



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ & ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ
ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΕΠΙΚΤΗΤΟΙ ΚΑΙ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ
ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ
ΠΡΟΣΘΙΑΣ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΤΑΞΙΑΡΧΗΣ Λ. ΦΕΛΕΚΗΣ

ΙΑΤΡΟΣ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2010

« Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα. Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος) ».

Στην Οικογένειά μου

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια αποτελεί μία από τις κυριότερες αιτίες απώλειας της όρασης και χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη αντικρουόμενων απόψεων ως προς την παθογένεια, τα κλινικά χαρακτηριστικά και κυρίως τη θεραπευτική της αντιμετώπιση.

Η συγγραφή μιας διατριβής για τη συγκεκριμένη πάθηση είναι μια μοναδική πρόκληση και εμπειρία για κάθε ιατρό και γενικά για κάθε ερευνητή, καθώς μαθαίνουμε όλο και περισσότερα για την πολύπλοκη αιτιοπαθογένειά της, τη θεραπευτική της αντιμετώπιση και τις ιδιαιτερότητές της.

Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι η διερεύνηση ύπαρξης πιθανής συσχέτισης μεταξύ μη- Αρτηριτιδικής- Πρόσθιας Ισχαιμικής Οπτικής Νευροπάθειας και ενός ευρέος φάσματος θρομβοφιλικών παραγόντων χρησιμοποιώντας ως βάση τα ερευνητικά δεδομένα από έναν καλά οριοθετημένο πληθυσμό ασθενών που προέρχονται από τη Βορειο-Δυτική Ελλάδα.

Η μελέτη αυτή θα ήταν αδύνατη χωρίς τη βοήθεια και τη συνεργασία με άλλα πρόσωπα.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή Οφθαλμολογίας κ. Ιωάννη Ασπρούδη για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε με την ανάθεση του θέματος και τη βοήθεια που μου παρείχε σε όλες τις φάσεις της επεξεργασίας αυτής της μελέτης.

Τον Αναπληρωτή Καθηγητή της Οφθαλμολογίας κ. Γεώργιο Κίτσο για τις υποδείξεις του και την πρόθυμη βοήθεια σε όλες τις δυσκολίες που προέκυψαν κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Τον Καθηγητή Παθολογίας/Αιματολογίας κ. Κωνσταντίνο Μπουραντά για τις χρήσιμες συμβουλές και οδηγίες του.

Τον Διευθυντή του Αιματολογικού Εργαστηρίου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων κ. Νικόλαο Κολαΐτη και τον κ. Γεώργιο Βαρθολομάτο για την πολύτιμη συμμετοχή τους στην εργαστηριακή ανάλυση του υλικού της μελέτης.

Θα ήθελα ειλικρινά να ευχαριστήσω τους Αναπληρωτές Καθηγητές της Οφθαλμολογίας κ. Μιλτιάδη Ασπιώτη, κ. Καλογερόπουλο Χρήστο και

κα. Στεφανιώτου Μαρία, οι οποίοι μαζί με όλα τα μέλη που αποτελούν την ομάδα της Οφθαλμολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, με βοήθησαν όλα τα χρόνια της παραμονής μου στην Οφθαλμολογική Κλινική και με δίδαξαν την Οφθαλμολογία.

Τέλος, ευχαριστώ θερμά όλους τους ασθενείς με πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια που συμμετείχαν στη μελέτη αυτή.

Όλους τους ευχαριστώ

Ταξίαρχης Λ. Φελέκης

Ιωάννινα, 2010

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΛΙΣΤΑ ΕΙΚΟΝΩΝ	6
ΛΙΣΤΑ ΠΙΝΑΚΩΝ	7
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
2. ΠΡΟΣΘΙΑ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΟΠΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ (Π.Ι.Ο.Ν)	12
2.1. ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ-ΟΡΟΛΟΓΙΑ.....	12
2.2. ΑΙΜΑΤΩΣΗ ΤΟΥ ΟΠΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΟΥ	12
2.2.1. Πρόσθιο τμήμα του οπτικού νεύρου.....	13
2.2.1.1. <i>Αρτηριακή άρδευση</i>	<i>13</i>
2.2.1.2. <i>Φλεβική παροχέτευση</i>	<i>14</i>
2.2.2. Αρτηριακή άρδευση οπίσθιου τμήματος του οπτικού νεύρου.....	14
2.3. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΙΜΑΤΙΚΗ ΡΟΗ ΣΤΗΝ ΚΕΦΑΛΗ ΤΟΥ ΟΠΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΟΥ	15
2.3.1 Υπολογισμός αιματικής ροής.....	15
2.3.1.1. <i>Αντίσταση στην αιματική ροή</i>	<i>16</i>
2.4. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	16
2.5. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ-ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	17
2.6. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΟΙΔΗΜΑΤΟΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΘΗΛΗΣ (Ο.Ο.Θ).....	20
2.7. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ Ο.Ο.Θ ΣΤΗΝ ΠΑΘΗΣΗ	20
2.8. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΟΥ Ο.Ο.Θ.....	21
2.9. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	22

2.10. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ	23
2.11. ΟΠΤΙΚΑ ΠΕΔΙΑ	23
2.12. ΦΛΟΥΟΡΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΚΟΣ ΈΛΕΓΧΟΣ	25
2.13. ΠΑΡΑΝΟΗΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΝΟΣΟ	28
2.14. ΘΕΡΑΠΕΙΑ	29
3. ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ	31
4. ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ	33
4.1. ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΕΣ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ	34
4.2. ΕΠΙΚΤΗΤΑ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ	34
4.3. ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ	35
4.3.1. ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ	35
4.3.1.1. ΠΡΩΤΕΪΝΗ C	35
ΣΥΝΘΕΣΗ-ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ	35
4.3.1.2 ΠΡΩΤΕΪΝΗ S	37
4.3.1.3. ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΙΝΗ	39
ΣΥΝΘΕΣΗ-ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ	39
4.3.1.4. ΙΝΩΔΟΓΟΝΟ	41
ΣΥΝΘΕΣΗ-ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ	41
4.4. ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ	43
4.4.1. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ	43
4.4.2. ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΑΙΜΟΣΤΑΤΙΚΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ	44
4.4.3. ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ	45
4.5. ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ	47
4.5.1. FACTOR V LEIDEN (G1691A)	47
4.5.1.1. ΟΡΙΣΜΟΣ	47
4.5.1.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	47

4.5.2. FACTOR V H1299R	48
4.5.3. ΥΠΕΡΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΑΙΜΙΑ & ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΤΟΥ ENZΥΜΟΥ MTHFR.....	48
4.5.3.1. <i>MTHFR C677T</i>	49
4.5.3.2. <i>MTHFR A1298C</i>	49
4.5.4. ΠΡΟΘΡΟΜΒΙΝΗ G20210A	50
4.5.4.1. ΟΡΙΣΜΟΣ.....	50
4.5.4.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	51
4.5.5. GPIIIaL33P	51
4.5.6. ACE I/D	52
5. ΣΚΟΠΟΣ.....	56
6. ΥΛΙΚΟ & ΜΕΘΟΔΟΣ	56
6.1. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	56
6.2. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	58
6.3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	59
7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	60
7.1. ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ	64
7.2. ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ	69
8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ	73
9. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	77
ABSTRACT	79
10. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	81

ΛΙΣΤΑ ΕΙΚΟΝΩΝ

EIKONA 1. Άρδευση του οπτικού δίσκου.....	14
EIKONA 2. Αιμάτωση της οπτικής θηλής.....	15
EIKONA 3. Εικόνα βυθού 73χρονου άρρενος ασθενούς με οίδημα οπτικής θηλής του δεξιού οφθαλμού και φυσιολογική απεικόνιση του έτερου.....	17
EIKONA 4. Εικόνα βυθού 62χρονου άρρενος ασθενούς με οίδημα οπτικής θηλής του αριστερού οφθαλμού και συνοδές φλογοειδείς αιμορραγίες πέριξ της θηλής.....	18
EIKONA 5. Εικόνα βυθού θήλεος ασθενούς 61 ετών με ατροφία οπτικής θηλής του δεξιού οφθαλμού μετά από Π.Ι.Ο.Ν.....	18
EIKONA 6. Εικόνα βυθού άρρενος ασθενούς 83 ετών με ψευδο-σύνδρομο Foster-Kennedy.....	19
EIKONA 7. Εικόνα κινητικής περιμετρίας Goldmann θήλεος ασθενούς 57 ετών με Π.Ι.Ο.Ν δεξιού οφθαλμού.....	24
EIKONA 8. Εικόνα κινητικής περιμετρίας Goldmann άρρενος ασθενούς με Π.Ι.Ο.Ν δεξιού οφθαλμού.....	24
EIKONA 9. Εικόνα αυτόματης περιμετρίας Humphrey θήλεος ασθενούς με προσβολή του αριστερού οφθαλμού.....	25
EIKONA 10. Φλουοραγγειογραφία άρρενος ασθενούς 61 ετών με Π.Ι.Ο.Ν δεξιού οφθαλμού. Υπερφορισμός της οπτικής θηλής που αρχίζει από την αρτηριακή φάση.....	26
EIKONA 11. Φλουοραγγειογραφικά σημεία στην πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια.....	27
EIKONA 12. Φλουοραγγειογραφία άρρενος ασθενούς 48 ετών με Π.Ι.Ο.Ν δεξιού οφθαλμού.....	27
EIKONA 13. Καταρράκτης της πήξης του αίματος.....	32
EIKONA 14. Δομή της πρωτεΐνης C.....	37
EIKONA 15. Δομή της πρωτεΐνης S.....	39
EIKONA 16. Δομή του μορίου της αντιθρομβίνης.....	40

EIKONA 17. Δομή του μορίου του ινωδογόνου.....	42
EIKONA 18. Κύκλος του φυλλικού οξέος.....	50
EIKONA 19. Δομή του μορίου της γλυκοπρωτεΐνης GPIIIa.....	52
EIKONA 20. Κατανομή ασθενών με βάση το φύλο.....	62
EIKONA 21. Κατανομή ομάδας ελέγχου με βάση το φύλο.....	62
EIKONA 22. Κατανομή ασθενών με βάση τον προσβληθέντα οφθαλμό.....	63
EIKONA 23α. Ιστόγραμμα τιμών πρωτεΐνης S μεταξύ υγιών και ασθενών.....	65
EIKONA 23β. Boxplots τιμών πρωτεΐνης S μεταξύ υγιών και ασθενών.....	65
EIKONA 24α. Ιστόγραμμα τιμών πρωτεΐνης C μεταξύ υγιών και ασθενών.....	66
EIKONA 24β. Boxplots τιμών πρωτεΐνης C μεταξύ υγιών και ασθενών.....	66
EIKONA 25α. Ιστόγραμμα τιμών αντιθρομβίνης μεταξύ υγιών και ασθενών.....	67
EIKONA 25β. Boxplots τιμών αντιθρομβίνης μεταξύ υγιών και ασθενών.....	67
EIKONA 26α. Ιστόγραμμα τιμών ινωδογόνου μεταξύ υγιών και ασθενών.....	68
EIKONA 26β. Ιστόγραμμα τιμών ινωδογόνου μεταξύ υγιών και ασθενών.....	68

ΛΙΣΤΑ ΠΙΝΑΚΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Διαγνωστικά κριτήρια αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου.....	45
ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Στόχοι Αντιφωσφολιπιδικών Αντισωμάτων.....	46
ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Επίκτητα Αίτια Υπερομοκυστεϊναιμίας.....	49
ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Καταγραφή Ιστορικού.....	61
ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Συχνότητα αγγειακών παραγόντων αθηροσκλήρωσης.....	64
ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Σύγκριση των πρωτεϊνών του πλάσματος.....	69
ΠΙΝΑΚΑΣ 7. Σύγκριση των γενετικών πολυμορφισμών.....	70
ΠΙΝΑΚΑΣ 8. Σύγκριση των γενετικών πολυμορφισμών στους άρρενες.....	71
ΠΙΝΑΚΑΣ 9. Σύγκριση των γενετικών πολυμορφισμών στις γυναίκες.....	72

Συντομογραφίες που χρησιμοποιούνται στο κείμενο

Π.Ι.Ο.Ν = Πρόσθια Ισχαιμική Οπτική Νευροπάθεια

N-AION = Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy

Ο.Ο.Θ = Οίδημα Οπτικής Θηλής

Κ.Ο.Ν = Κεφαλή Οπτικού Νεύρου

FAG = Φλουοραγγειογραφία

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Υπάρχει μικρή βιβλιογραφία διεθνώς σχετικά με την ύπαρξη πιθανής συσχέτισης μεταξύ θρομβοφιλικών παραγόντων και Πρόσθιας Ισχαιμικής Οπτικής Νευροπάθειας (Π.Ι.Ο.Ν) και τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται σε αυτές είναι αντικρουόμενα. Το γεγονός αυτό καθιστά τη σχετική έρευνα επιστημονικώς ελκυστική. Αν συνυπολογιστεί πως οι ήδη υπάρχουσες μελέτες βασίζονται σε μικρό αριθμό ασθενών και ως επί το πλείστον περιορίζονται στη μελέτη στενού φάσματος θρομβοφιλικών παραγόντων σε αντιδιαστολή με τη δική μας, καθιστά τη συγκεκριμένη έρευνα δυνητικά επιστημονικώς σημαντική.

Αναλυτικά στην ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία, ο Salomon και συνεργάτες δε βρήκαν καμία συσχέτιση μεταξύ Π.Ι.Ο.Ν και ενός ευρέος φάσματος θρομβοφιλικών παραγόντων (πρωτεΐνες C,S,AT III, αντιπηκτικό του λύκου, παράγοντες V Leiden, II G20210A and MTHFR C677T). (Analysis of prothrombotic and vascular risk factors in patients with non-arteritic ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology* 1999; **106**: 739-742) [1].

Απ' την άλλη μεριά, ο Nagy και συνεργάτες εισηγήθηκαν πως η υπερνωδογοναιμία και ο παράγων V Leiden πιθανώς συμβάλλουν στην παθογένεια της Π.Ι.Ο.Ν, (Thrombophilic screening for non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; **244**: 3-8) [2], ενώ ο Van Cott συνιστά ότι έλεγχος για ομοκυστεΐνη και για τον γενετικό πολυμορφισμό της προθρομβίνης II G20210A θα έπρεπε να λαμβάνεται υπ' όψιν στους συγκεκριμένους ασθενείς, (Prothrombin gene mutation G20210A, homocysteine, antiphospholipid antibodies and other hypercoagulable states in ocular thrombosis. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2004; **5**: 393-397) [3].

Οι J.F. Acheson και M.D. Sanders περιγράφουν επτά περιστατικά ασθενών με Π.Ι.Ο.Ν όπου συνυπάρχει κάποια θρομβοφιλική διαταραχή. (Coagulation abnormalities in ischemic optic neuropathy. *Eye* 1994; **8**: 89-92) [4]. Τέλος, ο Kuhli-Hattenbach και συνεργάτες συμπεραίνουν πως θρομβοφιλικές διαταραχές μπορεί να συσχετίζονται με την παθογένεια της νόσου σε συγκεκριμένες υποομάδες ασθενών. (Selective thrombophilia screening of patients with non-arteritic anterior ischemic

optic neuropathy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009 Apr; **247(4)**: 485-490 [5].

Η συγκεκριμένη μελέτη αποτελεί τη μοναδική ελληνική έρευνα, σχετική με το αντικείμενο, που έχει δημοσιευτεί σε έγκυρο αγγλόφωνο περιοδικό του εξωτερικού και είναι αναρτημένη στο pubmed (Thrombophilic risk factors in the pathogenesis of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy patients. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; **248**: 877-884) [6].

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. ΠΡΟΣΘΙΑ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΟΠΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ (Π.Ι.Ο.Ν)

2.1. ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ-ΟΡΟΛΟΓΙΑ

Η Πρόσθια Ισχαιμική Οπτική Νευροπάθεια (Π.Ι.Ο.Ν) οφείλεται σε οξύ ισχαιμικό έμφρακτο της κεφαλής του οπτικού νεύρου (οπτικής θηλής), η οποία αρδεύεται από τις βραχείες οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες, κλάδους της οφθαλμικής αρτηρίας που με τη σειρά της εκφύεται από την έσω καρωτίδα [1,2].

Οι βραχείες οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες είναι τελικές αρτηρίες με μεγάλη ποικιλία στον αριθμό, τους κλάδους και την κατανομή τους [7]. Πριν το 1974, η πάθηση είχε περιγραφεί με διάφορα ονόματα, όπως οπτική νευρίτιδα, αρτηριοσκληρυντική θηλίτιδα, γεροντική θηλοπάθεια, αποπληκτική θηλοπάθεια, αγγειακή ψευδο-θηλίτιδα, οπτικομαλακία κ.α [8].

Το 1924, ένας γερμανός οφθαλμίατρος, ο Wilhelm Uhthoff, περιέγραψε ένα περιστατικό ασθενούς με μονόπλευρη μείωση της οπτικής οξύτητας, έκπτωση του οπτικού πεδίου και οίδημα οπτικής θηλής. Χαρακτηρίστηκε ως φαινόμενο και το όνομά του συνδέεται με την πρόοδο της νευρολογίας κατά τον 19^ο και 20^ο αιώνα αλλά είναι ευρύτερα γνωστός για τη συνεισφορά του στην παθοφυσιολογία των αιφνίδιων διαταραχών της όρασης [9].

Το 1966 εισήχθη ο όρος «Ισχαιμική Οπτική Νευροπάθεια» από τους Miller & Smith σε μια μελέτη τους που περιλάμβανε 11 ασθενείς ηλικίας 46-68 ετών με αιφνίδια, ετερόπλευρη απώλεια της όρασης και οίδημα οπτικής θηλής [10]. Το 1974 ο Hayreh S.S ανέλυσε περαιτέρω το κλινικό προφίλ και τη φυσική ιστορία της νόσου και καθιέρωσε τον όρο «Πρόσθια Ισχαιμική Οπτική Νευροπάθεια» [11].

2.2. ΑΙΜΑΤΩΣΗ ΤΟΥ ΟΠΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΟΥ

Με βάση το μοτίβο αιμάτωσής του, το οπτικό νεύρο δύναται να διαιρεθεί σε δύο διαφορετικά μέρη: (α) πρόσθιο (κεφαλή οπτικού νεύρου) και (β) οπίσθιο (ενδοκογχικό, ενδοκαναλικό και ενδοκρανιακό).

2.2.1. Πρόσθιο τμήμα του οπτικού νεύρου

2.2.1.1. Αρτηριακή άρδευση

Ανατομικά η κεφαλή του οπτικού νεύρου αποτελείται από εμπρός προς τα πίσω: (i) επιφανειακή στιβάδα νευρικών ινών (ii) προηθμοειδικό τμήμα (iii) ηθμοειδές πέταλο (iv) τμήμα όπισθεν του ηθμοειδούς πετάλου [12].

Η επιφανειακή στιβάδα νευρικών ινών αρδεύεται ως επί το πλείστον από τα αρτηρίδια του αμφιβληστροειδούς. Σε ορισμένες περιπτώσεις το κροταφικό τμήμα των νευρικών ινών τροφοδοτείται από τις οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες από το προηθμοειδικό τμήμα. Η θηλωχρική αρτηρία όταν υφίσταται, αρδεύει το αντίστοιχο τμήμα των νευρικών ινών.

