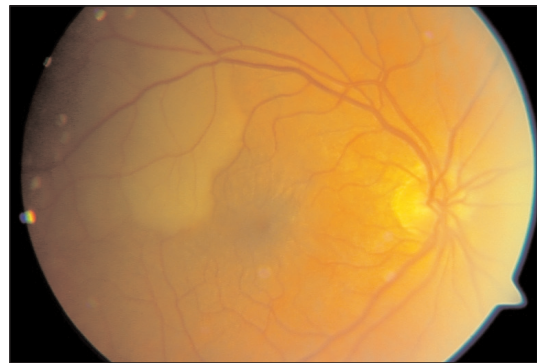
Az OACR hirtelen, fájdalomtalanul kialakuló súlyos látásromlással járó, az arteria centralis retinae acut embolizációja, amelynek következtében a retina receptorai gyakran végleges károsodást szenvednek. Az állapot gyors beavatkozás ellenére is gyakran végleges. Kialakulásában számos tényezőnek tulajdonítanak jelentőséget; idős kor,



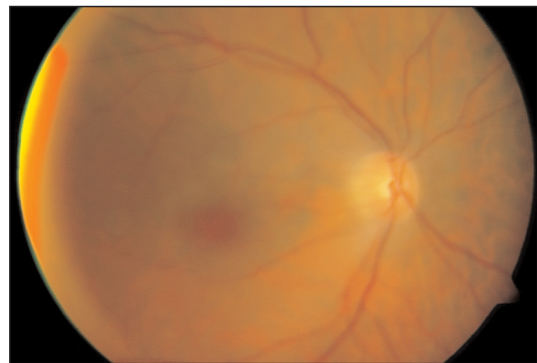
szívbillentyűhibák (aorta stenosis, mitrálisbillentyű-elégtelenség), HT, DM, hyperlipidaemia, öröklődő érbetegségek, arteria carotisok szűkülete, véralvadási zavarok, ragadós thrombocytá syndroma, veleszületett thrombophiliák, haemoglobinopathiák, orális anticoncipiensek használata, intravénás narcoticumok és az erős dohányzás.<sup>5, 8, 23, 29, 36, 41, 95, 106</sup> Patomechanizmusában vasculitis, artériás spasmus, diszszekáló artériák szerepelhetnek.<sup>29, 109</sup>

Az embolus anyaga alapján megkülönböztetünk mész-, cholesterol- és fibrin-embolusokat.<sup>36</sup> Az OACR kialakulását gyakran amaurosis fugax előzheti meg, amelynek jelentősége különösen a 45 év alattiakban nagy.<sup>8, 87</sup> Az átmeneti látásvesztések hátterében gyakran a mitralis billentyű prolapsusa vagy az arteria carotis szűkülete áll.<sup>8, 86, 87</sup> Idős korú, óriássejtes arteritises betegek 20%-ában OACR alakulhat ki, a fennmaradó 80%-ban pedig gyakori az arteriae ciliares posteriores elzáródása. Lokalizáció alapján lehetnek törzs- és ág occlusiók. Utóbbiakban csak egyes artériaágak érintettek. Az artériás ág occlusiókban a jellegzetes szemfenéki kép csak az érintett területen alakul ki (8. ábra).

A funduson az elzáródott érszakasz lokalizációjának megfelelően a retina sápadt, oedemás, az artériákban a keringés szakadozott vagy alig látható, az artériák kifejezetten szűkebbek. Diagnosztikus értékű a macula lutea feltűnő vörös színe, amely anatómiai jellegzetességekből ered. A macula lutea területében a retina vékonyabb, a chorioidealis ke-



8. ábra: A *ramus temporalis superior arteriae centralis retinae* elzáródása, melyen látható, hogy az elzáródott arteria ellátási területében a retina sápadt, oedemás



9. ábra: *Occlusio arteriae centralis retinae* szemfenéki képe

ringés jobban áttetszik, mint az egyébként is oedemás, perifériás retinárészeken (9. ábra).

A FLAG-vizsgálattal látható, hogy a szűk artériák keringése lelassult, a vénás telődési idő jelentősen megnyúlt, az erek kitágultak, a kapilláris non perfúziós területeken hypofluorescens festődés és retinalis oedema látható.

Az OACR jelentőségét bizonyítja az a tény is, hogy azok a betegek, akik ilyen szemészeti vascularis történésen estek át, gyakrabban haláloznak el stroke valamely típusában.<sup>109</sup>

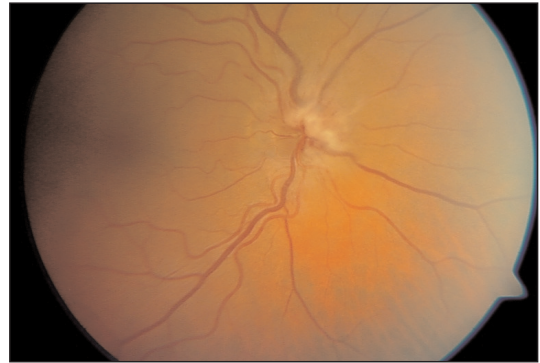
### **5.3. A neuropathia ischaemica nervi optici jellemzői**

A neuropathia ischaemica anterior nervi optici (AION) a látóideget ellátó arteriae ciliares posteriores breves-ek vérellátási zavara következtében kialakuló, hirtelen látásromláshoz vezető nervus opticus károsodás. A látásromlás gyakran a hajnali órákban jelentkezik. Keletkezésében szerepe lehet az alvás ideje alatt bekövetkező szemfenéki perfúziócsökkenésnek is.<sup>51, 54</sup> Patogenezise még ma sem teljesen tisztázott, kialakulásában számos tényező játszik szerepet. Rizikótényezői a HT, a DM, a hypercholesterinaemia. Az utóbbi időben fordult a figyelem a thrombophiliás tényezők esetleges kóroktani szerepe felé.<sup>47, 49, 74</sup>

Két típusát, az óriás sejtes arteritises (AAION), illetve a non-arteritises anterior ischaemiás opticus neuropathiát (NAION) különböztetjük meg.<sup>1, 2, 31</sup> Az arteritises formában a szemészeti tünetek mellett szisztémás jelek is megtalálhatók, így a hajjas fejbőr fájdalmassága, fejfájás, rágóizmokban keletkező feszülés és fájdalom, izomfájdalmak, láz, a nyak körüli terület érzékenysége és az arteria temporalis fájdalmas tágulata.<sup>52, 56–58</sup> Jellemző az emelkedett vörösvértestsüllyedés-érték ( $\geq 33\text{mm/h}$ ), és a magas C-reaktív (CRP) fehérjeszint ( $\geq 0,5\text{ mmol/l}$ ).<sup>52, 56–58, 98, 107</sup> Az AAION

diagnózisának a megerősítéséhez szövettani vizsgálat szükséges, amely bizonyítja az érfal óriássejtes („giant cell”) infiltrációját.<sup>52, 55–58</sup>

A gyakoribb forma a NAION, annak kialakulásában az ismert tényezők mellett (HT, DM, arteriosclerosis, ISZB, hyperlipidaemia) a cup/disc hányadosnak („crowded disc”)<sup>10</sup>, az emelkedett szemnyomás miatti perfúzió károsodásnak<sup>2, 28, 82, 96</sup>, a fokozott véralvadásnak is fontos szerepe lehet.<sup>66, 75, 76, 80, 81, 83, 84</sup> Látásromlás mellett relatív afferens pupillaris reflex eltérések, az alsó vagy a felső látótérfélben elhelyezkedő, a centrummal

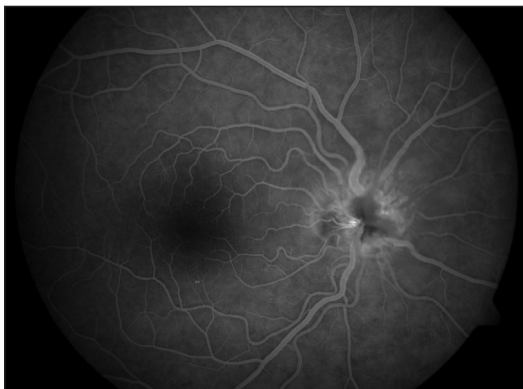


10. ábra: A NAION szemfenéki képe

összefüggő íves látótérkiesések jellemzik. A funduson kezdetben a papilla sápadt, elmosott szélű, oedemás, a papilla körül sugárirányú, csíktolt vérzések alakulnak ki, az artériák scleroticusak (10. ábra).

Néhány hónap múlva a látóidegfő szektorszerűen vagy teljesen atrophíássá válik, hófehér, éles szélű lesz.<sup>51, 54, 55, 58</sup>

A FLAG-vizsgálat során a korai szakban a papilla telődési defektusai és peripapillaris chorioidea keringészavar látható. A chorioidea telődése, festődése hosszanti sávokban kieséseket mutat. A rossz keringésű chorioidealis területek a papilla mellett találhatók temporalisan vagy nasalisan. A késői szakban a papilla hyperfluorescenssé változik (11. ábra).

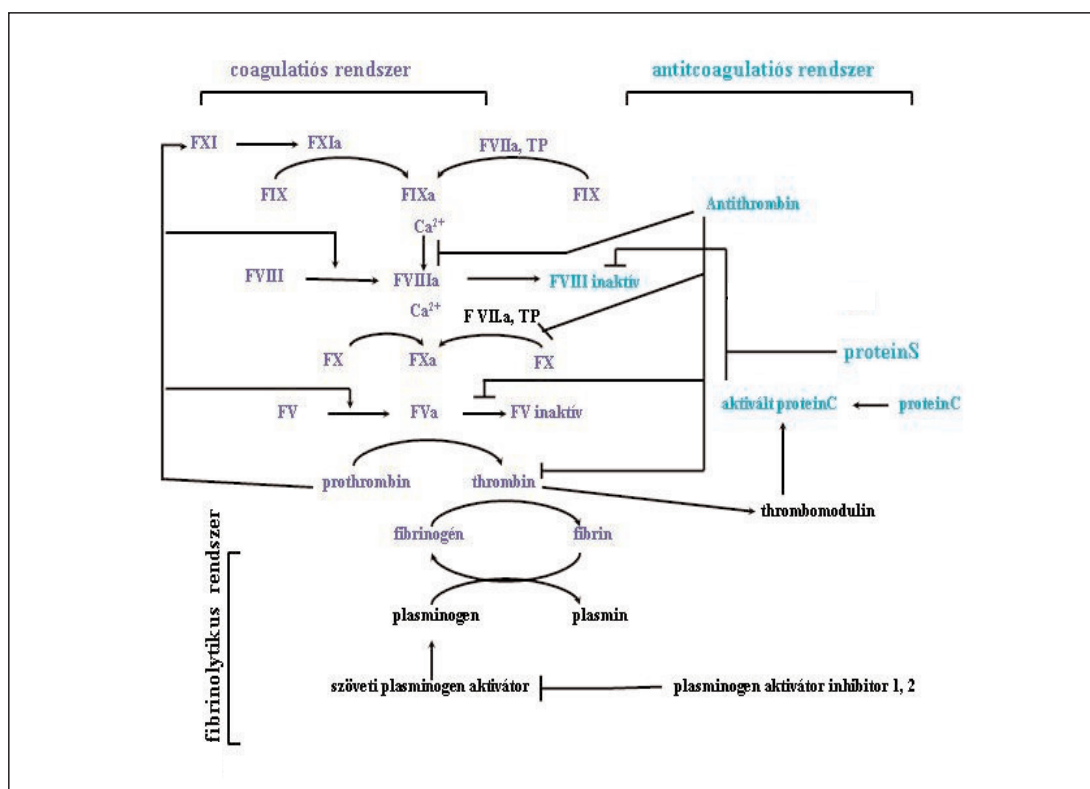


11. ábra: A NAION angiographiás képe

Ritkán előforduló kórkép a neuropathia ischaemica posterior nervi optici (PION), amely szintén fájdalomtalan látásromlással jár, és a nervus opticus rostjainak pusztulására jellemző jellegzetes látótérdefektusokat okoz. A kórkép hátterében az arteriae ciliares posteriores keringészavara áll. A funduson és FLAG-vizsgálattal nem találunk eltéréseket.<sup>58</sup> A látásromlást követően 2-3 hónappal atrophia nervi optici alakul ki.

## 6. A HAEMOSTASIS RENDSZERE

Az érrendszeren belül naponta keletkeznek microthrombusok. Ennek ellenére nem alakul ki klinikailag manifeszt thrombosis vagy embolizáció. A pro- és anticoagulans, valamint a fibrinolytikus mechanizmusok egészséges emberben egyensúlyban vannak. A haemostasisnak a thromboticus történések irányában való fokozott hajlamát („prothrombosis; thrombophilia”) okozhatják szerzett tényezők, mint pl. pangás, sepsis, de gyakran mutatható ki veleszületett hajlam a háttérben. A thrombophilia tényezőit csoportosíthatjuk aszerint, hogy az alvadás irányában ható (*procoagulans*) tényezők túlkínálata, fokozott aktivitása (pl. emelkedett FVIII, fibrinogen, prothrombin polymorphismus), a természetes anticoagulansokkal szembeni fokozott ellenállás (aktivált protein C-rezisztencia); a természetes (endogen) *anticoagulansok* csökkent aktivitása és/vagy mennyisége (pl. protein S-, C-hiány, antithrombinopathiák) vagy – rit-



12. ábra: A véralvadási-coagulációs-fibrinolytikus rendszer egyensúlya

A procoagulans tényezőket kék, az anticoagulans tényezőket zöld, a fibrinolytikus rendszer tagjai fekete színnel jelöltek. A véralvadási faktorokat F és római számok jelzik. TP=szöveti thromboplastin; a nyilak az aktiválódási útvonalat, a talpak a gátlást mutatják.

kán – a folyamatosan keletkező kismérvű thrombusképződés „eltakarítása”, a fibrinolysis zavara (pl. plasminogen deficiencia) áll-e a háttérben (12. ábra). Fontos azonban hangsúlyozni, hogy önmagukban csak hajlamot jelentenek, az aktuális thrombus képződést rendszerint valamilyen szerzett külső „trigger” indítja el. A thrombosis tehát multifaktoriális, multietiológiájú kórkép.<sup>14, 90</sup>

### **6.1. A thrombophilia (prothrombosis) fogalma, jelentősége**

A thrombophilia alatt olyan veleszületett és/vagy szerzett hajlamot értünk, amelynek fennállása a thrombosis kialakulásának esélyét szignifikáns módon növeli.

Veleszületett thrombosis hajlamra kell gondolni akkor, amikor az alábbi feltételek közül egy is fellelhető: a thrombosis 40–45 éves kor alatt, kimutatható ok nélkül vagy enyhe, önmagában thrombosit nem okozó szerzett ok (fogamzásgátló, kisebb trauma) esetén keletkezik, szokatlan helyen (felkarvéna, hasi vénák, vena et arteria centralis retinae stb.) jelenik meg. A családi és/vagy saját anamnesisben megelőző thrombosis, habitualis vetélések, terhesség során praeclampsia, haemolysis szerepelnek.

A következőkben a thrombophilia szerzett és veleszületett tényezőit tekintjük át a szemfenéki történések szempontjából. Természetesen a vizsgált tényezők állhatnak más ereken (akár a szemfenéki érelzáródással egyidejűleg) kialakuló thrombosis háttérében is, tehát pl. a PC- vagy PS-csökkenés semmiképpen nem „specifikus” egy érre. Azt, hogy ugyanazon defektus miért hajlamosít az egyik betegben alsóvégtag, a másikon vena mesenterica, a harmadikban pedig vena centralis retinae thrombosisra, nagyon sok egyéb (szerzett haemostasis és nem-haemostasis) tényezőtől is függ.<sup>90</sup> Az egyes szerzett tényezőknek természetesen eltérő fontossága lehet a különböző erek megbetegedéseiben.



## **6.2. A szemfenéki vascularis történések rizikótényezői és jellemzői**

A szemfenéki vascularis történések rizikótényezői lehetnek szerzetek, melyek megegyeznek a jól ismert cardiovascularis tényezőkkel, és veleszületettek. Az utóbbiak között a leggyakoribbak a thrombophiliára hajlamosító faktorok. Azokat a tényezőket, melyeket vizsgáltam, aláhúzással emeltem ki.

### **6.2.1. Szerzett tényezők**

Hypertensio, diabetes mellitus, ischaemiás szívbetegség, fokozott viscositas, atherosclerosis, glaucoma simplex, hyperlipidaemia, dohányzás a legismertebbek. Értelemszerűen nem sorolható a szemfenéki thrombosis kockázati tényezői közé pl. az alsó végtagi vénák thrombosisának kialakulásában egyébként jelentős szerepet játszó immobilizáció.

### **6.2.2. Veleszületett tényezők**

#### **6.2.2.1. Természetes anticoagulansok csökkent működése**

Antithrombinopathiák

Protein C-csökkenés

Protein S-csökkenés

Thrombomodulin-csökkenés

Szöveti faktor út gátlójának (tissue pathway inhibitor) hiánya

#### 6.2.2.2. Procoagulansok fokozott működése

I-es faktor szint emelkedés, hyper/dysfibrinogenaemia  
II-es faktor szint emelkedés, G20210A polymorphismus  
Aktivált protein C-rezisztencia FV (Leiden-mutáció)  
VIII-as faktor szint emelkedés  
IX-es faktor fokozott aktivitás  
VII-es faktor fokozott aktivitás  
„Ragadós” thrombocytá syndroma

#### 6.2.2.3. Fibrinolysis-csökkenés

Plasminogen aktivátor csökkenés  
Plasminogen aktivátor inhibitor emelkedés  
Urokináz receptor hiány  
Hypo/dysplasminogenaemia

#### 6.2.2.4. A haemostasist thromboticus irányban befolyásoló egyéb tényezők

Hyperhomocysteinaemia  
Lipoprotein(a) szint-emelkedés  
Hisztidinben gazdag glycoproteinszint-emelkedés  
Hyper/dyslipidaemiák  
Antitest-thrombophiliák (antiphospholipid syndroma)  
Hyperviscositas syndromák: haematocrit emelkedés, vörösvérsejt fokozott aggregációja, leukocytaszám emelkedése, paraproteinek megjelenése

### 6.3. A vizsgált thrombophiliás faktorok jellemzői

Az alábbiakban áttekintjük – a teljesség igénye nélkül – az általunk vizsgált faktorok funkcióját, illetve zavarainak következményeit.

#### 6.3.1. *Antithrombinopathiák (AT)*

1965-ben Egeberg norvég családon belül halmozottan előforduló thrombosisok kapcsán állapította meg, hogy a családon belül az antithrombin III szintje 40–50%-kal alacsonyabb, mint egészséges egyéneknél.<sup>26</sup> 1905-ben Morawitz gyanította, hogy a plazmában lennie kell valamilyen anyagnak, mely a „fölösleges” thrombint inaktíválja. Különböző szerzők különböző antithrombin hatású anyagokat találtak, azonban bebizonyosodott, hogy csak az AT-III a természetes antithrombin. Így nem szükséges, és az újabb irodalomban nem is szerepel a „III” megkülönböztetés. Ezenkívül ismertté vált az is, hogy nemcsak az AT-III hiánya, hanem akár a normálisnál nagyobb mennyiségű molekula esetén is létrejöhet thrombophilia, ha a molekula funkciója károsodott. Ezért helyesebb, ha antithrombin hiány helyett mennyiségi és/vagy minőségi antithrombinopathiákról beszélünk.

Az AT egy glycoprotein, szerin proteáz inhibitoraként, inaktíválja a thrombint, az aktivált X-es faktort (FXa), de szerepe van a IXa, a XIa és a XIIa faktorok semlegesítésében is.<sup>13, 14, 75, 113</sup> Veleszületett AT-hiány a népesség 0,2–0,3%-ában fordul elő. A szerzett AT-hiány súlyos májbetegségben vagy fokozott veszteség (nephrosis) esetén fordulhat elő. Az antithrombinért felelős gén az 1-es kromoszómán helyezkedik el. A veleszületett AT-III-hiány autoszomális, domináns öröklődésű, az 1-es típusú homozygota állapot az élettel összeegyeztethetetlen, a heterozygoták 40–70% AT-szinttel rendelkeznek.

### **6.3.2. Protein C**

1981-ben Griffin volt az első, aki összefüggést fedezett fel a PC szintjének csökkenése és a fokozott thrombosis hajlam között.<sup>39</sup> A PC diszulfid hidakkal egybekapcsolt könnyű- és nehézláncból álló molekula. A nehézlánc szerin proteáz aktivitású, inaktiválja az FVa, FVIIIa faktorokat, kismértékben a plasminogen aktivátor inhibitor 1-et, illetve a thrombin hatására aktiválódó fibrinolysis inhibitor, vagyis profibrinolytikus hatású is. Prevalenciája az egész népességben 0,2–0,5%. A thrombosis kifejlődéséhez rendszerint más tényező együttes megléte is szükséges.<sup>39</sup>

### **6.3.3. Protein S**

A protein S felfedezése DiScipio nevéhez fűződik<sup>90</sup>, a keringésben szabad és vérhéjához kötött formában (40%, illetve 60%) található, az aktivált protein C kofaktoraként csak a szabad forma jön szóba. Thrombosis akkor keletkezik, ha a szabad PS mennyisége csökken. Génje a 3-as kromoszómán található. A PS hiánya autoszomális, domináns öröklődésmentű. Előfordulási gyakorisága a népességben 1% alatti. Szerzett hiány keletkezhet például K-vitamin-hiányban, májbetegségekben, gyulladásokban, terhességben és ösztrogénterápia mellett.