Το προηθμοειδικό τμήμα εντοπίζεται μεταξύ της επιφανειακής στιβάδας νευρικών ινών και ηθμοειδούς πετάλου. Αρδεύεται από κεντρομόλους κλάδους προερχόμενους από τον χοριοειδή πέριξ της θηλής.

Η αιμάτωση του ηθμοειδούς πετάλου είναι πλούσια και προέρχεται από κλάδους -διαμέτρου 10-20μ- των βραχείων οπίσθιων ακτινοειδών αρτηριών άμεσα ή μέσω του αρτηριακού κύκλου των Zinn και Haller.

Το τμήμα όπισθεν του ηθμοειδούς πετάλου έχει διπλή πηγή αιμάτωσης. Η κύρια πηγή προέρχεται από κλάδους του περιθηλαίου χοριοειδούς και του κύκλου των Zinn και Haller ή από τις βραχείες οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες. Δευτερεύουσα πηγή αιμάτωσης και πιο σπάνια, προέρχεται από το ενδονευρικό τμήμα της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς.

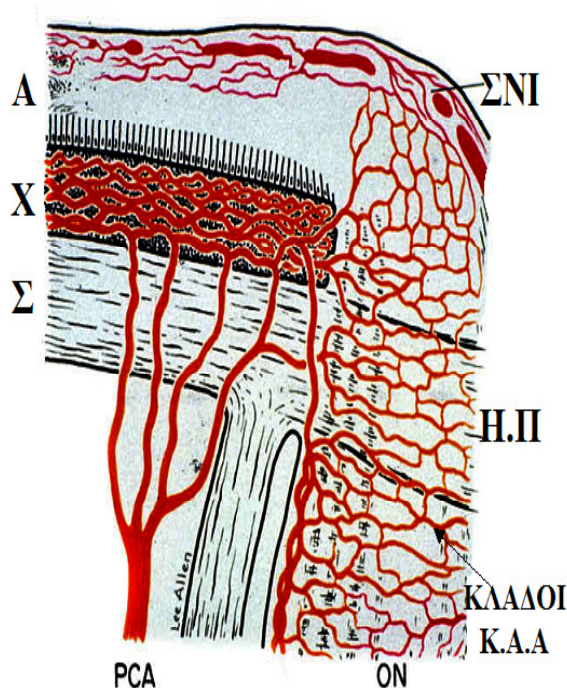
Από τα παραπάνω είναι φανερό ότι η κύρια πηγή αιμάτωσης της κεφαλής του οπτικού νεύρου είναι οι οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες μέσω του περιθηλαίου χοριοειδούς και των βραχείων οπίσθιων ακτινοειδών αρτηριών. Η άρδευση αυτή έχει τμηματική κατανομή, η οποία εξηγεί και την τμηματική απώλεια της όρασης σε ισχαιμικές βλάβες της κεφαλής του οπτικού νεύρου [13,14,15].

2.2.1.2. Φλεβική παροχέτευση

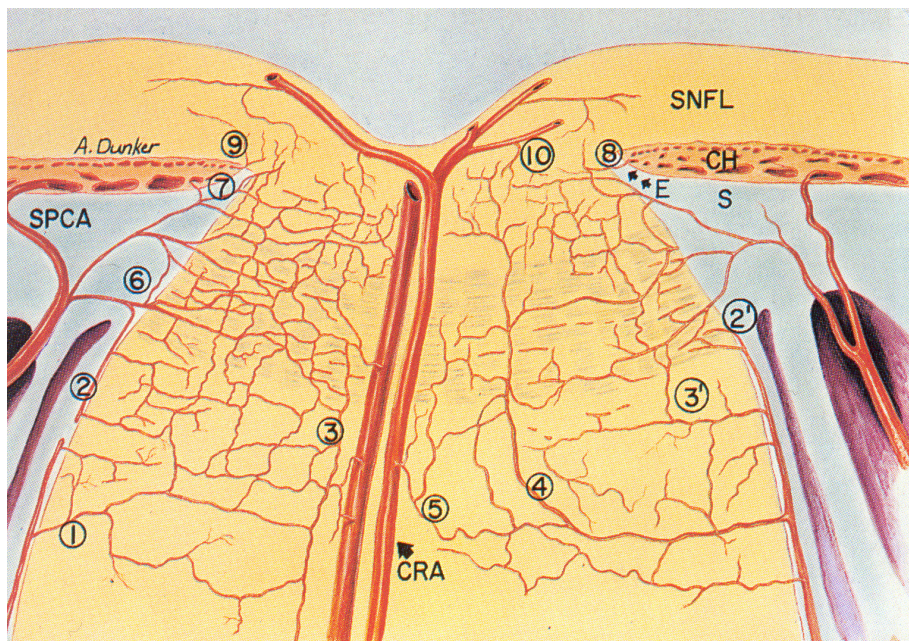
Η φλεβική παροχέτευση γίνεται κυρίως με την κεντρική φλέβα του αμφιβληστροειδούς, εκτός του προηθμοειδικού τμήματος το οποίο παροχετεύεται από φλέβες του περιθηλαίου χοριοειδούς [13].

2.2.2. Αρτηριακή άρδευση οπίσθιου τμήματος του οπτικού νεύρου

Το ενδοκογχικό τμήμα αιματώνεται από δίκτυο που σχηματίζεται από αγγειακούς κλάδους της χοριοειδούς μήνιγγας, του κύκλου των Zinn και Haller, της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς, της οφθαλμικής αρτηρίας και άλλων κογχικών αρτηριών [16]. Το ενδοκαναλικό τμήμα αρδεύεται από παράπλευρους κλάδους της οφθαλμικής αρτηρίας. Τέλος, το ενδοκρανιακό μέρος τροφοδοτείται από κλάδους της χοριοειδούς μήνιγγας, της πρόσθιας ανώτερης αρτηρίας της υπόφυσης, της πρόσθιας εγκεφαλικής και των οφθαλμικών αρτηριών [17].



Εικόνα 1. Άρδευση του οπτικού δίσκου. Συντομεύσεις: Α=αμφιβληστροειδής, Χ=χοριοειδής, Σ=σκληρός, PCA=οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες, ON=οπτικό νεύρο, ΣΝΙ=στρώμα νευρικών ιών, Η.Π= ηθμοειδές πέταλο, Ο.Ν= οπτικό νεύρο



Εικόνα 2. Αιμάτωση της οπτικής θηλής. SPCA= βραχείες οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες, CRA= κεντρική αρτηρία αμφιδούς, SNFL= στρώμα νευρικών ινών

2.3. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΙΜΑΤΙΚΗ ΡΟΗ ΣΤΗΝ ΚΕΦΑΛΗ ΤΟΥ ΟΠΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΟΥ

2.3.1 Υπολογισμός αιματικής ροής

Η αιματική ροή στην κεφαλή του οπτικού νεύρου (Κ.Ο.Ν) υπολογίζεται με τον εξής τύπο: Αιματική ροή= Πίεση διήθησης / Αντίσταση ροής

Αντίσταση ροής= μέση Α.Π - ενδοφθάλμια πίεση

Μέση Α.Π= διαστολική Α.Π + 1/3(συστολική Α.Π - διαστολική Α.Π)

Έτσι, η αιματική ροή στην κεφαλή του οπτικού νεύρου εξαρτάται από: (α) την αντίσταση στην αιματική ροή, (β) την αρτηριακή πίεση και (γ) την ενδοφθάλμια πίεση [18].

2.3.1.1. Αντίσταση στην αιματική ροή

Ένας μεγάλος αριθμός παραγόντων μπορούν να επηρεάσουν την αντίσταση στην αιματική ροή της Κ.Ο.Ν, όπως (α) η ικανότητα αυτορύθμισης της ροής, (β) αγγειακές αλλαγές στις αρτηρίες και αρτηρίδια που αρδεύουν την περιοχή της κεφαλής και (γ) η ίδια η ροή του αίματος και οι ιδιότητές της.

Αναλυτικά, ο σκοπός της αυτορύθμισης της ροής αίματος σε έναν ιστό, αποσκοπεί στη διατήρηση της σταθερότητας αυτής ανεξάρτητα των μεταβολών της πίεσης διήθησης. Η ιδιότητα αυτή οφείλεται σε αλλαγή του τόνου των αγγείων, με αποτέλεσμα να διαστέλλονται όταν πέφτει η πίεση διήθησης και να συσπώνται σε περιπτώσεις αρτηριακής υπέρτασης. Ο αυτορυθμιστικός μηχανισμός λειτουργεί μόνο εντός ενός κρίσιμου εύρους της πίεσης διήθησης και παύει να λειτουργεί όταν αυτή πέσει κάτω από ένα σημείο το οποίο σύμφωνα με πειραματικά μοντέλα υπολογίζεται περίπου στα 30 mmHg [19].

Η αρτηριακή πίεση αποτελεί σημαντικό παράγοντα της αιματικής ροής της Κ.Ο.Ν. Τόσο η αρτηριακή υπέρταση όσο και η υπόταση δύνανται να την επηρεάσουν με πολλούς τρόπους, η πρώτη κυρίως μέσω της αύξησης της αγγειακής αντίστασης και της αγγειακής βλάβης, ενώ η υπόταση μέσω της κατάλυσης του μηχανισμού αυτορύθμισης όπως περιγράφηκε προηγουμένως. Τέλος, όπως προαναφέραμε, η αιματική ροή στην Κ.Ο.Ν, ισούται με τη μέση Α.Π μείον την ενδοφθάλμια πίεση, δηλαδή παρουσιάζει αντίστροφη σχέση με τις μεταβολές της Ε.Ο.Π [18].

2.4. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

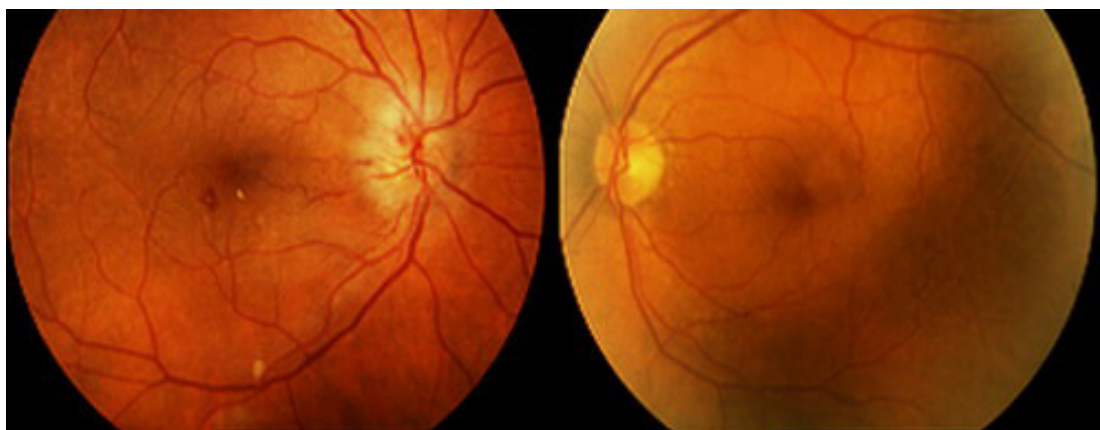
Η Πρόσθια Ισχαιμική Οπτική Νευροπάθεια διακρίνεται σε δύο ξεχωριστούς τύπους, (i) την Αρτηριτιδική- Πρόσθια Ισχαιμική Οπτική Νευροπάθεια που οφείλεται ως επί το πλείστον σε γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα αλλά και σε άλλα νοσήματα του συνδετικού ιστού όπως η οζώδης πολυαρτηρίτιδα. Οι παθήσεις αυτές προκαλούν θρόμβωση των οπίσθιων ακτινοειδών αρτηριών, πλήρη απόφραξη και σοβαρή ισχαιμική βλάβη της κεφαλής του οπτικού νεύρου και (ii) τη μη- Αρτηριτιδική- Πρόσθια Ισχαιμική Οπτική Νευροπάθεια που είναι ο συχνότερος τύπος και αποτελεί

το αντικείμενο της έρευνάς μας και στο εξής θα αναφέρεται συντομογραφικά ως μη-αρτηριτιδική Π.Ι.Ο.Ν [20].

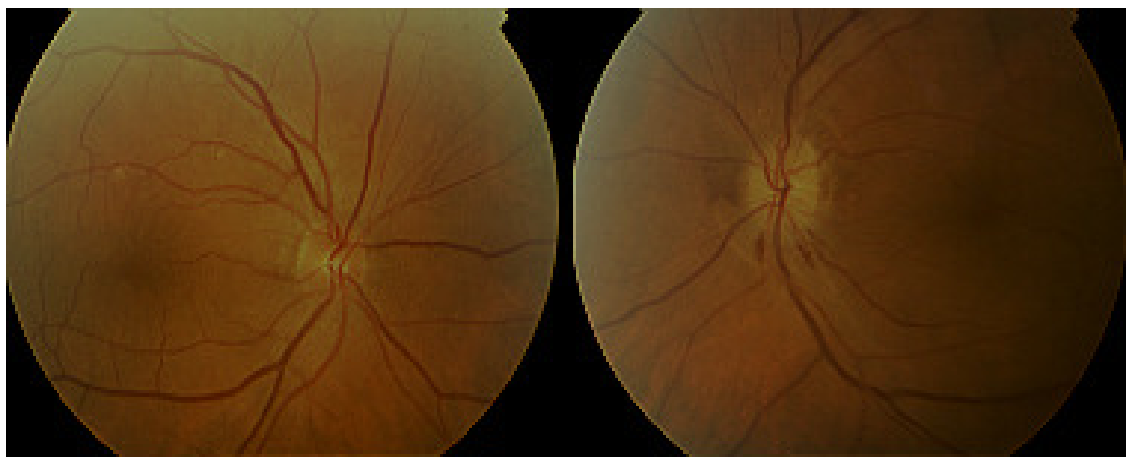
2.5. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ-ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η μη- Αρτηριτιδική- Πρόσθια Ισχαιμική Οπτική Νευροπάθεια είναι η συχνότερη αιτία οξείας οπτικής νευροπάθειας στο γηραιό πληθυσμό (συχνότερα >45 έτη), χωρίς να αποκλείονται και νεαρότερες ηλικίες, καθώς σύμφωνα με μελέτες το 11% περίπου των ασθενών είναι κάτω από 45 έτη. Ο εκτιμώμενος ετήσιος επιπολασμός είναι 2,3-10,3 νέα περιστατικά ανά 100.000. Η Πρόσθια Ισχαιμική Οπτική Νευροπάθεια αποτελεί νόσο κυρίως του λευκού πληθυσμού (95% των ασθενών) και δη ευρωπαϊκού (Σκανδιναβία, Γερμανία) δείχνοντας μια ελαφρά προτίμηση στους άρρενες [21,22,23].

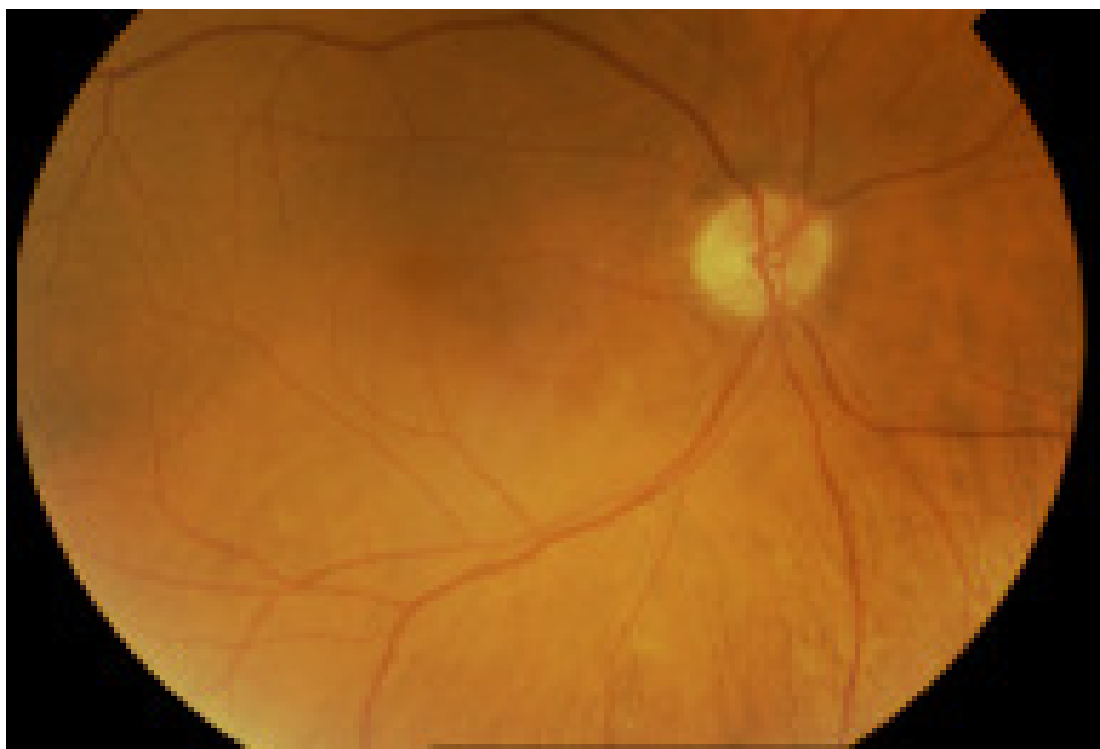
Δύναται να οδηγήσει σε σοβαρή μείωση της οπτικής οξύτητας και έκπτωση του οπτικού πεδίου [21]. Χαρακτηρίζεται από αιφνίδια μείωση της όρασης, συνήθως χωρίς συνοδό άλγος (στο 90% των περιπτώσεων), νωθρή αντίδραση της κόρης και χαμηλό οίδημα της οπτικής θηλής με/χωρίς φλογοειδείς αιμορραγίες επί ή περίξ αυτής [24]. Ατροφία και αποχρωματισμός της οπτικής θηλής, τμηματική ή γενικευμένη, ξεκινά να εγκαθίσταται εντός 2-4 εβδομάδων.



Εικόνα 3. Εικόνα βυθού 73χρονου άρρενος ασθενούς με οίδημα οπτικής θηλής του δεξιού οφθαλμού και φυσιολογική απεικόνιση του έτερου.



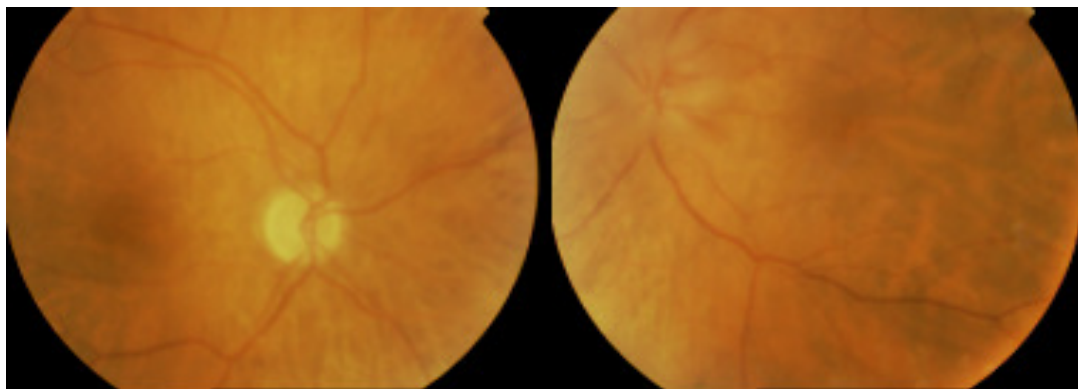
Εικόνα 4. Εικόνα βυθού 62χρονου άρρενος ασθενούς με οίδημα οπτικής θηλής του αριστερού οφθαλμού και συνοδές φλογοειδείς αιμορραγίες πέριξ της θηλής.