### **6.3.4. FI (hyper/dysfibrinogenaemia)**

1963-ban Menache igazolta, hogy a hyper/dysfibrinogenaemia öröklődő betegség. Előfordulási gyakorisága az átlagpopulációban 0,01% alatti. A fibrinogén a véralvadási folyamat utolsó szakaszát jelenti, a tulajdonképpeni alvadék a fibrinogénból a hasadási termékek távozta után létrejövő, majd hálózatos formát felvevő, az FXIII-

mal stabilizált fibrin. A fölös mennyiségben vagy kórosan intravasalisán képződő fibrin a plasminogenből a szöveti plasminogen aktivátor (tPA) által képzett plasminogen hivatott lebontani, amely folyamatot nevezzük fibrinolysisnek. Hyper/dysfibrinogenaemiában a fibrinogen-fibrin átalakulása során kóros fibrin képződik, amely a fibrinolysis folyamatának ellenáll. A hyperfibrinogenaemia fokozott alvadékonysággal jár, míg a dysfibrinogenaemia bizonyos alakjai vérzékenységet is okozhatnak. Több variánsa ismert, amelyeket felfedezőiről neveztek el. Génje a 4-es kromoszómán található, autoszomális, domináns öröklődésmenetű, inkomplett penetranciával. Enyhe thrombophiliás tényező.

#### **6.3.5. FII (*G20210A allél polimorfizmus*)**

1996-ban Poort és munkatársai számoltak be a prothrombin gén gyakori genetikai variációjáról.<sup>90</sup> Heterozygota formája az európai lakosság 2-5%-ában fordul elő, mintegy háromszoros thrombosis rizikót jelent.<sup>92</sup> A genetikai variáció emelkedett FII-faktor-szintet eredményez, így véralvadási szubsztrát túlkínálat jön létre. A 11-es kromoszómán, pontmutáció révén alakul ki, melyben 20210 nukleotidánál guanin-adenin csere történik.<sup>21, 35, 122</sup>

#### **6.3.6. FV Aktivált protein C-rezisztencia (*APC-R, Leiden-mutáció*)**

Az APC-R-t 1993-ban Dahlbäck írta le.<sup>4, 19, 20</sup> Azt találta, hogy a thrombosison átesett egyének véréhez adott aktivált PC nem, vagy csak enyhén nyújtotta meg az APTI-t. A jelenségnek az oka az, hogy a véralvadásban kofaktorként szerepet játszó FV rezisztensnek bizonyult az aktivált PC közömbösítő hatásával szemben. Az APC-R leggyakrabban az FV génjének ún. Leiden-mutációja következtében alakul ki, heterozy-

gota formája hat-nyolcszoros thrombosis-rizikónövekedést eredményez.<sup>4, 12, 19, 20, 27, 30, 71, 72, 102, 123</sup> Szerzett, többnyire átmeneti APC-rezisztencia is előfordul, pl. fogamzásgátlót szedőkön, bizonyos fertőzésekben, de rendszerint a veleszületett formával találkozunk.<sup>91</sup> A magyar lakosságban az APC-R és a Leiden-mutáció előfordulási gyakorisága 9,8%.<sup>6</sup>

#### **6.3.7. FVIII-szint-emelkedés**

Az 1990-es években többen is felvetették, hogy az emelkedett FVIII faktornak oki szerepe lehet a thrombosisok kialakulásában. Szintjének emelkedése a szubszt-rátútkínálat révén fokozhatja a véralvadási készséget. Elméletileg az FVIII faktornak is lehet olyan mutációja, mely során rezisztenssé válik az APC-vel szemben. Eddig még ezt a feltételezést nem igazolták.<sup>15, 67, 68</sup> A feltételezett, örökölt FVIII-szint-emelkedés mellett nem szabad elfeledkeznünk arról, hogy az FVIII akut fázis fehérje, ezáltal gyulladásokban szintje megemelkedhet. Emelkedett szinteket észlelhetünk terhesség, sport és megerőltetés után is. Az átlagban magasabb szintjével magyarázzák a nem 0-s vércsoportúak nagyobb thrombosis hajlamát.

#### **6.3.8. Plasminogen-szint-csökkenés**

1972-ben Isacson és Nilsson írta le, hogy thrombosison átesett betegek vérében csökkent a plasminogen szint. A későbbiekben megállapították, hogy a szerzett forma gyakrabban fordul elő, azonban jelentősége a thrombosis hajlamban vitatott.<sup>90</sup>

### **6.3.9. Hyperhomocysteinaemia**

1964-ben mutatták ki az enzimdefektus által okozott magas homocysteinszinttel járó kórképet, melynek genetikai hátterét is tisztázták. Megfigyelték, hogy a homocysteinaemiás egyéneken gyakrabban alakulnak ki thromboemboliás kórképek, melyek patológiai alapja a simaizomsejt-proliferáció, artériás stenosis, hemosztatikus elváltozások. Az örökletes betegség mellett sokkal gyakoribb a szerzett forma, mely leggyakrabban dohányzás, alkoholfogyasztás, koffeinabúzus, folsav- és B<sub>12</sub>-vitaminhiányos táplálkozás, hypothyreosis, malignus kórképek következtében és biguanidok szedése során alakulhat ki.<sup>15, 73, 89, 105, 115–117</sup> Jelentőségét emeli, hogy ezen tényező viszonylag egyszerű módon kezelhető.<sup>101</sup>

### **6.3.10. Lipoprotein(a) szint-emelkedés**

A lipoprotein(a) (Lpa) szerepét a thromboemboliás kórképekben az utóbbi időkben ismerték fel.<sup>24, 34, 81</sup> A monocytákon, endothelen levő plasminogen receptorokhoz kötődve az Lp(a) versenytársat jelent a plasminogen molekula számára, amely a fenti sejtekhez kötődve növelné többszörösére aktivitását, emellett közvetlenül is gátolja a szöveti plasminogen-aktivátort és a plasmin keletkezését.<sup>81</sup> Kóroktani jelentősége a vénás thrombosisokban még vitatott, inkább az artériás occlusióban van szerepe.

### **6.3.11. Antitest thrombophilia**

Coley és Hartmann 1952-ben fedezték fel az alvadási, az aktivált partiális thromboplastin és a thrombin idő megnyúlását okozó ellenanyagot systemás lupus erythemato-



susban (SLE). A jelenséget ezért „lupus anticoagulansnak” nevezték el. Arra, hogy ez inkább thrombosisra hajlamosít, 1964-ben Bowie és munkatársai jöttek rá. Ez az ellenanyag nem egységes (antiphospholipid antitestek – APA), ide tartoznak az anti-cardiolipinek, illetve kofaktoruk, a  $\beta$ 2GPI. Az FX és a prothrombin foszfolipid felszínekhez való kötődését gátolja, viszont nem befolyásolja a thrombocyta felszínén az FX aktiválódását. Exner és munkatársai 1980-ban számoltak be olyan betegekről, akiken kimutatták az APA jelenlétét SLE nélkül is. Az APA ritkán előfordulhat familiaris formában is. A szerzett forma lehet primer, melyben az antitestek és a thrombosis készség kimutatható az SLE tünetei nélkül is. A másodlagos forma SLE-hez társulva, rosszindulatú megbetegedésekben, fertőző betegségekből és gyógyszerek szedése mellett mutatható ki. Az APA valószínűleg trigger szerepet tölt be a micro-macroangiopathiák kialakulásában is.<sup>18, 25, 32, 63, 100, 119</sup>

## 7. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

### 7.1. Betegek

A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Szemklinikáján 2001-től a Ritka Betegségek Tanszékével együtt 1997 és 2004 között NAION, OACR és OVCR-ben szenvedő betegeken végeztünk thrombophiliás vizsgálatokat. NAION-ban 36 (közülük 4 beteg kétoldali szemelváltozása), OACR-ben 24, OVCR-ben pedig 80 betegünk (7 beteg kétoldali szemelváltozása) szenvedett. A NAION-ban az átlagéletkor 65,9 ( $\pm 11,6$ ), OVCR-ben 59,2 ( $\pm 14,1$ ), OACR-ben 61,1 ( $\pm 12,3$ ) év volt.

A NAION diagnózisát a visusromlás, a relatív afferens pupillaris reflex eltérés, a jellegzetes látótérkiesések, a szemfenéki kép és a fluorescein angiographia segítségével állítottuk fel.<sup>11</sup>

Az óriássejtes arteritises forma kizárására a szisztémás tünetek meglétét, az emelkedett CRP-szintet ( $\geq 0,5$  mmol/l), a vörösvértest-süllyedés 33,0 mm/h feletti értékét használtuk.<sup>56, 57, 11</sup> A demyelinisatiós kórképek elkülönítésére koponya-MRI-vizsgálatot végeztettünk.

Az occlusio venae centralis retinae diagnózisát a visusromlás, amennyiben a beteg látásélessége megengedte, látótérvizsgálat, esetleges relatív afferens pupillaris reflex eltérések, a jellegzetes szemfenéki kép és FLAG-vizsgálat segítségével állítottuk fel. Az ischaemiás és non-ischaemiás forma elkülönítésére a tüneteket együttesen értékeltük, valamint a FLAG segítségével megállapított, legalább 10 papilla területnyi vagy annál nagyobb, a kapilláris keringésből kiiktatott terület jelenlétét alkalmaztuk.

Az occlusio arteriae centralis retinae kórkép megállapításában segített a hirtelen látásromlás, a relatív afferens pupillaris reflex eltérések, a szemfenéki kép és a FLAG-vizsgálat.

A kontrollcsoport tagjait olyan 81 eset képezte, akik klinikánkon szürkehályog

miatt műtéten estek át és korábban semmilyen szemfenéki vascularis betegségben nem szenvedtek. Ezen csoport tagjainak átlagéletkora 61,6 ( $\pm 12,6$ ) év volt. A kor és nemek arányának tekintetében a betegek és a kontrollcsoport homogének voltak. Ismert autoimmun betegségben senki sem szenvedett.

Betegeinken és a kontrollcsoport tagjain az első szemészeti vizsgálat előtt rögzítettük az anamnesztikus adatokat, az alkalmazott gyógyszereket és a kísérő betegségeket.

Teljes szemészeti vizsgálatot (legjobban korrigálható látásélesség, látótérvizsgálat Goldmann-periméter segítségével – amennyiben a beteg visusértéke ezt lehetővé tette –, szemnyomásmérés Goldmann applanatis tonométer segítségével, réslámpa-bio-microscopia, szemfenéki vizsgálat 90 dioptriás Volk, asphericus lencsével, fluorescein angiographia) végeztünk. Rögzítettük a rizikófaktorokat: a hypertensiót, a diabetes mellitust, az ischaemiás szívbetegséget, az arteriosclerosist és a dohányzást.