Εικόνα 5. Εικόνα βυθού θήλεος ασθενούς 61 ετών με ατροφία οπτικής θηλής του δεξιού οφθαλμού μετά από Π.Ι.Ο.Ν

Η πάθηση μπορεί να προσβάλλει αμφοτέρους τους οφθαλμούς μέχρι και στο 40% των ασθενών και στην πλειονότητα των περιπτώσεων αυτών, η έτερη προσβολή συμβαίνει τον πρώτο χρόνο [25]. Σε ορισμένες περιπτώσεις αμφοτερόπλευρης

προσβολής, μπορεί κατά τη βυθοσκόπηση να παρατηρηθεί αποχρωματισμός της μιας οπτικής θηλής και οίδημα της έτερης (ψευδο-σύνδρομο Foster-Kennedy) [26].



Εικόνα 6. Εικόνα βυθού άρρενος ασθενούς 83 ετών με ψευδο-σύνδρομο Foster-Kennedy

Σύμφωνα με μελέτες φαίνεται να υπάρχει υψηλή συσχέτιση αναφορικά με την οπτική οξύτητα μεταξύ των δύο προσβεβλημένων οφθαλμών [27]. Επανειλημμένες προσβολές στον ίδιο οφθαλμό -αν και σπάνιες- μπορεί να επισυμβούν σε λιγότερο από το 6% των περιστατικών [28,29].

Στο σημείο αυτό πρέπει να αναφέρουμε πως περίπου το 33% των ασθενών μπορεί να έχει όραση ίση με 10/10, οπότε δεν πρέπει να αποκλείσουμε την ύπαρξη Π.Ι.Ο.Ν στις περιπτώσεις αυτές, κάτι που αποτελεί συνηθισμένο λάθος των οφθαλμιάτρων [30].

Περισσότερο από το 50% των ασθενών αντιλαμβάνονται τη μείωση της όρασης τους κατά την πρωινή αφύπνιση [24,31], γεγονός το οποίο έρχεται σε πλήρη συμφωνία με τη δική μας μελέτη όπου 51 από τους 77 ασθενείς (66.2%) αντιλήφθηκαν τη διαταραχή αμέσως μόλις ξύπνησαν.

Η πρόγνωση της Π.Ι.Ο.Ν είναι πτωχή και μόνο ένα ποσοστό των ασθενών (41%-43%) παρουσιάζει βελτίωση της τάξης των 2-3 γραμμών Snellen. Σπάνια παρατηρείται περαιτέρω βελτίωση μετά τους 6 μήνες από την έναρξη της νόσου. Μάλιστα σε ποσοστό περίπου 15%-19% παρατηρείται σύμφωνα με μελέτες επιδείνωση της όρασης [30].

2.6. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΟΙΔΗΜΑΤΟΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΘΗΛΗΣ (Ο.Ο.Θ)

Η ισχαιμία των νευρικών αξόνων στη μη-αρτηριτιδική Π.Ι.Ο.Ν οδηγεί σε νευραξονική στάση ροής, συσσώρευση και συνακόλουθο οίδημα αυτών. Έχει αποδειχτεί ότι στην πλειονότητά τους, οι οφθαλμοί με τη συγκεκριμένη πάθηση, έχουν συμφορημένη οπτική θηλή ($c/d < 0,2$). Η σημασία αυτού του παράγοντα έγκειται στο ότι οι οιδηματώδεις άξονες μέσα στον περιορισμένο αυτόν χώρο στη Κ.Ο.Π, δημιουργούν δευτερογενείς αγγειακές μεταβολές συμπιέζοντας τα ενδιάμεσα τριχοειδή αγγεία και άλλα μικρά αγγεία. Με τον τρόπο αυτό, άρχεται ένας φαύλος κύκλος, όπου η συμπίεση των τριχοειδών επιτείνει την ισχαιμία, ιδιαιτέρως όταν η πίεση διηθήσεως αυτών πέσει εξαιτίας κάποιου λόγου (π.χ. νυχτερινή υπόταση) [32].

2.7. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ Ο.Ο.Θ ΣΤΗΝ ΠΑΘΗΣΗ

- Όσο ηπιότερη η απώλεια του οπτικού πεδίου και η μείωση της όρασης, τόσο μεγαλύτερη η διάρκεια του Ο.Ο.Θ και αντίστροφα
- Η χορήγηση στεροειδών βραχύνει τη διάρκεια του οιδήματος
- Το Ο.Ο.Θ χρειάζεται μεγαλύτερο χρονικό διάστημα για τη λύση του στους διαβητικούς
- Το Ο.Ο.Θ στα αρχικά στάδια δεν είναι πάντα ωχρό όπως λανθασμένα πιστεύεται
- Η βλάβη των νευρικών ινών είναι συχνά πιο εκτεταμένη από όσο καταδεικνύει η απώλεια του οπτικού πεδίου και η μείωση της όρασης
- Κατά τη λύση του Ο.Ο.Θ, η κατανομή του συνακόλουθου αποχρωματισμού δεν ανταποκρίνεται πάντα στη θέση και έκταση της απώλειας των νευρικών ινών
- Το Ο.Ο.Θ στους διαβητικούς συνήθως συνοδεύεται από διασταλμένα και τελαγγειεκτατικά αγγεία επί της θηλής, και πολυάριθμες αιμορραγίες περίξ αυτής [33].

2.8. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΟΥ Ο.Ο.Θ

- ❖ Φλεγμονώδης οπτική νευροπάθεια
 - ➔ Οπτική νευρίτιδα με συνοδό οίδημα
 - ➔ Σαρκοείδωση ή άλλη φλεγμονώδης νόσος
 - ➔ Μικροβιακή
- ❖ Αγγειακή οπτική νευροπάθεια
 - ➔ Πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια (αρτηριτιδική ή μη)
 - ➔ Απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφ/δούς
- ❖ Συμπιεστική οπτική νευροπάθεια
 - ➔ Μηνιγγίωμα
 - ➔ Αιμαγγίωμα
 - ➔ Θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια
 - ➔ Ψευδοόγκος του κόγχου
- ❖ Δηθητική οπτική νευροπάθεια
 - ➔ Λευχαιμία, Λέμφωμα
 - ➔ Γλοίωμα
- ❖ Τραυματική οπτική νευροπάθεια, Υποτονία

Η λήψη του ιστορικού, η οφθαλμολογική εκτίμηση και ένας πλήρης παρακλινικός έλεγχος θα θέσει τη σωστή διάγνωση. Συνοπτικά, στην οπτική νευρίτιδα ο έλεγχος των οπτικών πεδίων θα καταδείξει κεντρικό σκότωμα, ενώ στην περίπτωση σαρκοείδωσης τα επίπεδα ACE στον ορό και η υπερασβεστιουρία θα είναι τα σωστά διαγνωστικά κριτήρια. Η αρτηριτιδική Π.Ι.Ο.Ν, χαρακτηρίζεται από αυξημένη T.K.E, κακουχία, γναθιαία χωλότητα, ρευματική πολυμυαλγία και ψηλαφητές κροταφικές αρτηρίες. Η απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφ/δούς συνοδεύεται από αιμορραγίες και μαλακά εξιδρώματα σε όλο το βυθό. Τέλος, στις περιπτώσεις συμπιεστικής οπτικής νευροπάθειας, ο έλεγχος των κόγχων με MRI θα καταδείξει τη βλάβη.

2.9. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Έρευνες έχουν κατά καιρούς προτείνει αρκετούς παράγοντες κινδύνου [1,24,31,34-45] σε μια πολυπαραγοντική και κατά βάση αγνώστου αιτιολογίας νόσο όπως είναι η Π.Ι.Ο.Ν:

- Συμφορημένη οπτική θηλή (c/d <0,2)- ‘disc at risk’
- Νυχτερινή υπόταση
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Υπερχοληστερολαιμία
- Υπέρταση
- Στεφανιαία νόσος
- Υπογκαιμία μετά από παρατεταμένες χειρουργικές επεμβάσεις (ορθοπεδικές, καρδιοχειρουργικές, λιπαναρρόφηση)
- Αιμοδιάλυση
- Φάρμακα όπως αναστολείς PDE-5 (sildenafil,tadalafil) και η αμιοδαρόνη
- Σύνδρομο S.A.S (sleep apnea syndromo)
- Drusen οπτικής θηλής
- Ημικρανία
- Οικογενής προδιάθεση
- Θρομβοφιλικές διαταραχές (π.χ έλλειψη πρωτεϊνών C,S,AT III, αντιπηκτικό του λύκου, και διάφοροι γενετικοί πολυμορφισμοί όπως factor V Leiden, factor V H1299R, factor II G20210A, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, GPIIIa A1/A2 and ACE I/D) οι οποίες αποτελούν και το αντικείμενο της έρευνάς μας.

2.10. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Η κλινική εξέταση των ασθενών με υποψία Π.Ι.Ο.Ν πρέπει να είναι λεπτομερής και εμπειριστατωμένη με σκοπό την επιβεβαίωση της διάγνωσης και αποκλεισμό άλλων παθήσεων που μπορεί να προκαλέσουν βλάβες στο οπτικό νεύρο, όπως χωροτακτικές εξεργασίες, απομυελινωτικά νοσήματα, ακόμα και αρτηριτιδική μορφή της νόσου. Πρέπει να περιλαμβάνει:

- Λεπτομερές ιστορικό
- Μέτρηση καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας
- Βιομικροσκόπηση
- Βυθοσκόπηση υπό μυδρίαση
- Έλεγχο φωτοκινητικών αντανακλαστικών
- Στατική και κινητική περιμετρία
- Φλουοραγγειογραφικό έλεγχο
- Εργαστηριακό έλεγχο
- MRI κόγχων-εγκεφάλου

2.11. ΟΠΤΙΚΑ ΠΕΔΙΑ

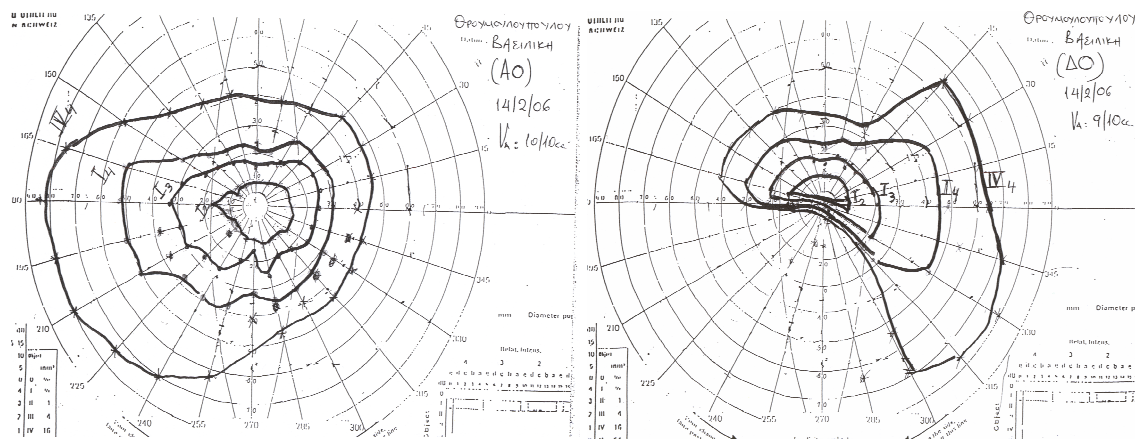
Εν αντιθέσει με την οπτική οξύτητα η οποία μπορεί να είναι εντός φυσιολογικών ορίων στους μισούς περίπου οφθαλμούς με την πάθηση, ελλείμματα των οπτικών πεδίων συμβαίνουν σχεδόν πάντα.

Κατά των έλεγχο των οπτικών πεδίων ασθενών με Π.Ι.Ο.Ν, δύναται να παρατηρηθεί μεγάλη ποικιλία ελλειμμάτων. Πιο κοινό απόλυτο έλλειμμα στα οπτικά πεδία είναι αυτό του κάτω ρινικού τμήματος (22,4%) ενώ το πιο κοινό σχετικό έλλειμμα είναι το κατώτερο δεσμιδικό. Ο συνδυασμός των δύο αποτελεί το πιο κοινό σχήμα της νόσου.

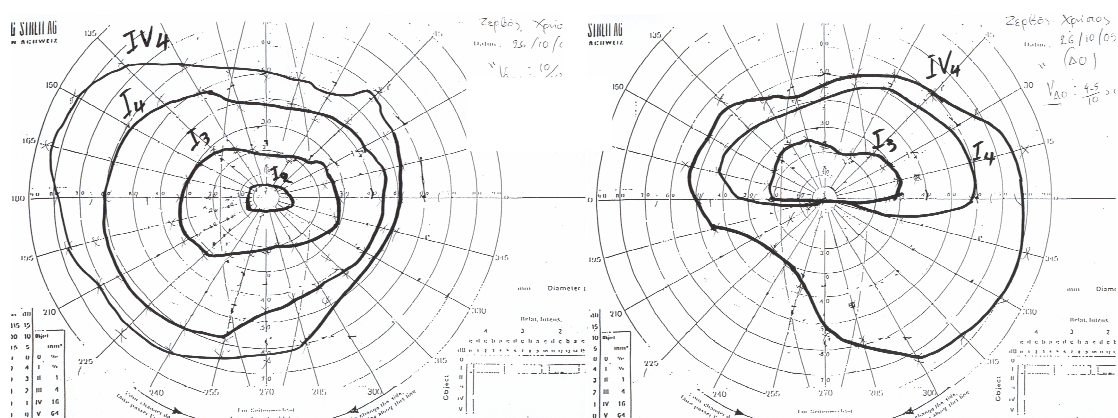
Στο σημείο αυτό πρέπει να αναφέρουμε πως η κινητική περιμετρία υπερέχει έναντι της αυτόματης διότι η δεύτερη μας παρέχει πληροφορίες μόνο μέχρι 24° - 30° στην περιφέρεια, ενώ η κινητική παρέχει πληροφορίες για:

- 80° - 90° κροταφικά
- 70° κατώτερα
- 60° - 70° ρινικά
- 50° - 60° ανώτερα

Τέλος, είναι σημαντικό να προσέξουμε πως στις περιπτώσεις όπου χρησιμοποιούμε την κινητική περιμετρία, η έκπτωση του οπτικού πεδίου μπορεί να αποδοθεί σε ισόπτερα μικρότερα του IV-4, όπως φαίνεται και στην περίπτωση του ασθενούς της **εικόνας 8**. [46]

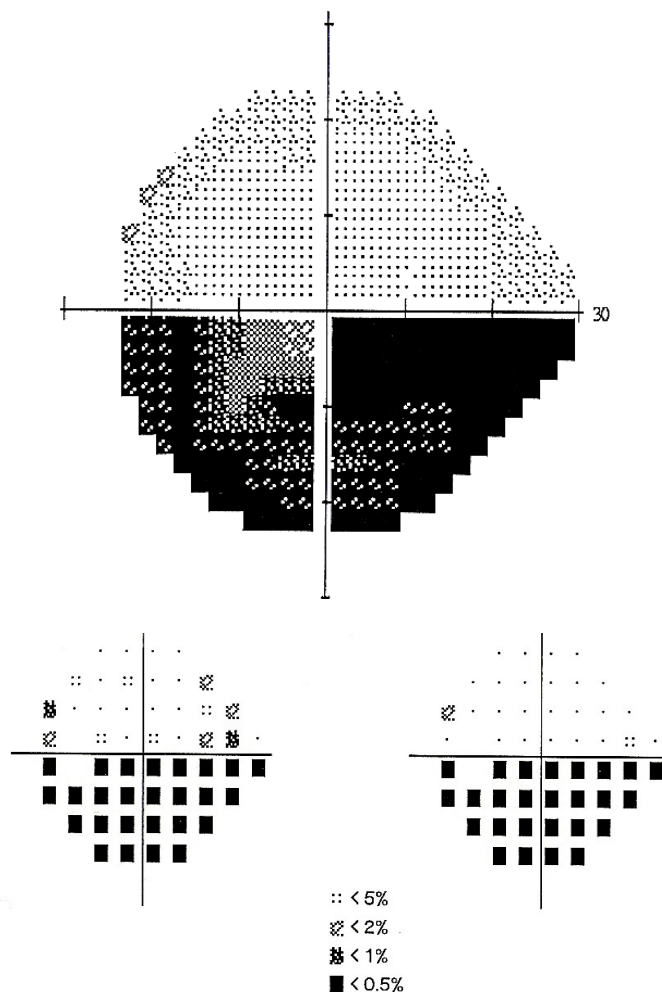


Εικόνα 7. Εικόνα κινητικής περιμετρίας Goldmann θήλεος ασθενούς 57 ετών με Π.Ι.Ο.Ν δεξιού οφθαλμού.



Εικόνα 8. Εικόνα κινητικής περιμετρίας Goldmann άρρενος ασθενούς με Π.Ι.Ο.Ν δεξιού οφθαλμού.

Επίκτητοι και κληρονομικοί παράγοντες αιμόστασης και θρομβοφιλίας στην παθογένεια της πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας



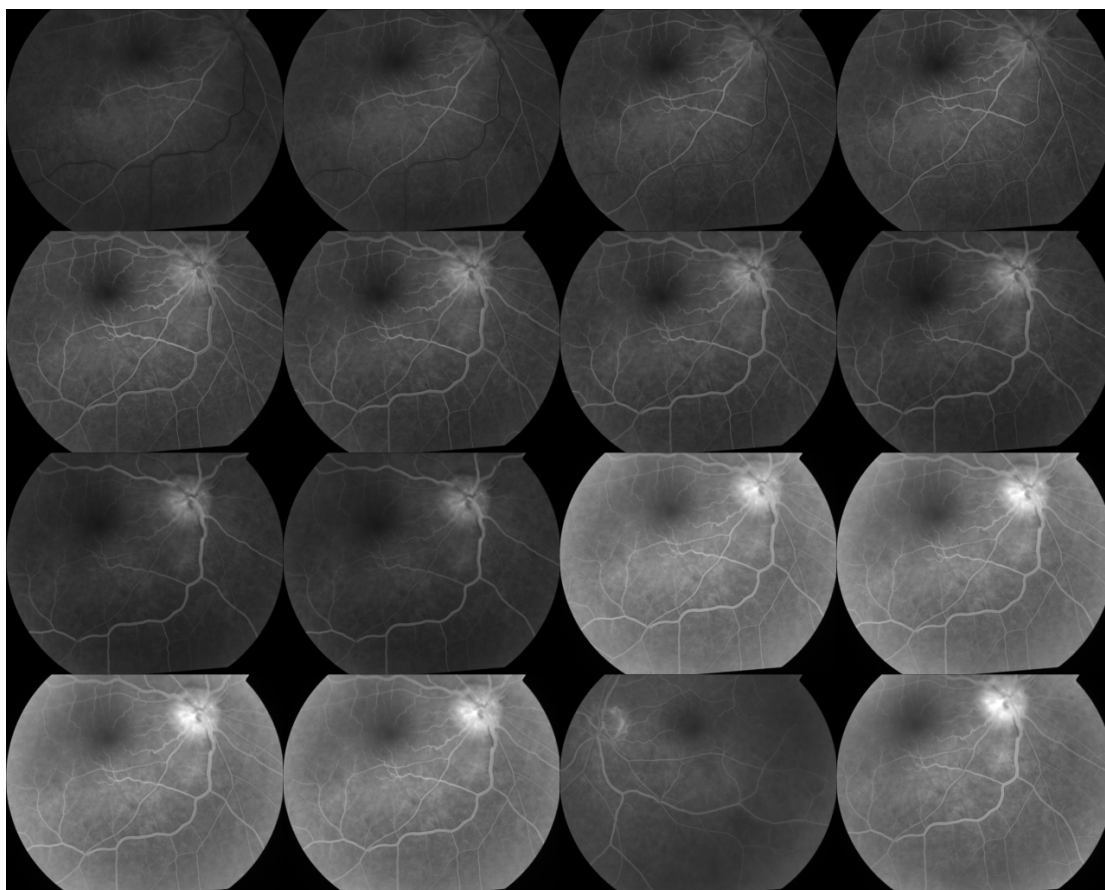
Εικόνα 9. Εικόνα αυτόματης περιμετρίας Humphrey θήλεος ασθενούς με προσβολή του αριστερού οφθαλμού.

2.12. ΦΛΟΥΟΡΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΚΟΣ ΈΛΕΓΧΟΣ

Η φλουοραγγειογραφία (FAG) για να παρέχει χρήσιμες πληροφορίες στον οφθαλμίατρο, πρέπει να διενεργείται μόνο λίγες μέρες μετά από την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου και οφείλεται να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στα πρώτα κιάλας στάδια της αρτηριακής φάσης. Κατά τη FAG, παρατηρείται καθυστέρηση στην πλήρωση των χοριοειδικών αγγείων κυρίως πέριξ της οπτικής θηλής και υπερφθορισμός αυτής. Ο υπερφθορισμός οφείλεται σε διαρροή της χρωστικής από τα συμπιεσμένα και κατεστραμμένα τριχοειδή της κεφαλής. Η χρώση από κατακράτηση

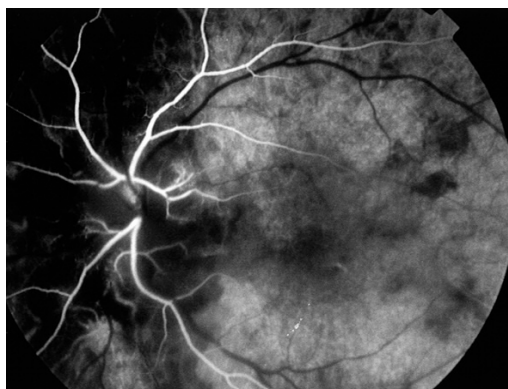
Επίκτητοι και κληρονομικοί παράγοντες αιμόστασης και θρομβοφιλίας στην παθογένεια της πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας

του οπτικού δίσκου στις τελικές φάσεις της εξέτασης αποτελεί μη-ειδικό εύρημα και δεν έχει διαγνωστική αξία [47].

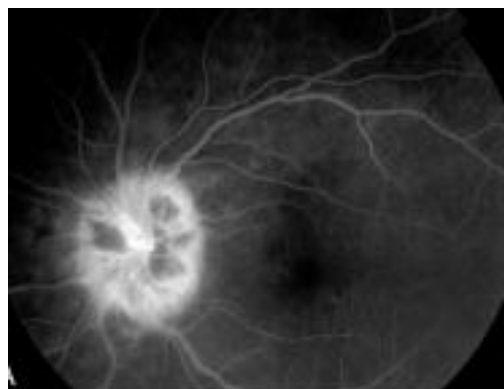


Εικόνα 10. Φλουοραγγειογραφία άρρενος ασθενούς 61 ετών με Π.Ι.Ο.Ν δεξιού οφθαλμού. Υπερφορισμός της οπτικής θηλής που αρχίζει από την αρτηριακή φάση.

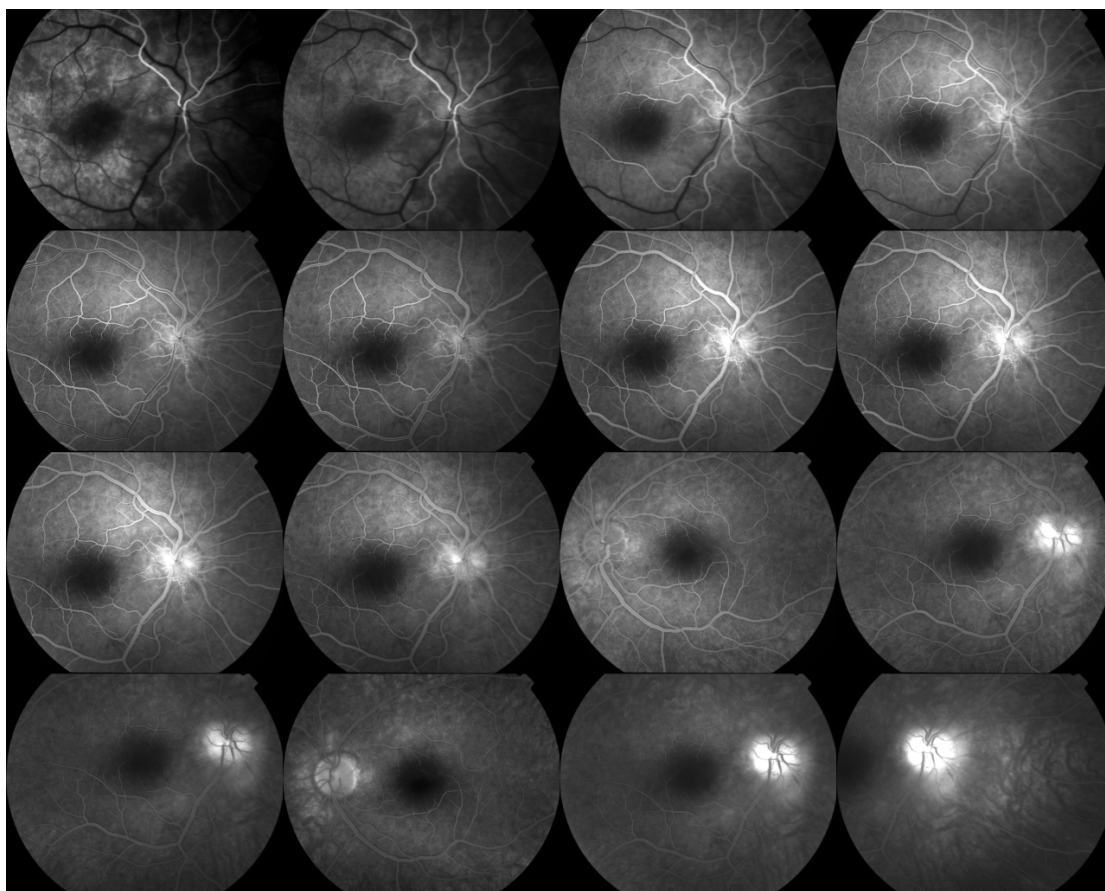
Εικόνα 11. Φλουοραγγειογραφικά σημεία στην πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια.



Καθυστέρηση στην πλήρωση του χοριοειδούς



Περιοχές ισχαιμίας της θηλής που δεν φθορίζουν και διαρροή γύρω από αυτές



Εικόνα 12. Φλουοραγγειογραφία άρρενος ασθενούς 48 ετών με Π.Ι.Ο.Ν δεξιού οφθαλμού.

Επίκτητοι και κληρονομικοί παράγοντες αιμόστασης και θρομβοφιλίας στην παθογένεια της πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας

2.13. ΠΑΡΑΝΟΗΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΝΟΣΟ

Το θέμα της μη-αρτηριτιδικής-Πρόσθιας Ισχαιμικής Οπτικής Νευροπάθειας χαρακτηρίζεται από πολλές παρανοήσεις που οδηγούν σε σύγχυση. Στο σημείο αυτό παραθέτουμε τις σημαντικότερες εξ' αυτών.

1. Ότι η απουσία φυσιολογικής κοίλανσης της οπτικής θηλής αποτελεί το κύριο αίτιο της νόσου. Στην πραγματικότητα, μια συμφορημένη οπτική θηλή αποτελεί δευτερεύων συμβάλλοντα παράγοντα, όταν έχει αρχίσει ήδη η εξέλιξη της νόσου, και όχι πρωταρχικό παράγοντα.
2. Ότι δεν υπάρχει αυτόματη βελτίωση της οπτικής οξύτητας στη νόσο. Μεγάλες προοπτικές μελέτες σχετικές με τη φυσική ιστορία της πάθησης, έχουν καταδείξει ότι η οπτική οξύτητα βελτιώνεται αυτόματα στο 41%-43% των οφθαλμών.
3. Ότι η μη-αρτηριτιδική-Πρόσθια Ισχαιμική Οπτική Νευροπάθεια δεν προσβάλλει νεαρά άτομα.
4. Ότι η έκπτωση του κατώτερου ημιμορίου του οπτικού αποτελεί την κλασσική διαγνωστική βλάβη των οπτικών πεδίων σε ασθενείς με τη νόσο. Στην πραγματικότητα, το πιο κοινό απόλυτο έλλειμμα στα οπτικά πεδία είναι αυτό του κάτω ρινικού τμήματος.
5. Ότι όλοι οι προσβεβλημένοι οφθαλμοί έχουν πτωχή οπτική οξύτητα στην αρχή της νόσου. Πρέπει να αναφέρουμε πως περίπου το 33% των ασθενών μπορεί να έχει όραση ίση με 10/10.
6. Ότι η θεραπεία με στεροειδή δεν έχει σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση της πάθησης. Μελέτη (βλ. παρακάτω) κατέδειξε πως οι ασθενείς με Π.Ι.Ο.Ν μετά από συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών κατά την οξεία φάση της νόσου είχαν σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα βελτίωσης της οπτικής του οξύτητας ($p=0,001$).
7. Ότι το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση μη-αρτηριτιδικής-Πρόσθιας Ισχαιμικής Οπτικής Νευροπάθειας [32].

2.14. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η αντιμετώπιση της μη-αρτηριτιδικής- Πρόσθιας Ισχαιμικής Οπτικής Νευροπάθειας αποτελεί ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα. Κατά καιρούς έχουν προταθεί διάφορες θεραπείες όπως η αποσυμφόρηση του ελύτρου του οπτικού νεύρου, η ασπιρίνη, συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών και η ενδοϋαλοειδική έγχυση τριαμσινολόνης και αντι-VEGF παραγόντων. Η αποσυμφόρηση του ελύτρου διαπιστώθηκε πως όχι μόνο δεν είναι χρήσιμη αλλά μπορεί να αποβεί και επιζήμια [21]. Η χορήγηση ασπιρίνης δε συμβάλλει στην αντιμετώπιση της πάθησης αλλά ίσως έχει κάποιον προφυλακτικό-προληπτικό ρόλο σε πιθανή προσβολή του έτερου οφθαλμού [48].

Μια πρόσφατη μεγάλη προδρομική μελέτη σε 696 οφθαλμούς, η οποία σύγκρινε την έκβαση της οπτικής οξύτητας στους 364 στους οποίους χορηγήθηκε η θεραπεία με τους λοιπούς 332, κατέδειξε πως οι ασθενείς με Π.Ι.Ο.Ν μετά από συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών κατά την οξεία φάση της νόσου (όσο δηλαδή ήταν παρόν το οίδημα της θηλής) είχαν σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα βελτίωσης της οπτικής του οξύτητας ($p=0,001$) και των οπτικών τους πεδίων ($p=0,005$) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Η σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων επίσης κατέδειξε ταχύτερη υποστροφή του οιδήματος στην πρώτη ομάδα ασθενών ($p=0,0006$) [49].

Αναφορικά με την ενδοϋαλοειδική έγχυση τριαμσινολόνης [50,51] και αντι-VEGF παραγόντων [52], υπάρχει ανεπαρκής αριθμός μελετών για την πιστοποίηση πιθανών ευεργετικών αποτελεσμάτων. Σε ερευνητικό στάδιο βρίσκεται η χρήση νευροπροστατευτικών ουσιών (brimonidine) [53] και η πλασμαφαίρεση λιπιδίων και ινωδογόνου (σε 3 φάσεις). Στη δική μας κλινική το πρωτόκολλο που χρησιμοποιείται είναι η ενδοκωνική ένεση celestone-chronodose σε 3 δόσεις, με μεσοδιαστήματα 20 ημερών.

Ο Hayreh S.S διατυπώνει την άποψη ότι η αυξημένη επίπτωση της νόσου μετά το 1960, πιθανώς οφείλεται στη χρήση ισχυρών αντιϋπερτασικών φαρμάκων και φαρμάκων που έχουν υποτασική δράση (όπως αυτά που χρησιμοποιούνται στην καλοήγη υπερπλασία του προστάτη). Τη χαρακτηρίζει, δηλαδή, ως ανερχόμενη ιατρογενή νόσο και συνιστά η χρήση τέτοιων σκευασμάτων να μη γίνεται τις

βραδινές ώρες διότι σε πιθανό συνδυασμό με νυχτερινή υπόταση μπορεί να προκαλέσει εκλυτικό παράγοντα της νόσου.

Η ορθότερη στρατηγική σε μια πολυπαραγοντική νόσο όπως η Π.Ι.Ο.Ν, είναι η μείωση των παραγόντων κινδύνου [54].

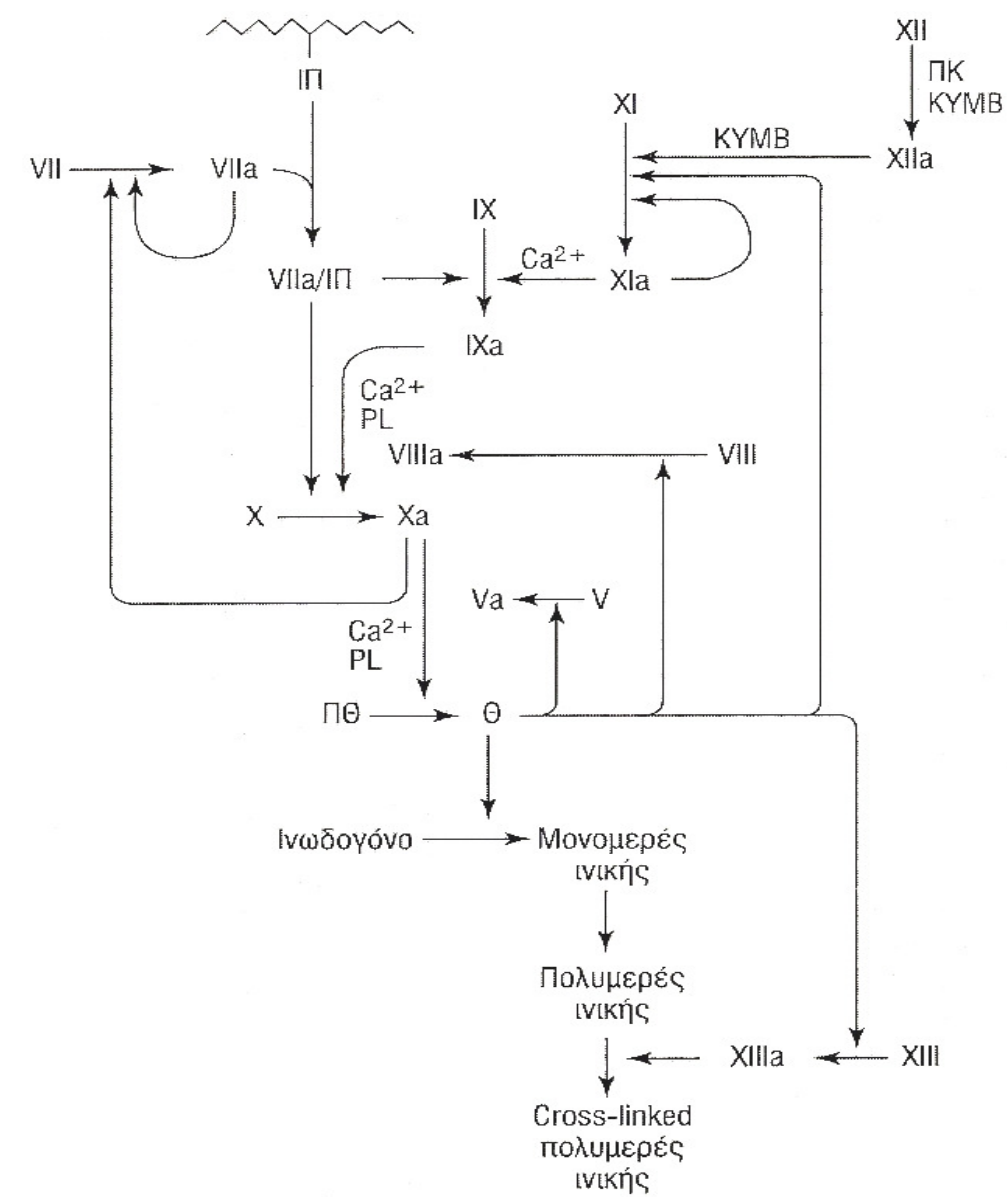
3. ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

Αιμόσταση είναι ένας φυσιολογικός μηχανισμός που διατηρεί το αίμα σε ρευστή κατάσταση στην κυκλοφορία. Στην πήξη του αίματος διαμεσολαβούν διάφορα κυτταρικά συστατικά και διαλυτές πρωτεΐνες του πλάσματος. Σε περίπτωση αγγειακής βλάβης, τα κυκλοφορούντα αιμοπετάλια προσκολλούνται στο υποενδοθηλιακό κολλαγόνο, στη φιβρινογекτίνη και λαμινίνη, συναθροίζονται και παρέχουν φωσφολιπίδια (GPIIb/IIIa) για τη «συναρμολόγηση» και τη δημιουργία συμπλεγμάτων ενζύμων που συμμετέχουν στη δημιουργία θρόμβου αίματος. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μακριά από εστίες αγγειακής βλάβης προλαμβάνεται από διάφορους μηχανισμούς με κύριο αυτών τη συνεχή-φυσιολογική αιματική ροή. Άλλοι ανασταλτικοί μηχανισμοί είναι η προστακυκλίνη και το νιτρικό οξίδιο που εκκρίνονται από υγιή ενδοθηλιακά κύτταρα γύρω από την εστία αγγειακής βλάβης [55,56].

Ο καταρράκτης της πήξης άρχεται με την έκθεση του αίματος σε ιστικό παράγοντα δεσμευμένο στις κυτταρικές μεμβράνες [57]. Ο ιστικός παράγων αλληλεπιδρά με τον παράγων VIIa για τη μετατροπή του παραγόντα IX στον ενεργοποιημένο παράγοντα IXa, ο οποίος με τη σειρά του -με συμπαράγοντα τον VIII- μετατρέπει τον παράγοντα X σε ενεργοποιημένο παράγοντα Xa [58]. Ο Xa (με συμμετοχή του παράγοντα V) συμβάλλει στη δημιουργία θρομβίνης από προθρομβίνη (παράγων II) και με τη σειρά της μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινική. Η δυνητικά εκρηκτική φύση αυτής της διαδικασίας αντισταθμίζεται από φυσικούς αντιπηκτικούς μηχανισμούς όπως οι πρωτεΐνες C και S και η αντιθρομβίνη που αναλύονται εκτενώς σε ακόλουθα κεφάλαια [59].