Minden esetben a rutin laboratóriumi vizsgálatok mellett a serum cholesterol- és -triglicerid-szint meghatározását és haemostasis szűrővizsgálatot (prothrombin idő [PI], thrombin idő [TI], aktivált partialis thromboplastin idő [APTI]) meghatározást is elvégeztettük. A szemészeti kórkép kialakulását követően 6 héttel ismételtén vért vettünk a thrombophiliás rizikótényezők szűrésére, így a PC-, PS-, AT-aktivitás, APC-R (Leiden-mutatio), II faktor gén-polymorphismus, fibrinogénszint, anticardiolipin-ellenes antitestek (antiphospholipid), VIII faktorszint, plasminogen szint, Lp(a)-szint meghatározására. A funkcionális eltéréseket (PS-, PC-, AT-aktivitás-csökkenés), illetve az FVIII, FI szintet akkor tekintettük kórjelzőnek, ha az első mérést követően még 2 alkalommal, egymást legalább 6 héttel követően is hasonló értékeket találtunk. Az álpozitív és a szerzett FVIII-szint-emelkedés kiküszöbölésére az egyidejű CRP és vWAg meghatározását alkalmaztuk. Betegeinket az eseményt követően 6 héttel, 3-6 hónappal, majd évente kontrolláltuk. A teljes követési idő 6 hónap és 6 év között változott.

## 7.2. Laboratóriumi módszerek

Az összes laboratóriumi vizsgálatot a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Klinikai Biokémiai és Molekuláris Pathológiai Intézetében végezték el.

A PC-, PS-szintek meghatározását coagulációs teszt segítségével (Diagnostica Stago, Asnieres, France), az AT és a plasminogén aktivitását chromogen assay módszerrel mérték (Diagnostica Stago, Asnieres, France). A fibrinogénszint meghatározását Clauss módszerével készítették.<sup>17</sup> Az FVIII szint mérése alvadási assay módszerrel készült. A PS, PC, AT és az FVIII meghatározásokat STA-Compact coagulometerrel végezték (Diagnostica Stago, Asnieres France).

Az APC-R fenotipizálására a klasszikus tesztet (Coatest, APC<sup>TM</sup> Resistance) használták, melyet a Bertina és munkatársai által leírt módon végezték.<sup>12</sup> A vizsgálat során az APC-R ráta meghatározása két aktivált partialis thromboplastin idő (APTI) mérésével történt. Az egyik a vizsgálni kívánt plazmához adott APC jelenlétében, a másik anélkül. A két alvadási idő hányadosa az APC-R hányados vagy ráta. Az APC-R hányadost 2 felett tekintettük pozitívnak. A pozitív esetekben a Leiden-mutáció esetleges meglétét molekuláris genetikai vizsgálattal igazolták. A potenciálisan kóros DNS-darabot polimeráz láncreakció (PCR) segítségével megsokszorozták. A keletkezett terméket egy restrictió endonuclease-zal (MnII) emésztve, a keletkezett hasítási fragmentumokat agaróz gél elektroforézissel elválasztották. Az FII G20210A allél kimutatására szintén PCR-technikát alkalmaztak. Az anticardiolipin-ellenes antitest (ACL) azonosítása enzim immuno assay módszerrel történt (Selisa, Cambridge Life Sciences, UK). A lipoprotein(a)-koncentráció-szinteket kémiai metodikával mérték Integra 700 automata készülék segítségével (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). A homocystein szint meghatározását kombinált, enzimatis, fluorescens, polarizációs, immun módszerrel végezték el. A meghatározás során először a mintában lévő összes homocysteint redukálták, így az S-adenozil homocysteinné (SAH)

alakult. A termék verseng az antitesthez való kötődésért egy a reagensben található jelzett, gyári SAH-analóggal. Az antitesthez kötött fluorescens analóg mennyiségét polarizációs immunmódszerrel mérték.

### **7.3. Statisztikai módszerek**

A vizsgált beteg csoport és a kontrol csoport tagjai közötti összehasonlítást a kor és a nemek arányának tekintetében a Mann-Whitney teszt segítségével végeztük el. Az általános rizikófaktorok így a hypertriglyceridaemia (TG), a hypercholesterinaemia (Ch), az ISZB, a HT, a DM, a dohányzás és a prothromboticus rizikótényezők mint a hyperfibrinogenaemia, a FVIIIIC-szint emelkedés, az APC-R (Leiden mutáció), az G20210A allél megléte, a PC-PS-AT-csökkenés, a plasminogén aktivitás csökkenés, a Lp(a) emelkedés, a hyperhomocysteinaemia mint fokozott alvadékonyságot okozó faktorok szerepének összehasonlítására a logisticus regressio (odds ratio [OR], [95% confidencia intervallum]) statisztikai elemzést alkalmaztuk. Az eltéréseket  $p \leq 0,05$  alatt tekintettük szignifikánsnak.

## 8. EREDMÉNYEK

A NAION-ban szenvedő 23 férfi és 13 nő átlagéletkorát 65,9 ( $\pm 11,6$ ) évnek találtuk. Az OVCR-ben szenvedők, köztük 35 férfi és 45 nő átlagéletkora 59,70 ( $\pm 14,05$ ) év volt. Az OACR-en átesett 16 férfi és 12 nő átlagéletkorát 61,12 ( $\pm 12,3$ ) évnek számítottuk. A kontrollcsoportban a férfi/ nő arány 53/28 volt, az átlagéletkor pedig 61,6 ( $\pm 12,6$ ) év. A kor és nemek arányának tekintetében betegeink és a kontrollcsoport tagjai homogennek bizonyultak a Mann-Whitney teszt segítségével, mivel az eltérés nem volt szignifikáns ( $p_1 \leq 0,71$ ;  $p_2 \leq 0,11$ ;  $p_3 \leq 0,79$ ) az egyes csoportok között. A logisticus regressio statisztikai elemzés alapján, az odds ratio (OR) szignifikáns eltérést mutatott a NAION-ban szenvedő betegeinken a cardiovascularis rizikótényezők közül diabetes mellitusban (OR: 5,2; 95% CI: 1,22–22,13;  $p \leq 0,026$ ) és hypercholesterinaemia-ban (OR: 1,54; 95% CI: 0,94–2,12;  $p \leq 0,095$ ). A thrombophiliás faktorok közül NAION-ban szenvedő betegeinken, a FV (Leiden mutáció) (OR: 5,5; 95% CI: 1,53–19,6;  $p \leq 0,009$ ), az emelkedett Lipoprotein(a) (OR: 1,01; 95% CI: 1,00–1,003;  $p \leq 0,027$ ), a hyperhomocysteinaemia (OR: 0,43; 95% CI: 0,14–0,55;  $p \leq 0,000$ ) és hyperfibrinogenaemia (OR: 1,91; 95% CI: 1,20–3,06;  $p \leq 0,006$ ), eseteiben találtunk szignifikáns eltérést (I. táblázat).

## I. táblázat

### A NAION-ban szenvedő betegek rizikótényezőinek statisztikai eredményei

| Cardiovasc. rizikótényezők<br>(Normális értékek)                                | Odds ratio<br>(OR) | 95% confidentia-<br>intervallum (CI 95%) | P            |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------|--------------|
| TG-emelkedés<br>( $\geq 1,9$ mmol/l)                                            | 1,41               | 0,94–2,12                                | 0,095        |
| <b>Cholesterin emelkedés<br/>(<math>\geq 5,2</math> mmol/l)</b>                 | <b>1,54</b>        | <b>1,08–2,19</b>                         | <b>0,015</b> |
| ISZB                                                                            | 0,79               | 0,23–2,69                                | 0,71         |
| HT                                                                              | 1,16               | 0,46–2,92                                | <b>0,74</b>  |
| <b>DM</b>                                                                       | <b>5,2</b>         | <b>1,22–22,13</b>                        | <b>0,026</b> |
| Dohányzás                                                                       | 0,46               | 0,053–4,17                               | 0,49         |
| <b>Thrombophiliás tényezők – (Normális értékekkel)</b>                          |                    |                                          |              |
| <b>Hyperfibrinogenaemia<br/>(2,0–4,0g/l)</b>                                    | <b>1,91</b>        | <b>1,20–3,06</b>                         | <b>0,006</b> |
| FVIII-emelkedés (0,6–1,60 $\mu$ /ml)                                            | 1,003              | 0,99–1,009                               | 0,27         |
| <b>FV (Leiden): (vad típus)</b>                                                 | <b>5,5</b>         | <b>1,53–19,69</b>                        | <b>0,009</b> |
| FII G20210A allél: (vad típus)                                                  |                    | nem volt értékelhető                     |              |
| PC-csökkenés (60–130%)                                                          | 1,008              | 0,99–1,023                               | 0,27         |
| PS-csökkenés (60–130%)                                                          | 1,01               | 0,99–1,029                               | 0,24         |
| AT-csökkenés (80–120%)                                                          | 0,98               | 0,95–1,021                               | 0,39         |
| Plasminogen aktivitás $\downarrow$<br>(80–120%)                                 | 0,99               | 0,95–1,025                               | 0,56         |
| <b>Lipoprotein(a)-emelkedés<br/>(<math>\geq 300</math> mg/l)</b>                | <b>1,01</b>        | <b>1,0–1,003</b>                         | <b>0,027</b> |
| <b>Hyperhomocysteinaemia<br/>(<math>\geq 12,5</math> <math>\mu</math>mol/l)</b> | <b>0,27</b>        | <b>0,14–0,55</b>                         | <b>0,000</b> |

Az eltéréseket  $p \leq 0,05$  érték esetén tekintettük szignifikánsnak, melyet táblázatunkban külön kiemeltünk. A statisztikai szempontból nem értékelhető tényezők abból eredtek, hogy a kontroll csoportban egyetlen esetben sem találtunk ilyen eltérést, vagy a vizsgált betegek között is az előfordulási arány kevesebb volt 5 esetnél.



Az *occlusio arteriae centralis retinae*-ben szenvedő betegeken az általános rizikótényezők közül csak a *hypertensio* előfordulási gyakorisága (OR: 0,33; 95% CI: 0,13–0,97;  $p \leq 0,014$ ) mutatott szignifikáns különbséget. A prothrombotikus faktorok, mint a *hyperfibrinogenaemia* (OR: 2,9; 95% CI: 1,29–6,57;  $p \leq 0,010$ ) és az *FV (Leiden-mutáció)* (OR: 3,9; 95% CI: 1,43–10,96;  $p \leq 0,008$ ) esetén is szignifikáns eltérést találtunk (II. táblázat).