Κληρονομικές και επίκτητες υπερπηκτικές καταστάσεις συμβαίνουν όταν υπάρχει διαταραχή της ισορροπίας αντιπηκτικών και προθρομβωτικών δραστηριοτήτων στο πλάσμα, κατά την οποία κυριαρχούν οι προθρομβωτικές.

Εικόνα 13. Καταρράκτης της πήξης του αίματος



4. ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ

Θρομβοφιλία είναι η τάση-προδιάθεση να σχηματίζονται θρόμβοι στην αρτηριακή και τη φλεβική αγγειακή κοίτη. Η θρομβοφιλία αφορά βλάβες του μηχανισμού της αιμόστασης και όχι διαταραχές του αγγειακού τοιχώματος και της αιματικής ροής [60,61,62]. Υπόνοια θρομβοφιλικής διάθεσης τίθεται στις εξής περιπτώσεις:

- Θρομβοεμβολικά επεισόδια σε ηλικία < 50 ετών
- Υποτροπιάζοντα θρομβοεμβολικά επεισόδια
- Θετικό οικογενειακό ιστορικό θρομβώσεων σε νεαρή ηλικία
- Θρομβώσεις σε ασυνήθεις θέσεις
- Απουσία εμφανούς προδιαθεσικού παράγοντος για την εμφάνιση θρομβωτικού επεισοδίου, όπως:
 - Παρατεταμένος κλινοστατισμός
 - Μεγάλες επεμβάσεις (κοιλιακές ή ορθοπεδικές)
 - Τραυματισμοί
 - Ενδαγγειακοί καθετήρες
 - Κύηση-λοχεία
 - Παχυσαρκία
 - Αντισυλληπτικά
 - Αεροπορικά ταξίδια

Η θρομβοφιλία μπορεί να είναι κληρονομική ή επίκτητη [63,64,65]:

4.1. ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΕΣ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

- Έλλειψη αντιθρομβίνης III
- Έλλειψη πρωτεΐνης C
- Έλλειψη πρωτεΐνης S
- Αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC-R)
- Υπερομοκυστεϊναιμία
- Υπερινωδογοναιμία
- Γενετικοί πολυμορφισμοί, όπως:
 - Factor V Leiden και H1299R
 - Prothrombin G20210A
 - MTHFR C677T και A1298C

Συνολικά οι κληρονομικές θρομβοφιλικές διαταραχές απαντώνται περίπου στο 10% του πληθυσμού.

4.2. ΕΠΙΚΤΗΤΑ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

- Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
- Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία
- Δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα
- Συμπαγείς νεοπλασίες
- Οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία
- Αθηρωμάτωση
- Διαβήτης
- Υπέρταση

- Ηπατοπάθειες
- Νεφρωσικό σύνδρομο
- Έλλειψη βιταμίνης Κ
- Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
- Σηψαιμία
- Φάρμακα (αντισυλληπτικά, βαρφαρίνη)

Στα ακόλουθα κεφάλαια θα αναλύσουμε τους κυριότερους επίκτητους και κληρονομικούς παράγοντες θρομβοφιλίας που αποτέλεσαν το αντικείμενο της μελέτης μας όσον αφορά της συμμετοχή τους στην παθογένεια της μη-αρτηριτιδικής Πρόσθιας Ισχαιμικής Οπτικής Νευροπάθειας (Π.Ι.Ο.Ν).

4.3. ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

4.3.1. ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ

4.3.1.1. ΠΡΩΤΕΪΝΗ C

ΣΥΝΘΕΣΗ-ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Η Πρωτεΐνη C αποτελεί ένα σημαντικό φυσικό αντιπηκτικό παράγοντα με ταυτόχρονη αντιφλεγμονώδη και αντι-αποπτωτική δράση [66]. Πρόκειται για πρωτεΐνωση της οποίας η σύνθεσή γίνεται στο ήπαρ-εξαρτώμενη από τη βιταμίνη Κ και κυκλοφορεί ως προένζυμο. Ενεργοποιείται από το σύμπλεγμα Θρομβίνης-Θρομβομοντουλίνης, (ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C-APC) και έχοντας ως συμπαράγοντες την πρωτεΐνη S και φωσφολιπίδια, απενεργοποιεί και συμμετέχει στην αποδόμηση των ενεργοποιημένων παραγόντων πήξης, Va και VIIIa. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η ρύθμιση και ο έλεγχος του σχηματισμού θρόμβου σε εστίες αγγειακής βλάβης [67].

Το υπεύθυνο γονίδιο για τη σύνθεση της πρωτεΐνης C είναι το *PROCI* και εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 2 (2q13-q14) [68].

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ C

Η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C αποτελεί σπάνια γενετική-θρομβοφιλική διαταραχή που προδιαθέτει σε θρομβωτική νόσο, κυρίως φλεβική. Περιγράφηκε αρχικά το 1981 και κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό επιρατούντα χαρακτήρα [69]. Η επίπτωσή της υπολογίζεται περίπου στο 0.2%- 0.5% του γενικού πληθυσμού [70]. Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι μετάλλαξης της πρωτεΐνης που οδηγούν σε ανεπάρκεια αυτής [71]:

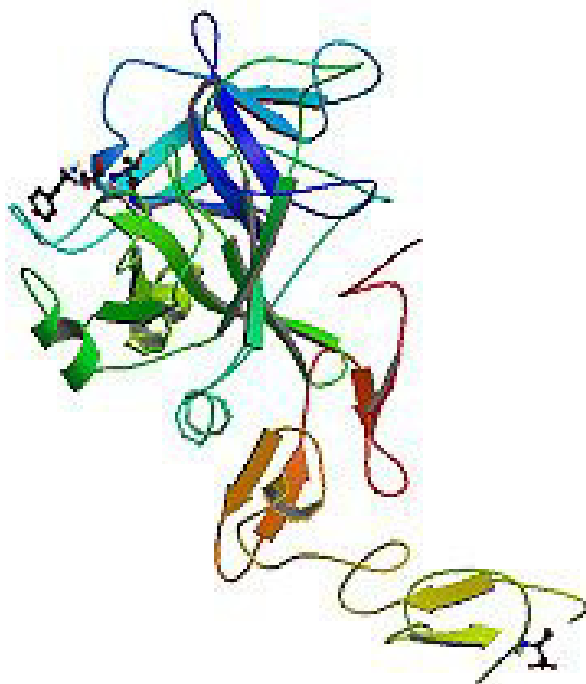
- **Τύπος I:** Ποσοτική διαταραχή της πρωτεΐνης. Είναι ο συνηθέστερος τύπος και χαρακτηρίζεται από μειωμένη σύνθεση ή μικρό χρόνο ημίσεως ζωής. Έχουν αναγνωριστεί περισσότερες από 160 μεταλλάξεις σχετικές με τον τύπο αυτό της ανεπάρκειας.
- **Τύπος II:** Ποιοτική διαταραχή της πρωτεΐνης. Στον τύπο αυτό η σύνθεση είναι φυσιολογική αλλά υπάρχει προβληματική αλληλεπίδραση αυτής με άλλα μόρια (θρομβομοντουλίνη, φωσφολιπίδια, παράγοντες Va/VIIIa).

Στην πλειονότητα των περιστατικών, η διαταραχή είναι ετερόζυγη και μέχρι το 1999, είχαν περιγραφεί μόνο 16 περιστατικά ομόζυγης μορφής της νόσου. Στην περίπτωση αυτή η νόσος εκδηλώνεται ως purpura fulminans στα νεογνά [72].

Επίκτητη ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C παρατηρείται σε διάφορες παθήσεις όπως στην ηπατική νόσο, τη διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και τη σηψαιμία [73].

ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΠΡΩΤΕΪΝΗ C

Η αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC-R) είναι μια αιμοστατική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από πτωχή ανταπόκριση στη δράση της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C. Μπορεί να είναι κληρονομική ή επίκτητη. Η πιο γνωστή και κοινή μορφή κληρονομικής APC-R είναι ο γενετικός πολυμορφισμός factor V Leiden ενώ η επίκτητη μορφή οφείλεται κυρίως σε αυξημένες συγκεντρώσεις του παράγοντα VIII [74].

Εικόνα 14. Δομή της πρωτεΐνης C

4.3.1.2 ΠΡΩΤΕΪΝΗ S

ΣΥΝΘΕΣΗ-ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Η πρωτεΐνη S είναι μία βιταμίνη- K-εξαρτώμενη πρωτεΐνη, η σύνθεση της οποίας γίνεται κατά πρώτο λόγο στο ήπαρ αλλά και στα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα μεγακαρυοκύτταρα και στα κύτταρα του εγκεφάλου. Δρα ως συμπαράγων και ενισχύει έτσι την αντιπηκτική λειτουργία της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C έναντι των παραγόντων Va και VIIIa. Η πρωτεΐνη S κυκλοφορεί στο πλάσμα σε δύο κύριες μορφές: την ελεύθερη μορφή που αποτελεί το 40% της πρωτεΐνης και τη δεσμευμένη μορφή με το C4b κλάσμα του συμπληρώματος που αποτελεί το υπόλοιπο 60%. Μόνο η ελεύθερη μορφή δύναται να λειτουργήσει ως συμπαράγων της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C και να ασκήσει αντιπηκτική δράση.

Επίσης η πρωτεΐνη S συνδέεται με αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια στην επιφάνεια των κυττάρων που βρίσκονται στη διαδικασία της απόπτωσης και λειτουργεί έτσι ως γέφυρα μεταξύ αυτών και φαγοκυττάρων [75,76].

Το υπεύθυνο γονίδιο για τη σύνθεση της πρωτεΐνης S είναι το *PROS1* και εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 3 [77].

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ S

Η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης S αποτελεί γενετική διαταραχή που κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και προκαλεί θρομβωτικά επεισόδια, κυρίως φλεβικά (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή), σε λιγότερο από τους μισούς ασθενείς που φέρουν τη διαταραχή, συνήθως μετά τη δεύτερη δεκαετία της ζωής τους [78].

Η συχνότητα της ανεπάρκειας στο γενικό πληθυσμό δεν είναι γνωστή. Στο λευκό πληθυσμό, ανεπάρκεια της πρωτεΐνης S διαπιστώνεται στο 1%-5% όσων αναφέρουν στο ιστορικό τους κάποιο φλεβικό θρομβωτικό επεισόδιο [79].

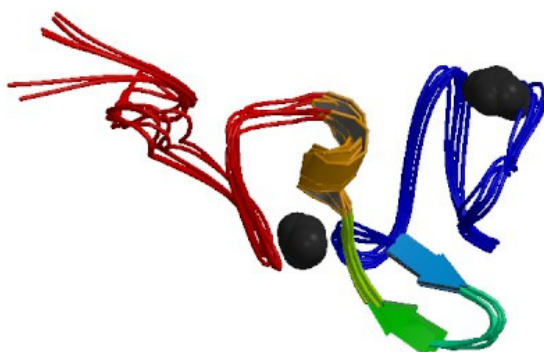
Υπάρχουν 3 τύποι ανεπάρκειας της πρωτεΐνης:

- **Τύπος I:** Πρόκειται για ποσοτική διαταραχή στα επίπεδα της ολικής αλλά και της ελεύθερης μορφής της πρωτεΐνης και της λειτουργικότητάς της.
- **Τύπος II:** Ποιοτική διαταραχή στη λειτουργία της πρωτεΐνης με φυσιολογικά επίπεδα της ολικής αλλά και της ελεύθερης μορφής.
- **Τύπος III:** Φυσιολογικά επίπεδα της ολικής αλλά μειωμένα επίπεδα της ελεύθερης μορφής [78].

Επίκτητη ανεπάρκεια της πρωτεΐνης S παρατηρείται σε διάφορες καταστάσεις, όπως έλλειψη βιταμίνης K, κύηση, αντισυλληπτικά φάρμακα, θεραπεία με βαρφαρίνη, ηπατική νόσος και χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις (HIV). Επίσης τα επίπεδα αυτής είναι χαμηλά σε οξέα θρομβωτικά επεισόδια καθότι συνδέεται με αυξημένα επίπεδα C4b κλάσματος του συμπληρώματος, το οποίο ανήκει στις πρωτεΐνες οξείας φάσης. Αυτός είναι και ο σπουδαιότερος λόγος για τον οποίο ο έλεγχος του θρομβοφιλικού προφίλ των ασθενών πρέπει να γίνεται αρκετές εβδομάδες μετά το οξύ θρομβωτικό επεισόδιο [73,80].

Τέλος, πρέπει να αναφέρουμε πως υπάρχει σημαντική επικάλυψη μεταξύ της ετεροζυγωτών και των υγιών με χαμηλά φυσιολογικά επίπεδα, γεγονός που καθιστά δύσκολη τη διάγνωση ετερόζυγης ανεπάρκειας της πρωτεΐνης με μόνο έναν εργαστηριακό έλεγχο.

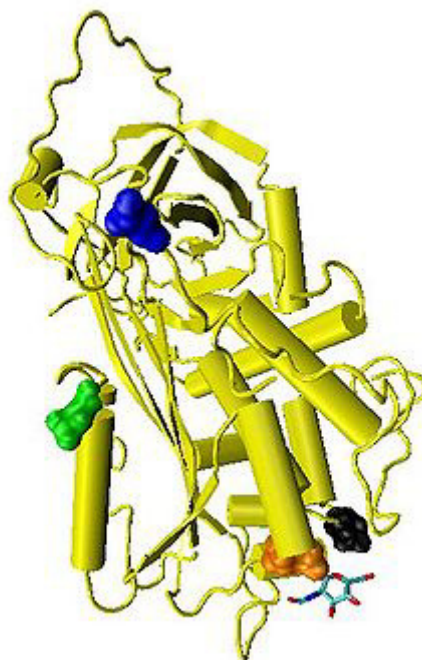
Εικόνα 15. Δομή της πρωτεΐνης S



4.3.1.3. ANTIΘΡΟΜΒΙΝΗ

ΣΥΝΘΕΣΗ-ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Η Αντιθρομβίνη είναι ένα μικρό μόριο γλυκοπρωτεΐνης το οποίο αποτελείται από 432 αμινοξέα και η σύνθεσή της πραγματοποιείται στο ήπαρ. Το μόριό της περιέχει τρεις δισουλφιδικούς δεσμούς και τέσσερις εστίες γλυκοσυλίωσης. Η κύρια μορφή της στο πλάσμα (90%) είναι η α , όπου ένας ολιγοσακχαρίτης κατέχει κάθε εστία γλυκοσυλίωσης. Στη μορφή β (10%), υπάρχει πάντα ελεύθερη κάποια από τις τέσσερις αυτές εστίες. Ο όρος αντιθρομβίνη III αναφέρεται σε μια μορφή της πρωτεΐνης που απενεργοποιεί τη θρομβίνη και είναι η μόνη από τις μορφές της πρωτεΐνης με ιατρική αξία [81,82].



Εικόνα 16. Δομή του μορίου της αντιθρομβίνης

Ο χρόνος ημίσειας ζωής του μορίου της στο πλάσμα είναι περίπου 3 ημέρες και τα φυσιολογικά της επίπεδα κυμαίνονται μεταξύ 75%-120% [83].

Οι 4 τόποι N-γλυκοσυλίωσης εντοπίζονται στο αμινοξύ της ασπαραγίνης (Asn) στις θέσεις 96, 135, 155 και 192 στην άλυσο των αμινοξέων. Στη σπανιότερη β μορφή, η θέση που παραμένει ελεύθερη είναι η 135 [81].

Η αντιθρομβίνη είναι μια σερπίνη, δηλαδή αναστολέας πρωτεολυτικών ενζύμων και η κύρια δράση της είναι η εξουδετέρωση της θρομβίνης, των ενεργοποιημένων παραγόντων IXa, Xa, XIa, XIIa αλλά και άλλων πρωτεϊνών που δε συμμετέχουν στη διαδικασία της πήξης, όπως είναι η τρυψίνη και τη C1s υπομονάδα του C1 κλάσματος του συμπληρώματος [84,85].

Η ανασταλτική αυτή λειτουργία της πρωτεΐνης γίνεται με τη σύνδεση της ενεργούς θέσης της πρωτεΐνάσης μεταξύ των θέσεων 393 (arg) και 394 (ser) του μορίου της. Πρόκειται για μια αρκετά αργή διαδικασία, η οποία όμως ενισχύεται σημαντικά από την ηπαρίνη [86].

Μελέτες έχουν καταδείξει ότι η συγκεκριμένη πρωτεΐνη ασκεί και αντι-αγγειογενετική δράση [87,88].

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΙΝΗΣ

Η ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης ήταν η πρώτη κληρονομική υπερπηκτική διαταραχή που αναγνωρίστηκε. Το 1965, ο Egeberg μελέτησε μια οικογένεια νορβηγών με σημαντικό ιστορικό θρομβωτικών επεισοδίων και διαπίστωσε πως όλα τα προσβεβλημένα μέλη είχαν συγκεντρώσεις στο πλάσμα τους ίσες με το 40%-50% των φυσιολογικών. Ακόλουθες μελέτες περιέγραψαν οικογένειες με παρόμοιες κλινικοεργαστηριακές διαταραχές [89].

Ετερόζυγη ανεπάρκεια αντιθρομβίνης ανευρίσκεται στο περίπου 4% των οικογενειών με κληρονομική θρομβοφιλία και στο 1% των ασθενών με επεισόδιο εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. Η συχνότητα της ανεπάρκειας στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται μεταξύ 1/250 και 1/500 και κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα [90]. Υπάρχουν 2 τύποι ανεπάρκειας της πρωτεΐνης:

- **Τύπος I:** Χαρακτηρίζεται τόσο από μείωση της δράσης της πρωτεΐνης, όσο και από ελάττωσή της στο πλάσμα των ασθενών. Πάνω από 80 σημειακές μεταλλάξεις έχουν περιγραφεί στον τύπο αυτό.
- **Τύπος II:** Χαρακτηρίζεται από φυσιολογικά επίπεδα αλλά μειωμένη δραστηριότητα αυτής. Πάνω από 35 σημειακές μεταλλάξεις έχουν περιγραφεί στον τύπο αυτό [91].

Διάφορες καταστάσεις δύνανται να προκαλέσουν επίκτητη ανεπάρκεια αντιθρομβίνης, με κυριότερες την ηπατική και νεφρική νόσο, την κύηση, τη σηψαιμία, τη διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, τα αντισυλληπτικά και η ηπαρίνη [92].