## II. táblázat

### Az *occlusio arteriae centralis retinae*-ben szenvedő betegeink rizikótényezőinek statisztikai eredményei

| Cardiovascularis<br>rizikótényezők   | Odds ratio<br>(OR) | 95% confidentia-<br>intervallum (CI 95%) | P              |
|--------------------------------------|--------------------|------------------------------------------|----------------|
| TG-emelkedés                         | 1,32               | 0,58–2,99                                | 0,50           |
| Cholesterin emelkedés                | 1,66               | 0,73–3,77                                | 0,22           |
| ISZB                                 | 0,78               | 0,23–2,65                                | 0,69           |
| <b>HT</b>                            | <b>0,33</b>        | <b>0,13–0,97</b>                         | <b>0,014</b>   |
| DM                                   | 1,03               | 0,35–2,97                                | 0,95           |
| Dohányzás                            | 0,54               | 0,05–5,03                                | 0,59           |
| <b>Thrombophiliás rizikótényezők</b> |                    |                                          |                |
| <b>Hyperfibrinogenaemia</b>          | <b>2,91</b>        | <b>1,29–6,57</b>                         | <b>0,010</b>   |
| FVIII-emelkedés                      | 0,78               | 0,35–1,73                                | 0,54           |
| <b>FV (Leiden)</b>                   | <b>3,96</b>        | <b>1,43–10,96</b>                        | <b>0,008</b>   |
| FII G20210A allél                    |                    | nem volt                                 | nem számolható |
| PC-csökkenés                         |                    | nem volt                                 | nem számolható |
| PS-csökkenés                         |                    | 2 eset                                   | nem számolható |
| AT-csökkenés                         |                    | nem volt                                 | nem számolható |
| Plasminogen aktivitás ↓              | 1,12               | 0,26–4,75                                | 0,87           |
| Lipoprotein(a)-emelkedés             | 0,82               | 0,33–2,02                                | 0,67           |
| Hyperhomocysteinaemia                | 1,47               | 0,66–3,25                                | 0,34           |

A laboratóriumi eredmények normál értékei azonosak a táblázatokban, ezért a továbbiakban külön nem tüntettem fel.

A thrombosis venae centralis retinae-n átesett betegeinken *ISZB* (OR: 5,3; 95% CI: 1,9–14,78;  $p \leq 0,001$ ) és *hyperfibrinogenaemia* (OR: 2,19; 95% CI: 0,87–5,53;  $p \leq 0,09$ ) tekintetében észleltünk számottevő különbséget. Ezen esetek mindegyikében az eltérés szignifikáns volt (III. táblázat).

### III. táblázat

#### A thrombosis venae centralis retinae-ben szenvedő betegek rizikótényezők statisztikai eredményei

| Cardiovascularis<br>rizikótényezők | Odds ratio<br>(OR) | 95% confidentia-<br>intervallum (CI 95%) | P              |
|------------------------------------|--------------------|------------------------------------------|----------------|
| TG-emelkedés                       | 0,85               | 0,31–2,31                                | 0,75           |
| Cholesterin emelkedés              | 1,66               | 0,65–4,27                                | 0,28           |
| <b>ISZB</b>                        | <b>5,30</b>        | <b>1,90–14,78</b>                        | <b>0,001</b>   |
| HT                                 | 0,71               | 0,28–1,79                                | 0,47           |
| DM                                 | 1,35               | 0,42–4,28                                | 0,60           |
| Dohányzás                          | 2,70               | 0,56–13,08                               | 0,21           |
| Thrombophiliás rizikótényezők      |                    |                                          |                |
| <b>Hyperfibrinogenaemia</b>        | <b>2,19</b>        | <b>0,87–5,53</b>                         | <b>0,096</b>   |
| FVIII-emelkedés                    | 1,70               | 0,63–4,56                                | 0,28           |
| FV (Leiden)                        | 1,80               | 0,49–6,59                                | 0,37           |
| FII G20210A allél                  |                    | 3 heterozygota                           | nem számolható |
| PC-csökkenés                       |                    | nem volt                                 | nem számolható |
| PS-csökkenés                       |                    | 1 eset                                   | nem számolható |
| AT-csökkenés                       |                    | 1 eset                                   | nem számolható |
| Plasminogen aktivitás ↓            | 1,76               | 0,40–7,64                                | 0,45           |
| Lipoprotein(a)-emelkedés           | 2,09               | 0,82–5,35                                | 0,12           |
| Hyperhomocysteinaemia              | 1,24               | 0,49–3,10                                | 0,64           |

Anticardiolipin-antiphospholipid ellenes antitestet egy olyan betegünkben mutatunk ki, aki sajnos kétoldali OVCR-ben szenvedett, és aki más rizikótényezővel nem rendelkezett. Így a kétoldali thrombosis kialakulásában fontos szerepet játszhatott az antitest jelenléte.

A thrombophiliás faktorok közül a PC-, PS- és az AT-szintek csökkenése, valamint az FII G20210A allél jelenléte, nem volt statisztikai szempontból elemezhető, az alacsony esetszám miatt, azokban az esetekben, ha a vizsgált betegek között 5 alatti volt az eltérés gyakorisága (IV. táblázat).

#### IV. táblázat

**Azok a thrombophiliás rizikótényezők,  
melyeken a statisztikai elemzést elvégezni nem tudtuk  
(az egyes betegcsoportban alacsony számban voltak kimutathatóak)**

| <b>Thrombophiliás faktor</b> | <b>AION (n=36)</b> | <b>OACR (n=28)</b> | <b>OVCR (n=80)</b> |
|------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| FII G20210A allél            | 2 heterozygota     | nem volt           | 3 heterozygota     |
| PC-csökkenés                 |                    | nem volt           | nem volt           |
| PS-csökkenés                 |                    | 2 eset             | 1 eset             |
| AT-csökkenés                 |                    | nem volt           | 1 eset             |

Az „n” a esetszámot jelöli mindhárom betegcsoportban.

A hatéves követési idő alatt a NAION-os betegekben 4, az OVCR-ben 7 esetben vált kétoldali a kórkép. Szerencsére betegeink között kétoldali OACR nem alakult ki ezen időn belül. Ezek a betegek legalább 2 vagy ennél több (8) rizikótényezővel együttesen is rendelkeztek (V. táblázat). A többszörös rizikótényezők együttesen fokozhatják a másik szem megbetegedésének esélyét. A kiemelkedően magas Lp(a)-szint önmagában is fontos tényező lehet a szemfenéki vascularis történések pathomechanizmusában (az összes beteg közül 14 betegnek volt 1000 mg/l feletti értéke).

## V. táblázat

### Követési időn belül kétoldalivá vált betegeink rizikófaktorainak adatai

| Betegség<br>neve<br>száma | Ch | TG | ISZB | HT | DM | Doh. | Fibr. | FVIIIc | FV | FII | PC | PS | AT | Pl. | Lpa | H | ACL |
|---------------------------|----|----|------|----|----|------|-------|--------|----|-----|----|----|----|-----|-----|---|-----|
|                           | ↑  | ↑  |      |    |    |      | ↑     |        |    |     | ↓  | ↓  | ↓  | ↓   | ↑   | ↑ |     |
| AION 1                    | -  | -  | +    | +  | -  | -    | +     | -      | -  | -   | -  | -  | -  | -   | +   | + | -   |
| AION 2                    | +  | -  | -    | +  | -  | -    | +     | +      | -  | -   | -  | -  | -  | -   | -   | + | -   |
| AION 3                    | -  | +  | +    | +  | +  | -    | +     | -      | He |     | +  | -  | +  | -   | -   | - | -   |
| AION 4                    | +  | -  | -    | -  | -  | -    | -     | +      | He | -   | -  | -  | -  | -   | +   | + | -   |
| OVCR 1                    | +  | +  | -    | +  | -  | -    | +     | +      | -  | -   | -  | -  | -  | -   | +   | + | -   |
| OVCR 2                    | +  | +  | +    | +  | +  | -    | -     | -      | -  | -   | -  | -  | -  | -   | -   | - | -   |
| OVCR 3                    | -  | -  | -    | +  | -  | -    | -     | -      | -  | -   | -  | -  | -  | -   | +   | - | -   |
| OVCR 4                    | -  | -  | -    | -  | -  | -    | +     | -      | -  | -   | -  | -  | -  | -   | +   | - | +   |
| OVCR 5                    | -  | -  | -    | -  | -  | -    | +     | -      | -  | -   | -  | -  | -  | -   | +   | - | -   |
| OVCR 6                    | -  | +  | +    | +  | -  | -    | -     | +      | -  | -   | -  | -  | -  | -   | -   | - | -   |
| OVCR 7                    | -  | -  | +    | +  | -  | -    | -     | -      | -  | -   | -  | -  | -  | -   | -   | - | -   |

*Doh.*: dohányzás; *Fibr.*: fibrinogénszint; *Pl.*: plasminogen aktivátor; *H*: heterozygota formában tudtuk kimutatni a génmutációt; *ACL*: anticardiolipin-ellenes antitest. A kétoldalivá vált eseteinkben legalább 2, de olyan betegünk is volt, akinél 8 rizikófaktorot találtunk együttesen.

## 9. MEGBESZÉLÉS

A szemfenéki vascularis kórképek multifaktoriális, a látást gyakran nagymértékben, irreverzibilisen befolyásoló, egy- vagy kétoldali károsodások. Kialakulásukban szerepet tulajdonítanak a cardiovascularis rizikófaktorok<sup>11, 52, 83, 84, 96, 98, 108</sup> mellett lokális változásoknak, valamint az újabb kutatási eredmények alapján thrombophiliás faktoroknak is<sup>7, 16, 22, 67, 79, 114</sup>. Etiológiájukban vannak közös tényezők, de a kórképek patomechanizmusa különböző.

Tanulmányunk során a szemfenéki vascularis történések eseteiben szignifikánsan nagyobb arányban fordultak elő az általános hajlamosító tényezők mellett veleszületett thrombophiliás tényezők is. Az egyes szemfenéki, vascularis betegségekben gyakoribb volt a hypertensio, az emelkedett lipidszint és a diabetes mellitus előfordulása a kontrollcsoporthoz képest. Ezen tényezők etiológiai szerepét, melyek nemcsak a szemfenéki vascularis történések, hanem más cardiovascularis kórképek patomechanizmusában is szerepet játszanak, már korábban is elfogadták.

A thrombophiliás faktorok közül NAION-ban szignifikánsan nagyobb számban volt kimutatható az APC-R (Leiden-mutáció), az Lp(a)-emelkedés, a hyperhomocysteinaemia és a hyperfibrinogenaemia. Az OACR-ben és OVCR-ben szenvedő betegeken a thrombophiliás rizikótényezőket nagyobb számban tudtuk kimutatni a kontrollcsoport tagjaihoz képest. Eltérést találtunk az APC-R (Leiden-mutáció) és a hyperfibrinogenaemia tekintetében. Eredményeink azt bizonyítják, hogy a thrombophiliás faktoroknak kóroki szerepe lehet a szemfenéki vascularis betegségek kialakulásában.

Egy 50 éves férfi betegünkön, akinek mindkét szemén thrombosis venae centralis retinae alakult ki, az APA jelenlétét igazoltuk. Más rizikófaktorral betegünk nem rendelkezett, így ezen antitest megléte okozhatta a szemfenéki thrombosit.