4.3.1.4. ΙΝΩΔΟΓΟΝΟ

ΣΥΝΘΕΣΗ-ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

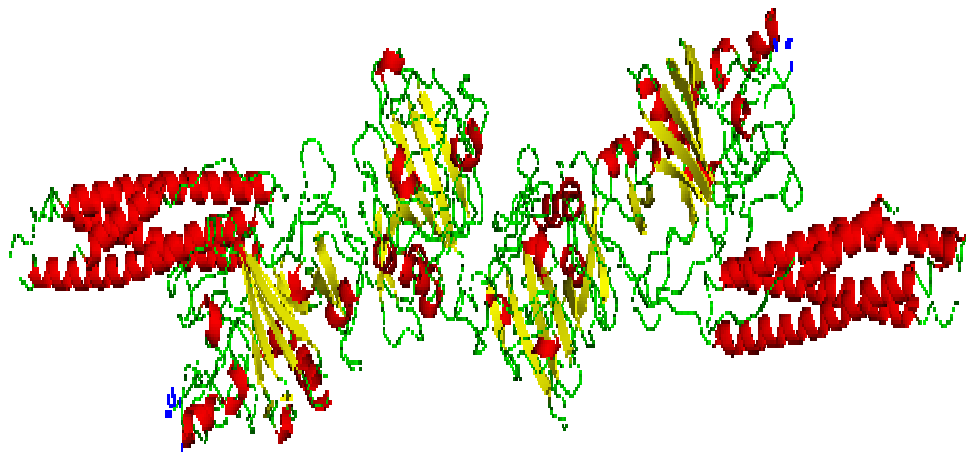
Το ινωδογόνο ή αλλιώς παράγον I, είναι μια γλυκοπρωτεΐνη (340Kda) της οποίας η σύνθεση γίνεται στο ήπαρ από ηπατοκύτταρα και μεγακαρυοκύτταρα και ανήκει στις πρωτεΐνες οξείας φάσης. Οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα κυμαίνονται μεταξύ 200-400 mg/dl. Το υπεύθυνο γονίδιο για τη σύνθεση του ινωδογόνου εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 4 (4q28). Πρόκειται για ένα εξαμερές το

Επίκτητοι και κληρονομικοί παράγοντες αιμόστασης και θρομβοφιλίας στην παθογένεια της πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας

οποίο αποτελείται από ένα ζεύγος τριών διαφορετικών αλυσίδων (α , β και γ) που συνδέονται με δισουλφιδικούς δεσμούς. Τα N- τελικά τμήματα αυτών των αλυσίδων εμπεριέχουν τις κυστεΐνες που συμμετέχουν στη διασύνδεση τους. Τα C- τελικά τμήματα των α , β και γ αλυσίδων περιέχουν ένα πεδίο περίπου 225 αμινοξέων το οποίο λειτουργεί ως μονάδα μοριακής αναγνώρισης. Πάνω στις α και β αλυσίδες υπάρχει μια μικρή αλληλουχία πεπτιδίων που αποτρέπουν το ινωδογόνο να σχηματίσει πολυμερή με το ίδιο του το μόριο [93].

Το ινωδογόνο μέσω της θρομβίνης μετατρέπεται σε ινική η οποία πολυμερίζεται και σε σύνδεση με τον παράγοντα VIII και τα αιμοπετάλια σχηματίζει τους θρόμβους. Επίσης, σχηματίζει γέφυρες σύνδεσης μεταξύ των αιμοπεταλίων καθώς συνδέεται με τις GPIIb/IIIa γλυκοπρωτεΐνες της επιφάνειάς τους.

Η υπερिनωδογοναιμία οδηγεί σε υπερβολική δημιουργία ινικής και συνακόλουθη θρόμβωση [93,94].



Εικόνα 17. Δομή του μορίου του ινωδογόνου

4.4. ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (σύνδρομο του Hughes) είναι μια θρομβοφιλική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από επανειλημμένα αρτηριακά και φλεβικά θρομβωτικά επεισόδια, καθ'έξιν εκτρώσεις και την παρουσία κυκλοφορούντων αντιφωσφολιπιδικών (APL) αντισωμάτων. Όταν δε συσχετίζεται με κάποιο συστηματικό νόσημα, χαρακτηρίζεται ως πρωτοπαθές. Περιγράφηκε αρχικά το 1983 και στις Η.Π.Α υπολογίζεται ότι εμφανίζονται γύρω στα 35.000 νέα περιστατικά φλεβικής θρόμβωσης το χρόνο, συσχετιζόμενα με το σύνδρομο και περίπου 5.000 νέα περιστατικά αρτηριακής θρόμβωσης. Ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα έχουν 3-10 φορές αυξημένο κίνδυνο για επανειλημμένα θρομβωτικά επεισόδια [95,96].

4.4.1. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η αιτιολογία της ύπαρξης των αντιφωσφολιπιδικών (APL) αντισωμάτων βρίσκεται υπό διερεύνηση και έχουν προταθεί αρκετές υποθέσεις. Έχουν αναφερθεί διασυνδέσεις του HLA συστήματος μαζί με οικογενή συσχέτιση με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια. Βακτηριδιακές και ιογενείς λοιμώξεις έχουν επίσης ενοχοποιηθεί. Συγκεκριμένα, λιπίδια από την εξωτερική επιφάνεια Gram αρνητικών βακτηριδίων έχει αποδειχθεί πως προκαλούν τη δημιουργία αντισωμάτων έναντι της beta-2- γλυκοπρωτεΐνης-I (B2GPI) και αντιπηκτικού του λύκου (L.A) ενώ κάποια στελέχη ιών που συνδέονται με φωσφολιπίδια, προκαλούν δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων [97,98].

Επιπρόσθετα, η απόπτωση, ένας μηχανισμός προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου, έχει προσφάτως προταθεί ως αιτιοπαθολογικός μηχανισμός του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου. Οι κυτταρικές μεμβράνες των θηλαστικών αποτελούνται από δύο στρώματα. Στο εξωτερικό στρώμα βρίσκεται ουδέτερη χολίνη που περιέχει φωσφολιπίδια, ενώ στο εσωτερικό υπάρχουν ανιονικά αμινοφωσφολιπίδια όπως οι φωσφατιδιλεθανολαμίνες και η φωσφατιδιλσερίνη. Στις αρχικές φάσεις της απόπτωσης γίνεται επιφανειακή έκθεση αυτών των αμινοφωσφολιπιδίων, απαραίτητη για απομάκρυνση των αποπτωτικών κυττάρων από

μακροφάγα και άλλα φαγοκύτταρα. Παρατεταμένη έκθεση αυτών των λιπιδίων δύναται να συσχετίζεται με τη δημιουργία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων [97,99].

4.4.2. ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΑΙΜΟΣΤΑΤΙΚΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ

Η θρομβοφιλική διάθεση που παρατηρείται στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο οφείλεται στην παρέμβαση των αντιφωσφολιπιδικών (APL) αντισωμάτων στη φυσιολογική ενεργοποίηση και λειτουργία της πρωτεΐνης C και στην απενεργοποίηση των παραγόντων Va και VIIIa από αυτήν [100].

Η δραστηριότητα της αντιθρομβίνης μειώνεται επίσης σημαντικά εξαιτίας της αλληλεπίδρασης των αντισωμάτων με την ενδογενή ηπαρίνη, ενώ άλλοι πιθανοί μηχανισμοί είναι η ενίσχυση της αιμοπεταλιακής δραστηριότητας και η παραγωγή θρομβοξάνης [97,101].

Παρακάτω παρατίθενται τα σύγχρονα διαγνωστικά κριτήρια του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου. Η παρουσία ενός κλινικού και ενός εργαστηριακού κριτηρίου είναι απαραίτητα για οριστική διάγνωση [102].

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

Διαγνωστικά κριτήρια αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου

Κλινικά Κριτήρια

- Επιβεβαιωμένο επεισόδιο αρτηριακής και/ή φλεβικής θρόμβωσης σε οποιοδήποτε όργανο ή ιστό
- Νοσηρότητα Κύησης
 - Εμβρυϊκός θάνατος μετά τις 10 εβδομάδες κυοφορίας με φυσιολογική μορφολογία του εμβρύου
 - Τρεις ή περισσότερες αυτόματες εκτρώσεις πριν από τις 10 εβδομάδες κυοφορίας
 - Πρόωρες γεννήσεις εξαιτίας πλακουντιακής ανεπάρκειας, προεκλαμψίας ή εκλαμψίας πριν τις 34 εβδομάδες κυοφορίας

Εργαστηριακά Κριτήρια

- IgG και/ή IgM αντισώματα αντικαρδιολιπίνης σε μέτριους ή υψηλούς τίτλους σε δύο τουλάχιστον μετρήσεις με μεσοδιάστημα 6 εβδομάδων
- Ανίχνευση αντιπηκτικού του λύκου (L.A) σε δύο τουλάχιστον μετρήσεις με μεσοδιάστημα 6 εβδομάδων
- Αποκλεισμός άλλων αιτιών θρομβοφιλίας

8^ο Διεθνές Συμπόσιο για τα Αντιφωσφολιπιδικά Αντισώματα

4.4.3. ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Τα αντιφωσφολιπιδικά (APL) αντισώματα διακρίνονται σε αντισώματα έναντι της καρδιολιπίνης (ACL) που ανιχνεύονται με τη χρήση καρδιολιπίνης ως αντιγόνου σε χημικές αναλύσεις στερεάς φάσης, και στο αντιπηκτικό του λύκου (L.A) που ανιχνεύεται από την ιδιότητά του να προκαλεί παράταση του χρόνου αντιδράσεων

Επίκτητοι και κληρονομικοί παράγοντες αιμόστασης και θρομβοφιλίας στην παθογένεια της πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας

πήξης που βασίζονται στη χρήση φωσφολιπιδίων, όπως το τεστ του Russell. Πιο πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα είναι μια ετερογενής ομάδα αντισωμάτων που αντιδρούν με την B2GPI, την προθρομβίνη, την αννεξίνη και άλλα συστατικά του αίματος. Πολλά από τα αντισώματα αυτά χρειάζονται την παρουσία της B2GPI για να συνδεθούν με τα φωσφολιπίδια.

Τέλος να αναφέρουμε πως ο όρος «αντιπηκτικό του λύκου» περιγράφει την αντιπηκτική δράση των συγκεκριμένων αντισωμάτων *in vitro*, καθώς *in vivo* ασκούν προθρομβωτική δράση [103,104].

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Στόχοι Αντιφωσφολιπιδικών Αντισωμάτων

B2GPI
Πρωτεΐνη C
Πρωτεΐνη S
Προθρομβίνη
Θρομβομοντουλίνη
Αννεξίνη V
Φωσφατιδιλσερίνη
Φωσφατιδιλγολίνη

4.5. ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ

4.5.1. FACTOR V LEIDEN (G1691A)

4.5.1.1. ΟΡΙΣΜΟΣ

Ο παράγων V Leiden, είναι μια θρομβοφιλική διαταραχή που κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και οδηγεί σε μια μορφή του παράγοντα που ανθίσταται στη δράση της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C. Η μετάλλαξη του γονιδίου F5 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1 και κωδικοποιεί τον παράγοντα V, οφείλεται σε αντικατάσταση μιας γουανίνης από μια αδενίνη στη νουκλεοτιδιακή θέση 1691, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση μιας αργινίνης από ένα γλουταμινικό οξύ στη θέση 506. Η ανθεκτική αυτή μορφή της πρωτεΐνης οδηγεί σε αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο λόγω υπερπαραγωγής θρομβίνης και ινικής [105,106]. Ταυτοποιήθηκε πρώτη φορά στην πόλη Leiden της Ολλανδίας το 1994.

4.5.1.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Μελέτες έχουν καταδείξει πως περίπου το 5% των Βορειοευρωπαίων και των Καυκάσιων της Β.Αμερικής είναι φορείς του παράγοντα. Η νόσος είναι λιγότερο κοινή στους ισπανούς και στους αфро-αμερικάνους και εξαιρετικά σπάνια στην Ασία. Έως και το 30% των ασθενών με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή πνευμονική εμβολή φέρουν αυτήν την πάθηση. Ο παράγων V Leiden διπλασιάζει τον κίνδυνο εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. Ομοζυγωτία απαντάται σε λιγότερο από το 1% εκείνων που φέρουν τον πολυμορφισμό και προκαλεί σοβαρή κλινική κατάσταση [107].

Η παρουσία προδιαθεσικών παραγόντων θρόμβωσης όπως το κάπνισμα, το αντισυλληπτικά και σοβαρές χειρουργικές επεμβάσεις, αυξάνουν επιπλέον τον κίνδυνο για ένα άτομο με γενετική προδιάθεση στον παράγοντα V Leiden να εμφανίσει εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Γυναίκες κατά την κύηση με τον πολυμορφισμό αυτόν, έχουν αυξημένο κίνδυνο για εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή πνευμονική εμβολή, για προεκλαμψία, αποβολές, γέννηση νεκρών εμβρύων ή εμβρύων με μικρό σωματικό βάρος [108].

4.5.2. FACTOR V H1299R

Ο R2 απλότυπος του παράγοντα V χαρακτηρίζεται από μια ήπια μείωση των ολικών επιπέδων του παράγοντα με συνοδή σχετική αύξηση της πιο θρομβογενούς ισομορφής FV1. Ο γενετικός πολυμορφισμός H1299R είναι μία από τις μεταλλάξεις που οδηγούν σε αυτόν τον απλότυπο και οφείλεται σε αντικατάσταση μιας αδενίνης από μια γουανίνη στη θέση 4070 της νουκλεοτιδιακής αλληλουχίας [109].

4.5.3. ΥΠΕΡΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΑΙΜΙΑ & ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΤΟΥ ENZYMOY MTHFR

Η ομοκυστεΐνη είναι ένα αμινοξύ που περιέχει θείο, συντίθεται από τον καταβολισμό της μεθειονίνης και συμμετέχει σε μεταβολικές οδούς σχηματισμού άλλων αμινοξέων [110]. Η υπερομοκυστεΐναιμία έχει συσχετιστεί με αθηρωμάτωση και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, επιπλοκές κύησης, νοητικές διαταραχές, γνωσιακές διαταραχές στους ενήλικες, σχιζοφρένεια, ψωρίαση και ορισμένους όγκους. Υπάρχουν αρκετά επίκτητα (πίνακας 3) και γενετικά αίτια υπερομοκυστεΐναιμίας που ενέχουν διάφορους πολυμορφισμούς και διαταραχές διαφόρων ενζύμων, όπως της μεθυλεν-τετρα-υδροφολικής αναγωγής (MTHFR), της συνθετάσης της μεθειονίνης και της β-συνθετάσης της κυσταθειονίνης [111].

Το ένζυμο MTHFR ανάγει το 5,10- μεθυλεν-τετρα-υδροφολικό οξύ σε 5,10- μεθυλ-τετρα-υδροφολικό οξύ.

Το 5,10- μεθυλεν-τετρα-υδροφολικό οξύ χρησιμοποιείται για τη μετατροπή του dUMP σε dTMP για de novo σύνθεση θυμίνης.

Το 5,10- μεθυλ-τετρα-υδροφολικό οξύ χρησιμεύει για τη μετατροπή της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη μέσω του ενζύμου συνθετάση της μεθειονίνης.

Το ένζυμο MTHFR χρησιμοποιεί το NAD(P)H ως μέσω αναγωγής και έχει δύο ισομορφές (70 kDa και 77 kDa). Το υπεύθυνο για την κωδικοποίησή του γονίδιο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 1 και συγκεκριμένα στο μικρό σκέλος του χρωμοσώματος, στη θέση 36.3. Υφίστανται γύρω στους 24 διαφορετικούς γενετικούς πολυμορφισμούς του γονιδίου, με τους πιο σημαντικούς να είναι οι C677T και A1298C [112].

4.5.3.1. *MTHFR C677T*

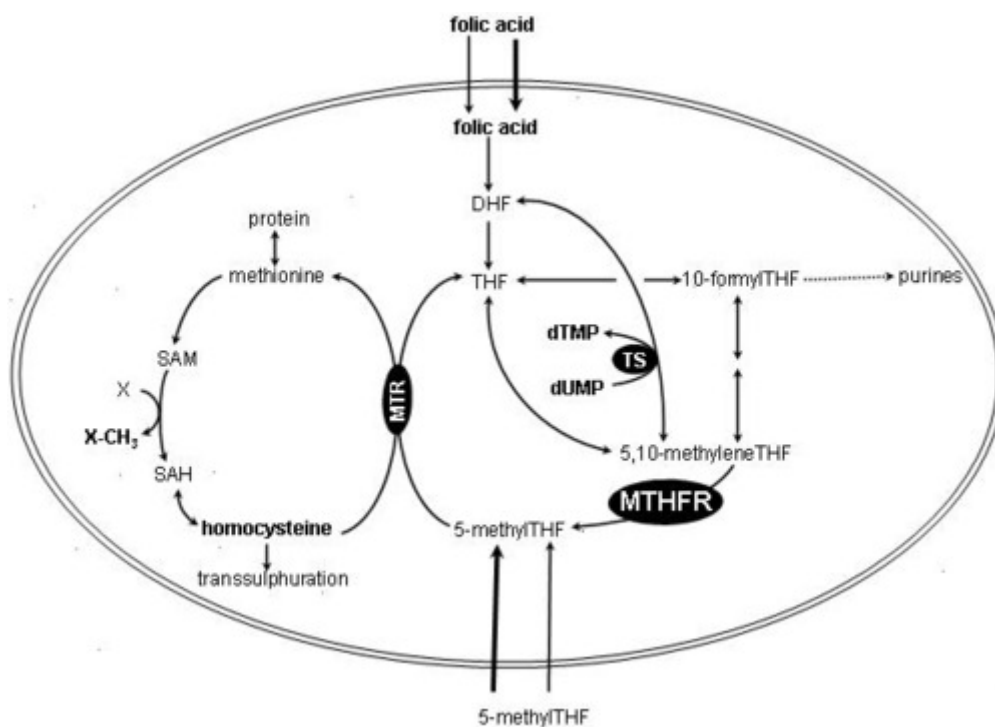
Ο πολυμορφισμός αυτός χαρακτηρίζεται από αντικατάσταση του αμινοξέος αλανίνης από βαλίνη, η οποία προκύπτει από την αντικατάσταση στη θέση 677 της νουκλεοτιδιακής αλληλουχίας μιας κυτοσίνης από μια θυμίνη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την κωδικοποίηση μιας πιο θερμοευαίσθητης μορφής του ενζύμου με μειωμένη δραστηριότητα. Μόνο η ομοζυγωτία στη συγκεκριμένη μετάλλαξη σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης και θρομβοφιλικό κίνδυνο και η συχνότητά της είναι 20% στους Ιταλούς και τους ισπανικούς πληθυσμούς της Αμερικής και λιγότερο από 1% στους αфро-αμερικάνους [113,114].

4.5.3.2. *MTHFR A1298C*

Ο πολυμορφισμός αυτός χαρακτηρίζεται από αντικατάσταση του αμινοξέος γλουταμίνης από αλανίνη, η οποία προκύπτει από την αντικατάσταση στη θέση 1298 της νουκλεοτιδιακής αλληλουχίας μιας αδενίνης από μια κυτοσίνη. Σε περίπτωση ομοζυγωτίας προκαλεί μείωση έως και 40% στη δραστηριότητα του ενζύμου [115,116].

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. *Επίκτητα Αίτια Υπερομοκυστεϊναιμίας*

Ανεπάρκεια φυλλικού οξέος
Ανεπάρκεια βιταμινών B12 ή B6
Ηλικία
Κάπνισμα
Αλκοόλ
Νεφρική ανεπάρκεια
Ηπατική ανεπάρκεια
Φάρμακα (μεθοτρεξάτη, τριμεθοπρίμη, χοληστεραμίνη)



Εικόνα 18. Κύκλος του φυλλικού οξέος

4.5.4. ΠΡΟΘΡΟΜΒΙΝΗ G20210A

4.5.4.1. ΟΡΙΣΜΟΣ

Η προθρομβίνη (παράγων II) είναι η πρόδρομη ουσία της θρομβίνης, του τελικού δηλαδή προϊόντος του καταρράκτη της πήξης. Η σύνθεσή της εξαρτάται από τη βιταμίνη K και πραγματοποιείται στο ήπαρ. Ο χρόνος ημίσεως ζωής της είναι περίπου 3-5 ημέρες. Το υπεύθυνο γονίδιο για την κωδικοποίηση της προθρομβίνης εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 11 (11p11-q12) [117]. Ο πολυμορφισμός G20210A του γονιδίου περιγράφηκε αρχικά το 1996 από τον Poort και είναι η δεύτερη πιο κοινή κληρονομική θρομβοφιλική διαταραχή μετά τον παράγοντα V Leiden [118].

Επίκτητοι και κληρονομικοί παράγοντες αιμόστασης και θρομβοφιλίας στην παθογένεια της πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας

Οφείλεται σε αντικατάσταση του νουκλεοτιδίου γουανίνης από αδενίνη στη νουκλεοτιδική θέση 20210. Η μετάλλαξη αυτή προκαλεί αυξημένα αντιγονικά επίπεδα προθρομβίνης και αυξημένη δραστηριότητα αυτής [119].

4.5.4.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Μελέτες έχουν καταδείξει ότι η επίπτωση του πολυμορφισμού G20210A στους Καυκάσιους πληθυσμούς είναι περίπου 2%, με σημαντική γεωγραφική μεταβλητότητα. Στη Ν.Ευρώπη η συχνότητα κυμαίνεται στο 3% ενώ είναι εξαιρετικά σπάνιος στην Ασία και Αφρική [117,119].

4.5.5. GPIIIaL33P

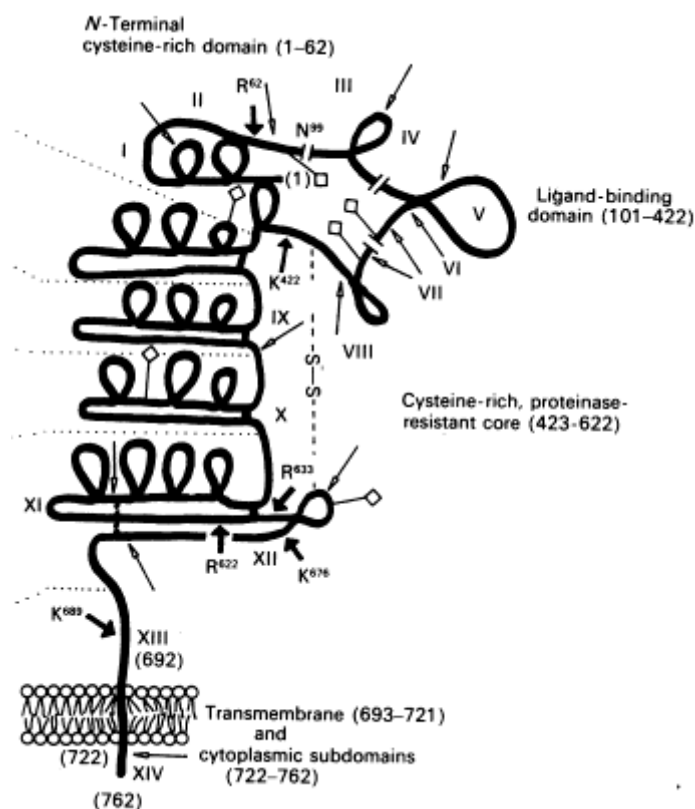
Οι ιντεγκρίνες (integrins) είναι ετεροδιμερή της κυτταρικής επιφάνειας και σχηματίζονται από μια α και μια β υπομονάδα. Η γλυκοπρωτεΐνη IIIa (GPIIIa ή βήτα 3 υπομονάδα) αποτελεί μια κοινή βήτα- υπομονάδα της βήτα 3 οικογένειας των ιντεγκρινών. Όταν συνδέεται με τη γλυκοπρωτεΐνη IIb (GPIIb), σχηματίζει το σύμπλεγμα GPIIb-IIIa που αποτελεί των υποδοχέα του ινωδογόνου, του παράγοντα von Willebrand και άλλων πρωτεϊνών συγκόλλησης στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων [120]. Η χημική ανάλυση της GPIIIa υποδεικνύει ότι αποτελείται από τα εξής μέρη [120,121]:

- το N-τελικό τμήμα που είναι πλούσιο σε κυστεΐνη και ανθεκτικό στη δράση πρωτεϊνολύσεων (GPIIIa 1-62)
- το τμήμα που δρα ως υποδοχέας του ινωδογόνου και άλλων συγκολλητικών πρωτεϊνών (GPIIIa 101-422)
- τον πυρήνα που είναι επίσης πλούσιος σε κυστεΐνη και ανθεκτικός στη δράση πρωτεϊνολύσεων (GPIIIa 423-622)
- το C-τελικό τμήμα που αποτελεί εξωκυττάρια υπομονάδα (GPIIIa 623-692)
- ένα διαμεμβρανικό τμήμα (GPIIIa 693-721)
- και τέλος ένα κυτταροπλασματικό τμήμα (GPIIIa 722-762).

Το σύμπλεγμα GPIIb-IIIa αποτελείται από δύο αλύσους γλυκοπρωτεΐνης IIβ και μία αλυσίδα γλυκοπρωτεΐνης IIIa. Το γονίδιο που κωδικοποιεί τις δύο αυτές γλυκοπρωτεΐνες εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 17 (17q21) [122].

Ο A1/A2 γενετικός πολυμορφισμός του γονιδίου που κωδικοποιεί τη γλυκοπρωτεΐνη IIIa οφείλεται σε αντικατάσταση θυμίνης από κυτοσίνη στη νουκλεοτιδική θέση 1565 και προκαλεί αυξημένη συνάθροιση αιμοπεταλίων και αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο. Σύμφωνα με μελέτες, η κατοχή ενός A2 αλληλόμορφου γονιδίου αυξάνει τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο και έμφραγμα του μυοκαρδίου [123].

Εικόνα 19. Δομή του μορίου της γλυκοπρωτεΐνης GPIIIa



4.5.6. ACE I/D

Σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της αθηροσκλήρωσης ασκεί το σύστημα Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης (Renin-Angiotensin-Aldosterone System – RAAS) που διακρίνεται σε ενδοκρινές και ιστικό. Κεντρικά σημεία του συστήματος RAAS που αποτελούν και φαρμακευτικούς στόχους είναι η μετατροπή

της Αγγειοτενσίνης I (AT I) σε Αγγειοτενσίνη II (AT II) με τη δράση του μετατρεπτικού ενζύμου της AT I (Angiotensin Converting Enzyme-ACE) και η επίδραση της ATII στους υποδοχείς της. Στο ιντρόνιο 16 του γονιδίου του ενζύμου ACE (17q23) έχει βρεθεί ο πολυμορφισμός I/D που προκύπτει από την παρουσία (Insertion-I) ή την απουσία (Deletion-D) μιας Alu αλληλουχίας μήκους 287 bp, δημιουργώντας τρεις διακριτούς γονότυπους: I/I, I/D και D/D [124]. Οι ομοζυγώτες D/D παρουσιάζουν αύξηση κατά 50% των επιπέδων του ACE στον ορό σε σχέση με τους ομοζυγώτες I/I. Οι ετεροζυγώτες I/D εμφανίζουν ενδιάμεσα επίπεδα [125,126].

Ο D/D γονότυπος του μετατρεπτικού ενζύμου της AT I πιθανώς ασκεί προθρομβωτική δράση προκαλώντας υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών και ανεπάρκεια του πλασμινογόνου λόγω αυξημένης σύνθεσης αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου 1 (PAI-1) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τις λείες μυϊκές ίνες [127].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5. ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι η διερεύνηση ύπαρξης πιθανής συσχέτισης μεταξύ μη- Αρτηριτιδικής- Πρόσθιας Ισχαιμικής Οπτικής Νευροπάθειας και ενός ευρέος φάσματος θρομβοφιλικών παραγόντων που περιλαμβάνει τα επίπεδα ινωδογόνου, των πρωτεϊνών C, S και αντιθρομβίνης III, την αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC-R), το αντιπηκτικό του λύκου και μια μεγάλη σειρά γενετικών πολυμορφισμών όπως οι παράγοντες V Leiden, V H1299R, II G20210A, οι πολυμορφισμοί του ενζύμου MTHFR, C677T και A1298C, και οι μεταλλάξεις GPIIIa A1/A2 και ACE I/D.

6. ΥΛΙΚΟ & ΜΕΘΟΔΟΣ

6.1. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Διαγνωστικά κριτήρια και κριτήρια αποκλεισμού

Πρόκειται για μια προοπτική, μονοκεντρική μελέτη και η ομάδα μελέτης αποτελείτο από 77 συναπτούς ασθενείς με μη- Αρτηριτιδική- Πρόσθια Ισχαιμική Οπτική Νευροπάθεια που παραπέμφθηκαν στην Πανεπιστημιακή Οφθαλμολογική Κλινική των Ιωαννίνων μεταξύ Νοεμβρίου του 2003 και Μαΐου 2008. Όλοι οι ασθενείς τελούσαν υπό τριμηνιαίο follow-up. Τα διαγνωστικά κριτήρια για τους ασθενείς ήταν τα ακόλουθα:

- Αιφνίδια μείωση της όρασης
- Νωθρή αντίδραση της κόρης στο φως
- Έκπτωση των οπτικών πεδίων συνεπής με Πρόσθια Ισχαιμική Οπτική Νευροπάθεια
- Οίδημα της οπτικής θηλής

Όλοι οι ασθενείς με οίδημα της οπτικής θηλής υπεβλήθησαν σε πλήρη οφθαλμολογική εξέταση η οποία περιλάμβανε τη μέτρηση της καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας, βιομικροσκόπηση, μέτρηση της ενδοφθάλμιας πίεσης, εξέταση του

βυθού υπό μυδρίαση, φλουοραγγειογραφικό έλεγχο και στατική και κινητική περιμετρία.

Για τον αποκλεισμό της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας, κατά την εισαγωγή του εκάστοτε ασθενούς γινόταν λήψη λεπτομερούς ιστορικού που περιλάμβανε τα συστηματικά της συμπτώματα με συνοδό μέτρηση της C- αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και της ταχύτητας καθίζησης των ερυθροκυττάρων (ΤΚΕ).

Επίπεδα ΤΚΕ πάνω από 35 mm/h και επίπεδα CRP πάνω από 5 mg/L θεωρούνταν ύποπτες για την αρτηριτιδική μορφή της νόσου και ασθενείς με τις ως άνω τιμές αποκλείονταν από την έρευνα. Επιπρόσθετα, σε ύπαρξη κλινικών σημείων, διενεργήθηκε βιοψία των κροταφικών αρτηριών. Τα άνωθεν κριτήρια σε συνδυασμό με αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων χρησίμευαν για τον αποκλεισμό φλεγμονωδών καταστάσεων στους ασθενείς και την ομάδα ελέγχου.

Η ομάδα ελέγχου (control group) αποτελείτο από 60 συναπτά υγιή άτομα, παρόμοιας ηλικίας και φύλου και από την ίδια γεωγραφική περιοχή που προσήλθαν στην Πανεπιστημιακή Οφθαλμολογική Κλινική των Ιωαννίνων για να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση καταρράκτη και είχαν ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό αναφορικά με Πρόσθια Ισχαιμική Οπτική Νευροπάθεια, απόφραξη αρτηρίας ή φλέβας αμφιβληστροειδούς ή οποιουδήποτε άλλου θρομβωτικού επεισοδίου.

Όλοι οι ασθενείς και η ομάδα ελέγχου δεν τελούσαν υπό καμία οξεία φλεγμονώδη κατάσταση και ήταν ελεύθεροι από αυτοάνοσα νοσήματα, ηπατική ή νεφρική νόσο, μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές και κανείς δε λάμβανε αντιπηκτικά ή αντισυλληπτικά φάρμακα.

Σε όλους τους ασθενείς γινόταν η διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας (MRI) κόγχων-εγκεφάλου για τον αποκλεισμό απομυελινωτικών παθήσεων, ενδοκρανιακών ή ενδοκογχικών όγκων.

Τα δείγματα του αίματος που αφορούσαν τον έλεγχο του θρομβοφιλικού προφίλ, λαμβάνονταν τουλάχιστον 6 εβδομάδες μετά από την έναρξη της νόσου –με βάση το χρόνο που οι ασθενείς ανέφεραν την έναρξη των συμπτωμάτων τους- έτσι ώστε να επιστρέψουν οι πρωτεΐνες οξείας φάσεως στα φυσιολογικά επίπεδα. Κάθε παθολογικό αποτέλεσμα επανελέγχονταν άλλες δύο φορές ακόμα με μεσοδιαστήματα 6 εβδομάδων και με προσοχή ότι οι ασθενείς ή τα υγιή άτομα δε βρίσκονταν υπό κάποια φλεγμονώδη κατάσταση. Εάν το αρχικό παθολογικό αποτέλεσμα Επίκτητοι και κληρονομικοί παράγοντες αιμόστασης και θρομβοφιλίας στην παθογένεια της πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας

επαληθευόταν, τότε το αποτέλεσμα της τελευταίας δειγματοληψίας λαμβάνονταν υπ' όψιν.

6.2. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Δείγματα αίματος, όγκου 15ml ελήφθησαν από κάθε ασθενή μέσω παρακέντησης περιφερικών φλεβών και διενεργήθηκε εργαστηριακή μέτρηση των επίπεδων στο πλάσμα του ινωδογόνου, των πρωτεϊνών C, S, αντιθρομβίνης III, της αντίστασης στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC-R) και του αντιπηκτικού του λύκου. Το αίμα διαχωρίστηκε σε δείγματα των 4,5 ml και μεταφέρθηκε σε σωληνάρια εμπεριέχοντα 0,5 ml κιτρικού νατρίου (Becton-Dickinson Vacutainer, Plymouth, UK). Το αίμα αναμίχθηκε προσεκτικά με το αντιπηκτικό και εν συνεχεία τα σωληνάρια φυγοκεντρήθηκαν δις στα 2000g για 10 λεπτά. Το πλάσμα που αποκτήθηκε με τη διαδικασία αυτή, διαχωρίστηκε και αφού τοποθετήθηκε σε πλαστικά σωληνάρια ακολούθησε η κατάψυξή του στους -70°C έως να αναλυθεί περαιτέρω.

Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας εμπορικά αντιδραστήρια (Dade –Behring) σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή και τα αντίστοιχα επίπεδα των πρωτεϊνών στο πλάσμα μετρήθηκαν στο μοντέλο BCS του Behring Coagulation Analyzer (Dade -Behring, Marburg, Germany).

Τα επίπεδα ινωδογόνου στο πλάσμα (mg/dL) μετρήθηκαν σύμφωνα με τη μέθοδο του Clauss με τη χρήση του Multifibren Kit (Dade –Behring).

Το ποσοστό (%) της δραστηριότητας στο πλάσμα της πρωτεΐνης C και της αντιθρομβίνης III μετρήθηκαν με χρωμογονιδιακούς προσδιορισμούς με τη χρήση των Berichrom*Protein C and Berichrom*Antithrombin III(A) Kits (Dade –Behring).

Το ποσοστό (%) της δραστηριότητας στο πλάσμα της πρωτεΐνης S μετρήθηκε με τη βοήθεια του Protein S Ac Kit. (Dade –Behring).

Το screening για το αντιπηκτικό του λύκου έγινε με το αντιδραστήριο LA1 Screening Reagent και η επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων με το αντιδραστήριο LA2 confirmation Reagent με μέθοδο βασιζόμενη στο Dilute Russel's Viper Venom test (DRVVT).

Η αντιπηκτική ικανότητα της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας το *ProC Global Kit* (Dade –Behring).

Σύμφωνα με το αιματολογικό εργαστήριο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, οι κατώτερες οριακές τιμές είναι το 60% για την πρωτεΐνη S, το 70% για την πρωτεΐνη C και το 75% για την αντιθρομβίνη III.

Η διερεύνηση των γενετικών πολυμορφισμών έγινε μέσω της αλυσωτής αντίδρασης πολυμεράσης (polymerase chain reaction) και τη βοήθεια ενζύμων περιορισμού (restriction enzyme digestion). Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν τα ένζυμα *MnII* για τον παράγοντα V Leiden, *RsaI* για τον παράγοντα V H1299R, *HindIII* για τον πολυμορφισμό G20210A, *HinfI* για τον MTHFR C677T, *MboII* για τον MTHFR A1298C, *MspI* για τον A1/A2 πολυμορφισμό της γλυκοπρωτεΐνης GPIIIa και τέλος το *HinfI* για τον πολυμορφισμό I/D για το ACE.

Για του πολυμορφισμούς σχετικά με το γονίδιο που κωδικοποιεί το ένζυμο MTHFR, μόνο η ομοζυγωτία ελήφθη υπ' όψιν.

6.3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με την εφαρμογή του προγράμματος SPSS (Statistical Package for Social Sciences) έκδοση 14.0, χρησιμοποιώντας παραμετρικές και/ή μη-παραμετρικές (Fisher's exact test) διαδικασίες όπου ήταν απαραίτητο. Τιμές του $p < 0,05$ θεωρήθηκαν ως στατιστικά σημαντικές.

7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

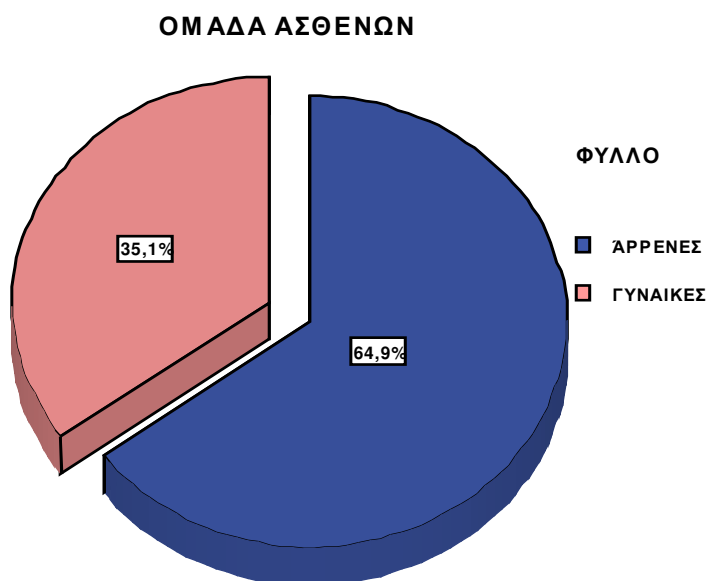
Σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια, τρεις ασθενείς με πιθανή γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα δε συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Ένας ακόμα άρρεν ασθενής με μηνιγγίωμα εντοπιζόμενο πλησίον της οροφής του αριστερού κόγχου, επίσης αποκλείστηκε. Όλοι οι ασθενείς και η ομάδα ελέγχου ήταν ελεύθεροι από αυτοάνοσα νοσήματα, κανείς δε λάμβανε αντιπηκτικά ή αντισυλληπτικά φάρμακα και δεν είχαν κάποια κλινική ή εργαστηριακή ένδειξη ότι τελούσαν υπό κάποια οξεία φλεγμονώδη κατάσταση.