Salomon és munkacsoportja a NAION kialakulásában fő szerepet a diabetes mellitusnak, a hypertensiónak és a hypercholesterinaemiának tulajdonított. Nem találtak szignifikáns összefüggést a NAION és a thrombophiliát okozó rizikófaktorok jelen-

léte között<sup>98</sup>. Más szerzők a magas vérnyomásnak és a diabetes mellitusnak az etiológiai szerepét csak a 65 év alattiakban igazolták.<sup>11, 96</sup>

Talks és munkatársai viszont arról számoltak be, hogy a hypercholesterinaemia és a dohányzás mellett a NAION kialakulásában mint thromboticus hajlamot fokozó tényezőnek még szerepe lehet a magas fibrinogénszintnek is.<sup>107</sup>

Az irodalomban olvashatunk olyan NAION-os fiatal nőről, akinek semmilyen cardiovascularis rizikótényezője nem volt, viszont a vizsgálatok során Leiden-mutáció és antiphospholipid-ellenes antitest jelenlétét lehetett kimutatni.<sup>32</sup>

Tekeli és munkacsoportja azt találta, hogy OVCR esetén nagyobb számban fordult elő PC-csökkenés, de nem találtak eltérést PS-, AT-csökkenés tekintetében.<sup>113</sup> Más szerzők arról számoltak be, hogy az APC-R- (Leiden-) mutáció előfordulási gyakorisága magasabb a szemfenéki thrombosisokban.<sup>35, 70, 121</sup> Léteznek ennek az ellenkezőjét bizonyító tanulmányok, amelyekben a szerzők nem találtak szoros kapcsolatot az APC-R (Leiden-mutáció) és a vena centralis retinae thrombosisa között.<sup>35, 37, 64, 77, 93</sup>

Cobo-Soriano és munkacsoportja a szemfenéki vascularis történésen átesett betegekben vizsgálta az APA jelenlétét. Azt találták, hogy az APA inkább 55 év alattiakon volt gyakrabban kimutatható a kontrollcsoport tagjaihoz képest. A fiatalabb korosztályban gyakoribbnak találták az autoimmun betegségek előfordulását is.<sup>18</sup> Angellini arról számolt be, hogy az APA jelenlétében már gyermekkorban átmeneti cerebrális ischaemiás történések zajlottak le.<sup>3</sup> Az 50 év alattiakon gyakrabban alakultak ki agyi történések az antitest jelenléte esetén.<sup>66, 76</sup>

A tanulmányok és a vizsgálati eredmények magas száma, sokszínűsége bizonyítja, hogy a thrombophiliás tényezőknek szerepe lehet a szemfenéki vascularis történések kialakulásában, de a patológiai szerepük igazolásához még nagyobb betegszámú, esetkontrollált vizsgálatra lenne szükség.

Eredményeink alapján fontos a súlyos kísérőbetegségek, így a hypertensio, a diabetes mellitus és a hyperlipidaemiák kezelése. Követelmény a cukorbetegség szénhid-

rátháztartásának egyensúlyban tartása a szemfenéki vascularis történések megelőzése érdekében. A dohányzás elhagyása csökkenti a hajlamosító tényezők számát.

Rendelkezésünkre állnak thrombophilia esetén oki terápiás lehetőségek is. Igazolt hyperhomocysteinaemia esetén, ha javasoljuk a dohányzás abbahagyását, továbbá B<sub>6</sub>-vitamin, B<sub>12</sub>-vitamint és folsavat adunk, az emelkedett érték a normális szintre csökkenthető. Ha a homocystein szintje dohányzás nélkül is magas, vagy annak elhagyásakor sem normalizálódik az értéke, indokolt a genetikai vizsgálat (methyl tetrahydrofolat reductase és cystathion  $\beta$  – synthetase).

Akut szemfenéki vascularis történések (OACR, OVCR) kapcsán felmerül a fibrinolyticus therapia szükségessége. Amennyiben az akut történet hat órán belüli, nem ismert abszolút és relatív kontraindikációja a thrombolysisnek, úgy a vérrög oldása és a keringés helyreállítása indokolt lehet ebben a körképben. A thrombolysis intenzív osztályon és intenzív szakorvos felügyelete mellett ajánlott. Irodalmi adatok alapján előnyben részesítik a localis fibrinolysist, melyet az arteria ophthalmicán keresztül beadott, 15 mg tPA-val végeztek. Az esetek kevesebb mint felében szövődmények alakultak ki (inravitrealis vérzés), míg más betegek kapcsán lényeges visusjavulást észleltek.<sup>9, 33, 69, 88, 99</sup> A szövődmények gyakorisága miatt a beavatkozás tekintetében sem a nemzetközi, sem a hazai szemészek között nincs egyetértés ebben a kérdésben.

Olyan betegek esetén, akik többszörös rizikótényezőkkel rendelkeznek, és a veleszületett, tehát „életfogytig elkísérő” thrombophiliás tényezők jelenlétét igazoltuk (APC-rezisztencia, II-es faktor gén polymorphismus) az antithromboticus therapia indokolt lehet. Az antithromboticus vagy a thrombocyt-aggregációt gátló kezelést javasoljuk másodlagos megelőzésként is (a másik szem betegsége következtében kialakuló látásromlás elkerülésére). A megfelelő kezeléssel megelőzhetjük az életet közvetlenül fenyegető agyi történések vagy cardiovascularis betegségek kialakulását. A therapia megválasztásában, elbírálásában belgyógyász-hemosztazeológus kollégák szava döntő, de az indikáció felvetésében, éppen eredményeink alapján, a szemésznek is aktív szerepet kell vállalnia. A thrombocyt-aggregációt gátló kezelést, amennyiben

a beteg anamnézisében gyomorfekély vagy egyéb ellenjavallat nem szerepel, napi 100 mg acetylsalicyl-savval végezzük. Fontos az aspirin terapia hatásosságának ellenőrzése thrombocytaaggregációs teszt (PFA 100) segítségével. A salicylatok tartós alkalmazásakor gyógyszer-rezisztencia is kialakulhat, amikor a kezelés hatástalan. Ilyen esetben, vagy ha a salicylat ellenjavallt, illetve a beteg nem bírja szedni, a thrombocyta adenosine-diphosphat receptort gátló kezelést alkalmazzuk (ticlodipine, clopidogrel).

Az orális fogamzásgátló tabletták szedése nem javasolt olyan fiatal nőknek, akiken szemfenéki thrombosis alakult ki és ismert a thrombophiliájuk is.

Az 50 éves kor alattiak szemfenéki vascularis történése esetén, a kétoldali folyamatokban, továbbá thrombosis történések családi halmozódásakor a thrombophiliás szűrővizsgálatok elvégzését ajánljuk. Érdemes lehet a szemfenéki vascularis történésen átesett és igazolt thrombosis hajlam esetén a családtagok szűrővizsgálatának elvégzése is. Az ilyen vizsgálatok eredményeitől a jövőben várható a szekunder preventio és a későbbiekben (nagyobb számú betegen elvégzett vizsgálatok után) akár a primer megelőzés is. Munkánk ezekben a fontos kérdésekben talán újabb adalék lehet, de a jövőben szükséges lenne még több betegen elvégzett vizsgálat eredményeinek feldolgozása, illetve prospektív, multicentrikus tanulmányok létrehozása.



## 10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezetőimnek, dr. Berta András egyetemi tanár, valamint dr. Pfliegler György habilitált egyetemi docens úrnak, akik munkámat folyamatosan figyelemmel kísérték és támogatták. Szeretném hálámat kifejezni dr. Facskó Andrea és dr. Balázs Erzsébet egyetemi docenseknek hasznos észrevételeikért, mellyekkel értekezésem elkészítését elősegítették. Köszönettel tartozom dr. Takács Lili egyetemi tanársegéd és dr. Steibert Zita doktornőnek, akik munkámban messzemenően segítettek. Hálás vagyok dr. Bereczky Zsuzsanna tanársegédnőnek a véralvadási, Fazakas Ferenc tanársegéd úrnak a molekuláris genetikai vizsgálatok elvégzéséért. Köszönet illeti Nagy Zoltán urat, a dokumentációban nyújtott segítségért.

## 11. IRODALOMJEGYZÉK

1. Abu El-Asar AM, Al Rashed SA, Gader AGMA, Anterior ischaemic optic neuropathy associated with central retinal vein occlusion. *Eye* 2000; 14:560–562.
2. Acheson JF, Sanders MD, Coagulation abnormalities in ischemic optic neuropathy. 1994; *Eye* 8:89–92.
3. Angellini L, Ravelli A, Caporal R et al., High prevalence of antiphospholipid antibodies in children with idiopathic cerebral ischemia. *Pediatrics* 1994; 94:500–503.
4. Aparicio C, Dahlbäck B, Molecular mechanism of activated protein C resistance. Properties of factor V isolated from an individual with homozygosity for the Arg 506 to Gln mutation in the factor V gene. *Biochem J* 1996; 15:467–472.
5. Appen RE, Wray SH, Cogan DG, Central retinal artery occlusion. *Am J Ophthalmol* 1975; 79:374–381.
6. Balogh I, Póka R, Losonczy G et al., High frequency of factor V Leiden mutation and prothrombin 20210A variant in romanies of Eastern Hungary. *Thromb Haemost* 1999; 82:1555–1556.
7. Backhouse O, Parapia L, Mahomed I et al., Familial thrombophilia and retinal vein occlusion. *Eye* 2000; 14:13–17.
8. Balázs E, Fülesdi B, Rózsa L, Transcraniális Doppler és duplex ultrahangos vizsgálatok normális tenziójú glaucómás betegeken. *Szemészet* 1994; 31:233.
9. Beatty S, Au Eong KG, Local intra-arterial fibrinolysis for acute occlusion of the central retinal artery: a meta-analysis of the published data. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:914–916.
10. Beck RW, Servais GE, Hayreh SS, Anterior ischemic optic neuropathy IX. Cup to disc ratio and its role in pathogenesis. *Ophthalmol* 1987; 94:1503–1508.
11. Beri M, Klugman MR, Kohler J et al., Anterior ischemic optic neuropathy VII. Incidence of bilaterality and various influencing factors. *Ophthalmol* 1987; 94:1020–1028.

12. Bertina RN, Koeleman BPC, Reitsma PH, Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369:64–67.
13. Bertram B, Remky A, Arend O et al., Protein C, protein S and antithrombin III in acute ocular occlusive diseases. *Ger J Ophthalmol* 1995; 4:332–335.
14. Biousse V, The coagulation system. *J Neuro-Ophthalmol* 2003; 23:50–62.
15. Boyd C, Owens T, Brunce K et al., Plasma homocysteine, methylene tetrahydrofolate reductase C677T and factor II G20210A polymorphisms, factor VIII and VWF in central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2001; 85:1313–1315.
16. Cahill M, Karabatzaki M, Meleady R et al., Raised plasma homocysteine as a risk factor for retinal vascular occlusive disease. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:154–157.
17. Clauss A, Gerinnungsphysiologische schnell Methode zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta Hematol* 1957; 17–237.
18. Cobo-Soriano R, Sánchez-Ramón S, Aparicio MJ et al., Antiphospholipid antibodies and retinal thrombosis in patients without risk factors: A prospective case-control study. *Am J Ophthalmol* 1999; 128:725-732.
19. Dahlbäck B, Resistance to activated protein C caused by the factor V R<sup>506</sup>Q mutation is a common risk factor for venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 78:483–488.
20. Dahlbäck B, Activated protein C resistance and thrombosis: molecular mechanisms of hypercoagulable state due to FVR506Q mutation. *Semin in Thrombosis and Hemost* 1999; 25:273–278.
21. Defne K, Gürgey A, Güven D et al., Factor V Leiden and prothrombin 20210A mutations in patients with central and branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77:622–624.
22. Demirci FYK, Güney GB, Akarcay K et al., Prevalence of factor Leiden in patients with retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77:631–633.
23. De Potter P, Zografos L, Survival prognosis of patients with retinal artery occlu-

- sion and associated carotid artery disease. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993; 231:212–216.
24. Dodson PM, Galton DJ, Hamilton AM et al., Retinal vein occlusion and prevalence of lipoprotein abnormalities. *Br J Ophthalmol* 1982; 66:161–164.
  25. Dori D, Beiran I, Gelfand Y et al., Multiple retinal arteriolar occlusions associated with coexisting primary antiphospholipid syndrome and factor V Leiden mutation. *Am J Ophthalmol* 2000; 129:106–108.
  26. Egeberg O, Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Tromb Diath Haemorrh* 1965; 13:516–530.
  27. Faude S, Faude F, Siegemund A et al., APC- Resistenz bei Patienten mit Zentralvenenverschluss. *Ophthalmologe* 1999; 96:596–599.
  28. Fegan CD, Central retinal vein occlusion and thrombophilia. *Eye* 2000; 16:98–106.
  29. Foroozan R, Savino PJ, Sergott RC, Embolic central retinal artery occlusion detected by orbital color Doppler imaging. *Ophthalmology* 2002; 109:744–747.
  30. Geigler K, Hafner G, Dick B et al., Retinal vascular occlusion and deficiencies in the protein C pathway. *Am J Ophthalmol* 1999; 128:69–74.
  31. Ghanchi FD, Williamson TH, Lim CS et al., Color Doppler imaging in giant cell (temporal) arteritis: serial examination and comparison with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye* 1996; 10:459–464.
  32. Glacet-Bernard A, Bayani N, Chretien P et al., Antiphospholipid antibodies in retinal vascular occlusions. *Arch ophthalmol* 1994; 112:790–795.
  33. Gisberg R, Lerche RC, Knospe V et al., Treatment of retinal arterial occlusion with local fibrinolysis using recombinant tissue plasminogen activator. *Ophthalmol* 1999; 106:768–773.
  34. Gleuck CJ, Bell H, Vadlamani L et al., Heritable thrombophilia and hypofibrinolysis. Possible causes of retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:43–49.

35. Gottlieb JL, Blice JP, Mestichelli B et al., Activated protein C resistance and factor FV Leiden and central retinal vein occlusion in young adults. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:577–580.
36. Graham E, The investigation of patients with central retinal vascular occlusion. *Eye* 1990; 4:464–468.
37. Graham SL, Goldberg I, Murray B et al., Activated protein C resistance: low incidence in glaucomatous optic disc hemorrhage and central retinal vein occlusion. *Aust N Z J Ophthalmol* 1996; 24:199–205.
38. Greiner K, Hafner G, Prellwitz W et al., Hereditäre Strömungen des Protein C-Systems bei Zentralarterien- und Arteriolenastverschlüssen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1999; 215:33–36.
39. Griffin JH, Evatt B, Zimmermann TS et al., Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68:1370–1373.
40. Güven D, Sayinalp N, Kalayci D et al., Risk factors in central retinal vein occlusion and activated protein C resistance. *Eur J of Ophthalmol* 1999; 9:43–48.
41. Haase CG, Büchner T, Microemboli are not a prerequisite in retinal artery occlusive diseases. *Eye* 1998; 12:659–662.
42. Harris JC, Kagemann C, Krieglstein, Atlas of ocular blood flow, vascular anatomy, pathophysiology and metabolism. 2003 MSD, Butterworth-Heinemann 2–3.
43. Hatvani I, Székely K, Kovács I, Papilla elváltozások gyermekkori akut lymphoid leukaemiában. *Szemészet* 1978; 115:164–168.
44. Hayreh SS, Blood supply and vascular disorders of the optic nerve. *An Inst Barraquer* 1963; 4:7–109.
45. Hayreh SS, Blood supply of the optic nerve head and its role in optic atrophy, glaucoma and oedema of the optic disk. 1969; 53:721–748.
46. Hayreh SS, Pathogenesis of visual field defects. Role of the ciliary circulation. *Br J Ophthalmol* 1970; 54:289–311.

47. Hayreh SS, Anterior ischemic optic neuropathy I. Terminology and pathogenesis. *Br J Ophthalmol* 1974; 58:955–963.
48. Hayreh SS, Structure and blood supply of the optic nerve. In Heilmann K, Richardson KT (EDS): *Glaucoma. Conceptions of a disease. Pathogenesis, diagnosis and therapy.* Stuttgart: Thieme, pp 78–96.
49. Hayreh SS, Zahoruk RM, Anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmologica* 1981; 182:13–28.
50. Hayreh SS, Inter-individual variation in blood supply of the optic nerve head. Its importance in various ischemic disorders of the optic nerve head and glaucoma, low tension glaucoma and allied disorders. *Doc Ophthalmol* 1985; 59:217–246.
51. Hayreh SS, Anterior ischaemic optic neuropathy. Differentiation of arteritic from non-arteritic type and its management. *Eye* 1990; 4:25–41.
52. Hayreh SS, Joos KM, Podhajsky PA et al., Systemic diseases associated with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1994; 118:766–780.
53. Hayreh SS, The optic nerve head circulation in health and disease. *Exp Eye Res* 1995; 61:259–272.
54. Hayreh SS, Patricia A, Podhajsky PA et al., Nonarteritic Anterior ischemic optic neuropathy: time of onset of visual loss. *Am J Ophthalmol* 1997a; 124:641–647.
55. Hayreh SS, Anterior ischemic optic neuropathy. *Clin Neurisci* 1997b; 4:251–263.
56. Hayreh SS, Patricia A, Podhajsky et al., Occult giant cell arteritis: ocular manifestations. *Am J Ophthalmol* 1998a; 125:521–526.
57. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B, Ocular manifestations of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol* 1998b; 125:509–519.
58. Hayreh SS, Ischaemic optic neuropathy. *Indian J Ophthalmol* 2000; 48:171–194.
59. Hayreh SS, Zimmermann B, Mark J et al., Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2001; 131:61–76.
60. Hayreh SS, Zimmermann MB, Podhajsky P, Hematological abnormalities associ-

- ated with various types of retinal vein occlusion. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240:180–196.
61. Hayreh SS, Management of central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2003; 217:167–188.
  62. Hayreh SS, Zimmermann B, Beri M et al., Intraocular pressure abnormalities associated with central and hemi central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2004; 111:133–141.
  63. Harnett E, Laposata M, Van Cott E. Antiphospholipid antibody syndrome in a six-year-old female patient. *Am J Ophthalmol* 2003; 135:542–544.
  64. Hodgkins PR, Perry DJ, Sawcer SJ et al., Factor V and antithrombin gene mutations in patients with idiopathic central retinal vein occlusion. *Eye* 1995; 9:760–762.
  65. Johnson TM, El-defrawy et al., Prevalence of factor V Leiden and activated protein C resistance in central retinal vein occlusion. *Retina* 2001; 21:161–166.
  66. Kleiner RC, Najarian LV, Schatten S et al., Vaso-occlusive retinopathy associated with antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant retinopathy). *Ophthalmology* 1989; 96:896–904.
  67. Koster T, Blann AD, Briät E et al., Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345:152–155.
  68. Kraaijenhagen RA, Anker PS, Koopmann MMW et al., High plasma concentration of factor FVIII:C is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000; 83:5–9.
  69. Lars OH, Steinkamp G, Scharrer I et al., Fibrinolytic therapy with low-dose recombinant tissue plasminogen activator in retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 1998; 212:394–398.
  70. Larsson J, Olafsdrottir E, Bauer B, Activated protein C in young adults with central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1996; 80:200–202.

71. Larsson J, Sellman A, Bauer B et al., Activated protein C resistance in patients with central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1997; 81:832–834.
72. Larsson J, Hillarp A, Olafsdottir E et al., Activated protein C resistance and anti-coagulant proteins in young adults with central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77:634–637.
73. Larsson J, Hultberg B, Hillarp A, Hyperhomocysteinaemia and the MTHF C677T mutation in central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78:340–343.
74. Leiba H, Rachmiel R, Harris A et al., Optic nerve head blood flow measurements in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye* 2000; 14:828–833.
75. Lerche RC, Wilhelm C, Eifrig B et al., Thrombophiliefaktoren also Auslöser retinaler Gefäßverschlüsse. *Retina* 2001; 98:529–534.
76. Levine SR, Crofts JW, Lesser GR et al., Visual symptoms associated with the presence of a lupus anticoagulant. *Ophthalmology* 1998; 95:686–692.
77. Linna T, Ylikorkala A, Kontula K et al., Prevalence of factor V Leiden in young adults with retinal vein occlusion. *Thromb Haemost* 1997; 77:214–215.
78. Marcucci R, Bertini L, Giusti B et al., Thrombophilic risk factors in patients with central retinal vein occlusion. *Thromb Haemost* 2001; 86:772–776.
79. Mark T, El-Defrawy et al., Prevalence of factor V Leiden and activated protein C resistance in central retinal vein occlusion. *Retina* 2001; 20:161–166.
80. Martin SC, Rauz S, Marr JE et al., Plasma total homocysteine and retinal vascular disease. *Eye* 2000; 14:590–593.
81. Müller HM, Diekstall FF, Schmidt E et al., Lipoprotein (a): a risk factor for retinal vascular occlusion. *German J Ophthalmol* 1992; 1:338.341.
82. Mojom DS, Hedges TR, Ehrenberg B et al., Association between sleep apnea syndrome and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:601–605.



83. Nagy V, Facskó A, Balázs E et al., Az aktivált protein C resistencia és az anterior ischaemiás opticus neuropathia közötti kapcsolat. *Szemészet* 2002; 139:51–54.
84. Nagy V, Facsko A, Takacs L et al., Activated protein C resistance in anterior ischemic optic neuropathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82:140–143.
85. Németh J, Facskó A, Féloldali látóidegfő infiltráció krónikus limfoid leukémiában. *Szemészet* 1987; 124:247–253.
86. Németh J, Harkányi Z et al., Normális áramlási értékek meghatározása egészséges személyek orbita ereiben color Doppler ultrahang módszerrel. *Szemészet* 1996; 133:221–224.
87. Németh J, Harkányi Z, Süveges I, Color velocity imaging- új ultrahang eljárás az orbitaerek keringésének vizsgálatára. *Szemészet* 1997; 134:85–87.
88. Paques M, Vallée NJ, Herbreteau D et al., Superselective ophthalmic artery fibrinolytic therapy for the treatment of central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:1387–1391.
89. Pazit P, Almong Y, Man O et al., Hyperhomocysteinaemia in a patient with nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy, central retinal artery occlusion and central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2000; 107:1588–1592.
90. Pfliegler G, Vénás thromboembolia pp. 16–21, B+V, Budapest, 2001
91. Prince HM, Thurlow PJ, Buchanan RC et al., Acquired protein C deficiency in a patient with systemic lupus erythematosus causing central retinal vein thrombosis. *J Clin Path* 1995; 48:387–389.
92. Prisco D, Marcucci R, Bertini L et al., Cardiovascular and thrombophilic risk factors for central retinal vein occlusion. *Eur J of Int Med* 2002; 13:163–169.
93. Raguenes O, Mercier B, Escoffre M, et al., 1691 Gln a mutation of the factor V gene: no association with thrombosis of the central retinal vein. *Presse Med* 1996; 25:460.
94. Rath EZ, Frank RN, Shin DH et al., Risk factors for retinal vein thrombosis: a case control study. *Ophthalmology* 1992; 99:509–514.

95. Recupero SM, Mollo R, Abdolrahimzadeh S et al., Branch retinal artery occlusion in a young woman with Meniere' disease. *Ophthalmologica* 1998; 212:77–79.
96. Repka MX, Savino PJ, Schatz NJ et al., Clinical profile and long-term implications of anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1983; 96:478–483.
97. Salomon O, Moisseiev J, Rosenberg N et al., Analysis of genetic polymorphisms related to thrombosis and the other risk factors in patients with retinal vein occlusion. *Blood Coag Fibrinol* 1998; 9:617–622.
98. Salomon O, Huna-Baron R, Kurtz S et al., Analysis of prothrombotic and vascular risk factors in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmol* 1999; 106:739–742.
99. Schmidt D, Schumacher M, Wakhloo AK, Microcatheter urokinase infusion in central retinal artery occlusion. *Am J Ophthalmol* 1992; 113:429–434.
100. Scott JA, Arnold JJ, Currie JM et al., No excess of factor V: Q506 genotype but high prevalence of anticardiolipin antibodies without anti endothelial cell antibodies in retinal vein occlusion in young patients. *Ophthalmologica* 2001; 215:217–221.
101. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG et al., Association between plasma homocysteine concentrations and extra cranial carotid artery stenosis. *N Eng J Med* 1995; 332:286–291.
102. Shen L, He X, Dahlbäck B, Synergistic cofactor function of factor V and protein C to activated protein C in the inactivation of the factor VIIIa factor IXa complex. *Thromb Haemost* 1997; 78:1030–1036.
103. Spaide RF, Lee JK, Klancnik BAJM et al., Optical coherence tomography of branch retinal vein occlusion. *Retina* 2003; 23:343–347.
104. Sperduto RD, Hiller R, Chew E et al., Risk factors for hemi retinal vein occlusion: comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1998; 105:765–771.
105. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC et al., A prospective study of plasma

- homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. JAMA 1992; 268:877–881.
106. Szilvássy I, Gács Gy, Ischaemiás oculopathia occlusiv carotis betegségeknél. Szemészet 1985; 122:227.
107. Talks SJ, Chong HV, Gibson JM et al., Fibrinogen, cholesterol and smoking as risk factors for non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. Eye 1995; 9:85–88.
108. Talks SJ, Good P, Clough CG et al., The acute and long-term ocular effects of accelerated hypertension: a clinical and electrophysiological study. Eye 1996; 10:321–327.
109. The Beaver dam eye study, Retinal emboli and stroke. Arch Ophthalmol 1999; 117:1063–1068.
110. The eye disease case-control study risk factors for branch retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 1993; 116:286–296.
111. The eye disease case-control study. Risk factors for central retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol 1996; 114:545–554.
112. The central vein occlusion study, Baseline and early natural history report. Arch Ophthalmol 1993; 111:1087–1095.
113. Tekeli O, Gursel E, Buyurgan Protein C, protein S and antithrombin III deficiencies in retinal vein occlusion. Acta Ophthalmol Scan 1999; 77:628–630.
114. Vine A, Samama MM, Screening for resistance to activated protein C and the mutant gene for factor V: Q506 in patients with central retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 1997; 124:673–676.
115. Vine AK, Hyperhomocysteinaemia: A risk factor for central retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 2000a; 129:640–644.
116. Vine AK, Hyperhomocysteinaemia: A new risk factor for central retinal vein occlusion. Tr Am Ophthalmol Soc 2000b; 98:493–502.
117. Weger M, Stanger O, Deutschmann H et al., Hyperhomocyst(e)inaemia and

- MTHFR C677T genotypes in patients with central retinal vein occlusion. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2002; 240:286–290.
118. Weger M, Renner W, Pinter O et al., Role of factor V Leiden and prothrombin 20210A in patients with retinal artery occlusion. Eye 2003; 17:731–734.
119. Weinberg R, Primary anti-phospholipids antibody syndrome (APS): current concepts. Surv of Ophthalmol 2002; 47:215–238.
120. Wenzler EM, Adrianus JJM, Rademarkers et al., Hyperhomocysteinaemia in retinal artery and retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 1993; 115:162–167.
121. Williamson TH, Rumley A, Lowe GDO Blood viscosity, coagulation and activated protein C resistance in central retinal vein occlusion: a population controlled study. Br J Ophthalmol 1996; 80:203–208.
122. Zivelin A, Rosenberg N, Faier S et al., A single genetic origin for the common prothrombotic G20210A polymorphism in the prothrombin gene. Blood 1998; 92:1119–1124.
123. Zöller B, Hillap A, Berntorp E et al., Activated protein C resistance due to a common factor V gene mutation is a major risk factor for venous thrombosis. Annu Rev Med 1997; 48:45–58.

## **12. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK**

### **12.1. Az értekezés témájához kapcsolódó publikációk**

1. Nagy V., Facsko A., Takács L., Balázs E., Berta A., Balogh I., Édes I., Czuriga I., Pfliegler G., Activated Protein C Resistance in Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82(2):140–143.  
(Impact factor: 1.13)
2. Nagy V., Facskó A., Balázs E., Pfliegler G., Kerényi A., Berta A., Az aktivált proteín-C-rezisztencia és az anterior ischaemiás opticus neuropathia közötti kapcsolat. *Szemészet* 2002; 139:51–54.
3. Nagy V., Steiber Z., Takács L. et al., Risk factors for nonartritic ischemic optic neuropathy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* (közlésre elfogadva)  
(Impact factor: 1.27)

### **12.2. Az értekezéshez szorosan nem kapcsolódó, egyéb publikációk**

1. Nagy V., Kettesy B., Tóth K., Vámosi P., Damjanovich J., Berta A., Die Klinik des Morning-Glory Syndroms. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2002; 219:801–805 (Impact factor: 0.49)
2. Nagy V., Módos L., Kertész K., Vámosi P., Balázs E., Berta A., Anterior polar cataract as a cause of monocular diplopia. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30:1596–1597 (Impact factor: 2.16)

### 12.3. Megjelent absztraktok

1. Nagy V., Kertész K., Berta A., Módos L.: Anterior polar cataract (case report) 14<sup>th</sup> Congress of the European Society of Ophthalmology, 2003. június 7–12. Madrid Spain
2. Nagy V., Kertész K., Pfliegler G., Balázs E., Berta A.: Kombinált kezelés hatásossága thrombosis venae centralis retinae esetén. A Magyar Szemorvostársaság Kongresszusa, Szemészet 2002; 139: Suppl. 91–92.
3. Németh G., Nagy V., Sipos I., Berta A.: Usher-szindróma ritka esete. Magyar Szemorvostársaság Kongresszusa, Szemészet 2003;140: Suppl. 56.

### 12.4. Előadások

1. Nagy V., Facskó A., Balázs E., Pfliegler G., Berta A.: Új laboratóriumi vizsgálati lehetőségek anterior ischaemias opticus neuropathia etiopathogenesisének magyarázatára. Magyar Szemorvostársaság Kongresszusa, Pécs, 2001. október 25–27.
2. Nagy V.: Kombinált kezelés hatásossága thrombosis venae centralis retinae esetén. Magyar Szemorvostársaság Kongresszusa, Miskolc, 2002. augusztus 29–31.
3. Nagy V.: A látóideg fejlődési rendellenességei gyermekkorban. DE OEC Szemklinika, továbbképző tanfolyam, 2003 február.
4. Nagy V.: Szemfenéki thrombosisok haemostaseologiai háttere. Ph.D. és TDK Tudományos Diáktalálkozója, 2003. február 24.
5. Nagy V., Balázs E., Facskó A., Berta A., Boda Z., Bereczky Zs., Pfliegler G.: Vascularis vakság. A thrombophilia ritka megjelenési formája. Ritka Kórképek Szimpózium, DAB-székház, 2003. május 29.
6. Balázs E., Fazakas F., Nagy V., Farkas M., Berta A., Pfliegler G., Tóth M.: Von Hippel-Lindau kór. Ritka Kórképek Szimpózium, DAB-székház, 2003. május 29.

7. Németh G., Nagy V., Sipos I., Berta A.: Usher-szindróma ritka esete. Magyar Szemorvostársaság Kongresszusa, 2003. augusztus 28–30.
8. Nagy V.: Szemészeti vascularis kórképek korszerű terapiája. Látászavarok-ke-ringészavarok Konferencia, Gyöngyös, 2003. október 18.
9. Nagy V.: A glaucoma terapiája: béta-blokkolók, kolinerg szerek, szimpatomimetikumok. DE OEC Szemklinika, továbbképző tanfolyam. A glaucoma diagnosztikája és terapiája, 2003. november 3–4.
10. Nagy V., Steiber Z., Pfliegler G., Berta A.: A szemfenéki vascularis történések haemostaseologiai háttere. Fiatal Kutatók Fóruma, Magyar Szemorvostársaság és a Magyar Szemorvostársaság Retina Szekciója, 2003. november 28.
11. Nagy V.: A szemfenéki vascularis történések haemostaseologiai háttere. Thrombophiliák. DAB-székház, Debrecen, 2004. március 29.