Εβδομήντα-επτά (77) συναπτοί ασθενείς με οριστική διάγνωση μη-Αρτηριτιδικής- Πρόσθιας Ισχαιμικής Οπτικής Νευροπάθειας και σε πλήρη συμφωνία με τα προαναφερθέντα διαγνωστικά κριτήρια, συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα. Συγκεκριμένα επρόκειτο για 50 (64,9%) άρρενες και 27 (35,1%) γυναίκες (**Εικόνα 20**) με μέση ηλικία 63.4 ± 9.3 έτη (εύρος, 47 έως 85). Στοιχεία που προέκυψαν κατά την καταγραφή του ιστορικού των ασθενών αναφορικά με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό θρομβεμβολισμού, συνοψίζονται στον **πίνακα 4**.

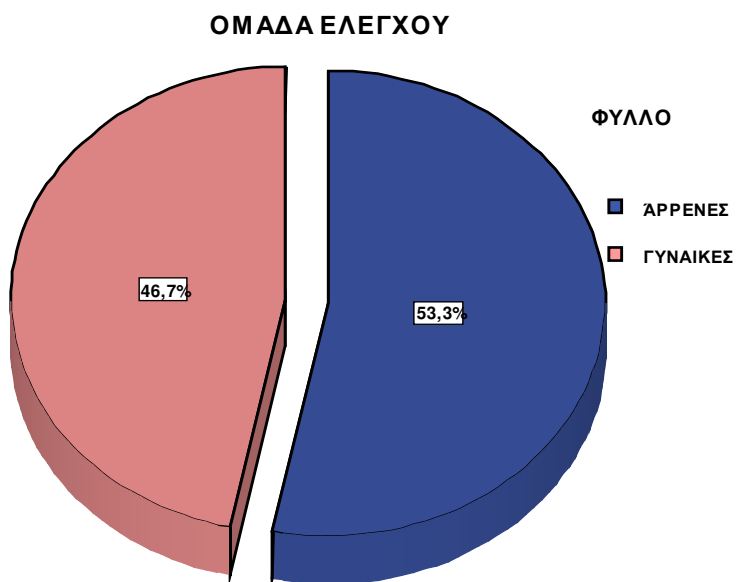
Την ομάδα ελέγχου αποτελούσαν 60 συναπτά υγιή άτομα, παρόμοιας ηλικίας και φύλου και από την ίδια γεωγραφική περιοχή που προσήλθαν στην Πανεπιστημιακή Οφθαλμολογική Κλινική των Ιωαννίνων για να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση καταρράκτη και είχαν ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό αναφορικά με Πρόσθια Ισχαιμική Οπτική Νευροπάθεια, απόφραξη αρτηρίας ή φλέβας αμφιβληστροειδούς ή οποιουδήποτε άλλου θρομβωτικού επεισοδίου. Συγκεκριμένα αποτελούνταν από 32 (53,3%) άρρενες και 28 (46,7%) γυναίκες (**Εικόνα 21**) με μέση ηλικία 66.3 ± 9.3 έτη (εύρος, 47 έως 85). Δεν υπήρχε καμία στατιστικώς σημαντική διαφορά αναφορικά με την ηλικία και το φύλο ανάμεσα στις δύο ομάδες ($p=0,075$ & $p=0,17$ αντιστοίχως).

Πίνακας 4. Καταγραφή Ιστορικού

Ηλικία& Φύλο	Ιατρικό ιστορικό	Θρομβοφιλική διαταραχή
49χρ, άρρεν	έμφραγμα μυοκαρδίου προ 2 ετών	ομόζυγος για MTHFR A1298C και A1/A2 GPIIIa ετερόζυγος
71χρ, άρρεν	καρδιακή νόσος	A1/A2 GPIIIa ετερόζυγος
69χρ, άρρεν	καρδιακή νόσος	MTHFR C677T ομόζυγος και A1/A2 GPIIIa ετερόζυγος
82χρ, άρρεν	A.E.E προ 30 ετών	ομόζυγος για MTHFR C677T και A1/A2 GPIIIa ετερόζυγος
51χρ, άρρεν	πατέρας με αμφοτερόπλευρη Π.Ι.Ο.Ν	καμία
61χρ, θήλυ	επεισόδια εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης από την ηλικία των 25 ετών	ετερόζυγη για V Leiden, APC-resistant και ανεπάρκεια πρωτεΐνης S
49χρ, θήλυ	οικογενειακό ιστορικό A.E.E (αδέρφια)	καμία
63χρ, θήλυ	έμφραγμα μυοκαρδίου προ 9 ετών	ετερόζυγη για MTHFR C677T, ετερόζυγη για προθρομβίνη G20210A
52χρ, θήλυ	εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση σε ηλικία 35 ετών	ανεπάρκεια πρωτεΐνης S

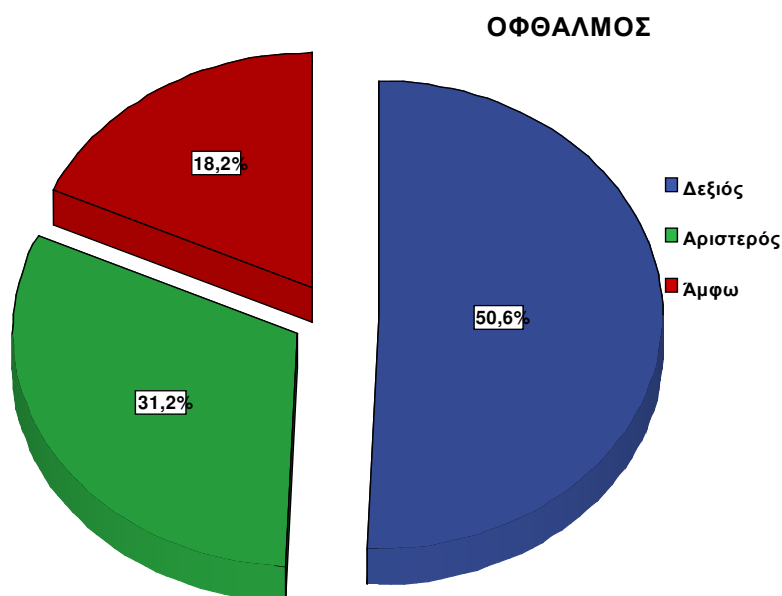


Εικόνα 20. Κατανομή ασθενών με βάση το φύλο



Εικόνα 21. Κατανομή ομάδας ελέγχου με βάση το φύλο

Τριάντα-εννέα (50.6%) ασθενείς είχαν συμπτώματα από το δεξιό οφθαλμό, 24 (31.2%) ασθενείς από τον αριστερό και 14 από τους 77 (18,2%) ασθενείς είχαν επακόλουθη προσβολή του έτερου οφθαλμού (**Εικόνα 22**).



Εικόνα 22. Κατανομή ασθενών με βάση τον προσβληθέντα οφθαλμό

Αθηροσκληρυντική παράγοντες κινδύνου όπως η υπερχοληστερολαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπέρταση ήταν παρόντες και στις δύο ομάδες με σχεδόν την ίδια συχνότητα (**Πίνακας 5**).

Πίνακας 5. Συχνότητα αγγειακών παραγόντων αθηροσκλήρωσης.

Παράγοντες Κινδύνου	ΑΣΘΕΝΕΙΣ	ΥΓΙΕΙΣ	P-value
	(n =77)	(n =60)	
Σακχαρώδης διαβήτης	19(24.7%)	11(18.3%)	0.373
Υπερχοληστερολαιμία	25(32.5%)	14(23.3%)	0.240
Υπέρταση	7(61.0%)	30(50.0%)	0.196

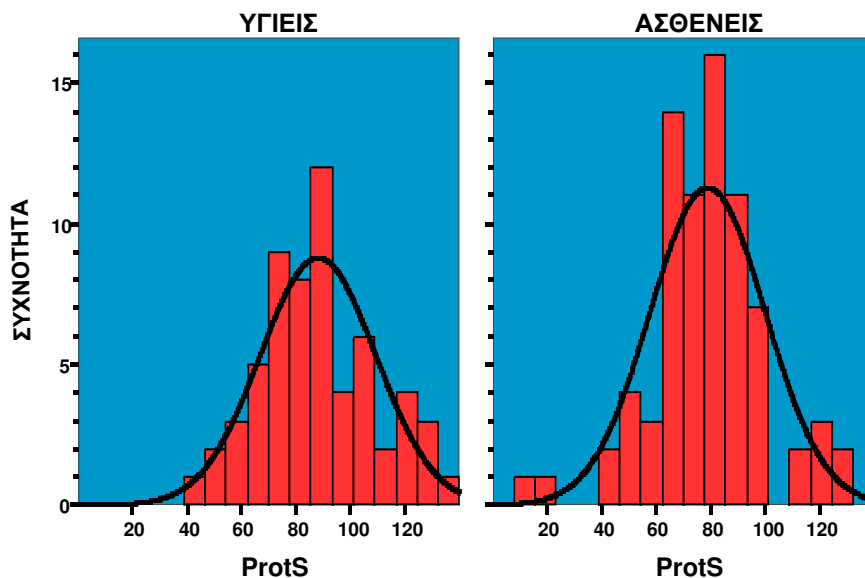
7.1. ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ

Η στατιστική μελέτη των πρωτεϊνών του πλάσματος στη μελέτη μας, κατέδειξε πως η μόνη στατιστικώς σημαντική διαφορά ήταν αυτή που αφορούσε τα επίπεδα της πρωτεΐνης S. Συγκεκριμένα, η μέση τιμή για τους ασθενείς ήταν $78,8\% \pm 21,2$ και η αντίστοιχη για την ομάδα ελέγχου ήταν $88\% \pm 21,2$ ($p=0,013$) (**Εικόνα 23α,β**). Εν τούτοις, μια πιο λεπτομερής ανάλυση των αποτελεσμάτων μας, έδειξε ότι παρά τη σημαντική αυτή διαφορά στις μέσες τιμές μεταξύ ασθενών και υγιών που προέκυψε με τη χρήση του independent samples t-test, η χρήση του χ^2 απέδειξε πως δεν υπήρχε στατιστική διαφορά όσον αφορά την πραγματική ανεπάρκεια πρωτεΐνης S ανάμεσα στις δύο ομάδες, καθώς οι 9/77 (11,7%) ασθενείς και οι 4/60 (6,7%) υγιείς είχαν επίπεδα της πρωτεΐνης κάτω από 60% ($p=0,32$).

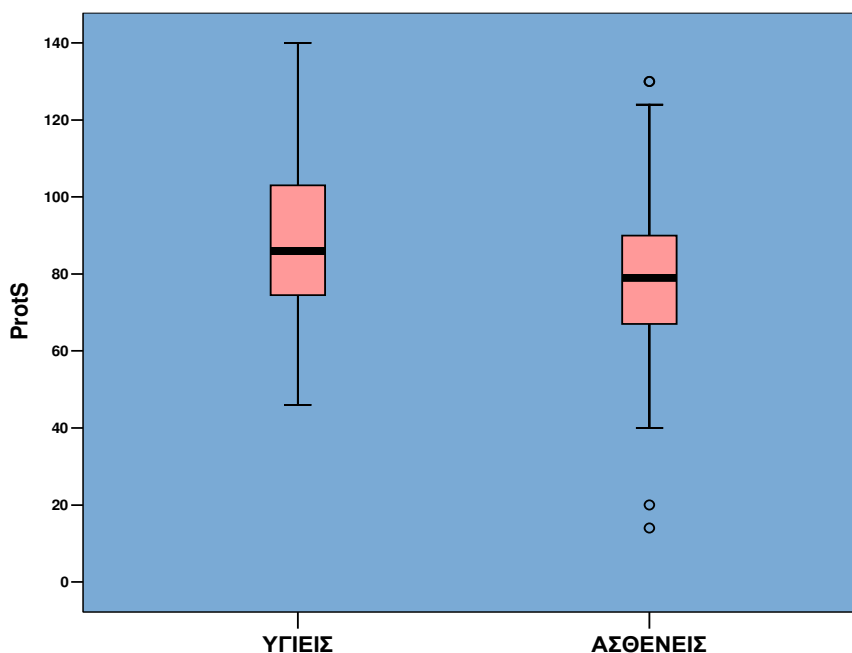
Η μέση τιμή της πρωτεΐνης C ήταν $125,2\% \pm 20,2$ για τους ασθενείς και $120\% \pm 20,4$ για τους ασθενείς ($p=0,144$) (**Εικόνα 24α,β**). Επίπεδα πρωτεΐνης C κάτω από 70%, ήταν παρόντα σε 2/77 (2,6%) ασθενείς και σε 1/60 (1,7%) υγιές άτομο ($p=1,00$). Οι αντίστοιχες τιμές για την αντιθρομβίνη III ήταν $95,1\% \pm 12,6$ και $93,6\% \pm 12,9$ (**Εικόνα 25α,β**) για τις δύο προαναφερθέντες ομάδες ($p=0,496$), όπου 3/77 (3,9%) ασθενείς και 4/60 (6,7%) υγιείς είχαν επίπεδα κάτω από 75% ($p=0,699$). Η στατιστική μέθοδος της λογιστικής παλινδρόμησης έδειξε ότι τα χαμηλά επίπεδα αυτών των πρωτεϊνών δεν αποτέλεσαν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου στην

Επίκτητοι και κληρονομικοί παράγοντες αιμόστασης και θρομβοφιλίας στην παθογένεια της πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας

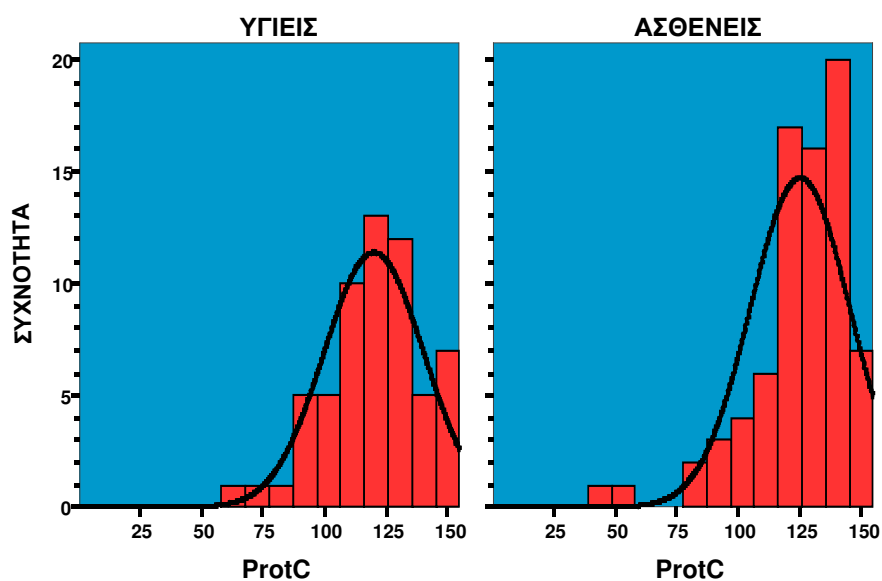
έρευνά μας. Εν τέλει, τα αποτελέσματα της εργαστηριακής ανάλυσης του ινωδογόνου (Εικόνα 26α,β) ήταν $401,7\text{mg/dl} \pm 92,3$ για τους ασθενείς και $420,6\text{mg/dl} \pm 74,2$ για τους υγιείς ($p=0,187$) (Πίνακας 6).



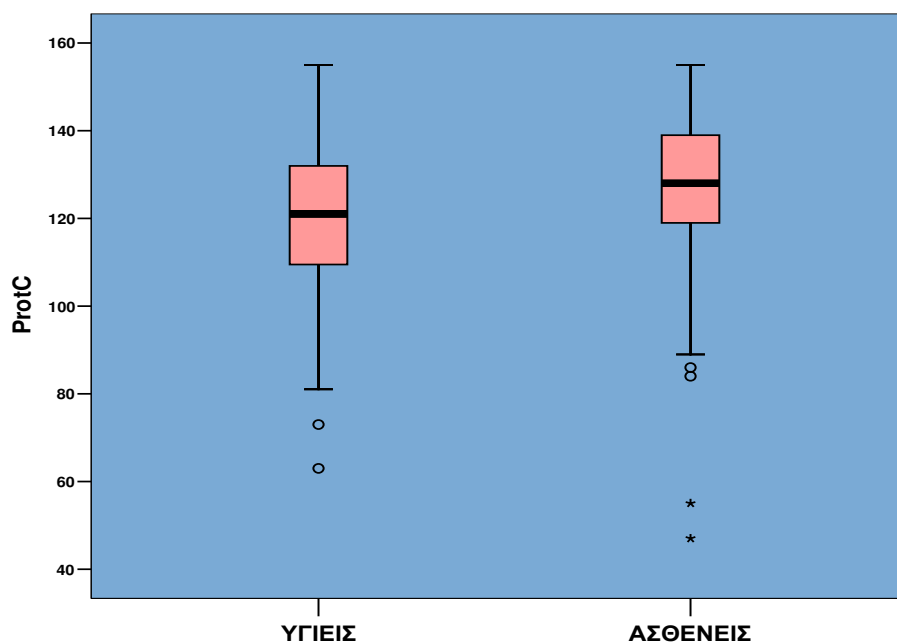
Εικόνα 23α. Ιστογράμμα τιμών πρωτεΐνης S μεταξύ υγιών και ασθενών



Εικόνα 23β. Βοxplots τιμών πρωτεΐνης S μεταξύ υγιών και ασθενών

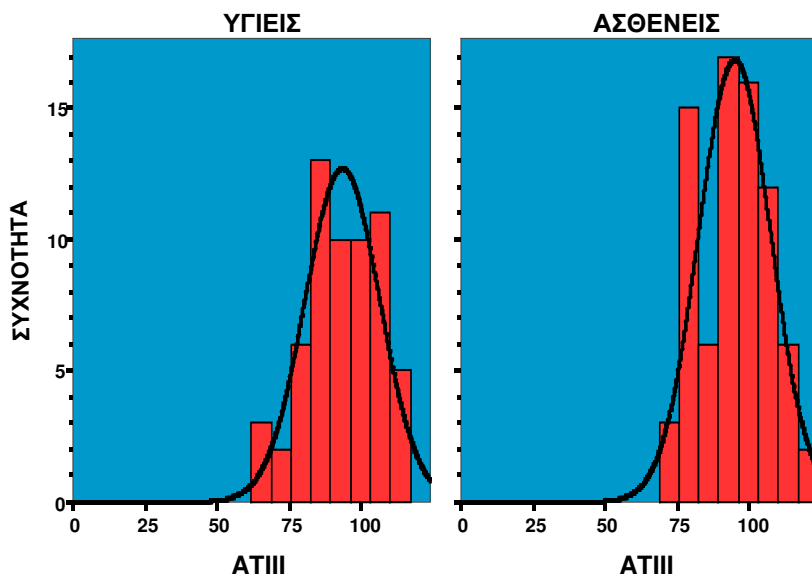


Εικόνα 24α. Ιστόγραμμα τιμών πρωτεΐνης C μεταξύ υγιών και ασθενών

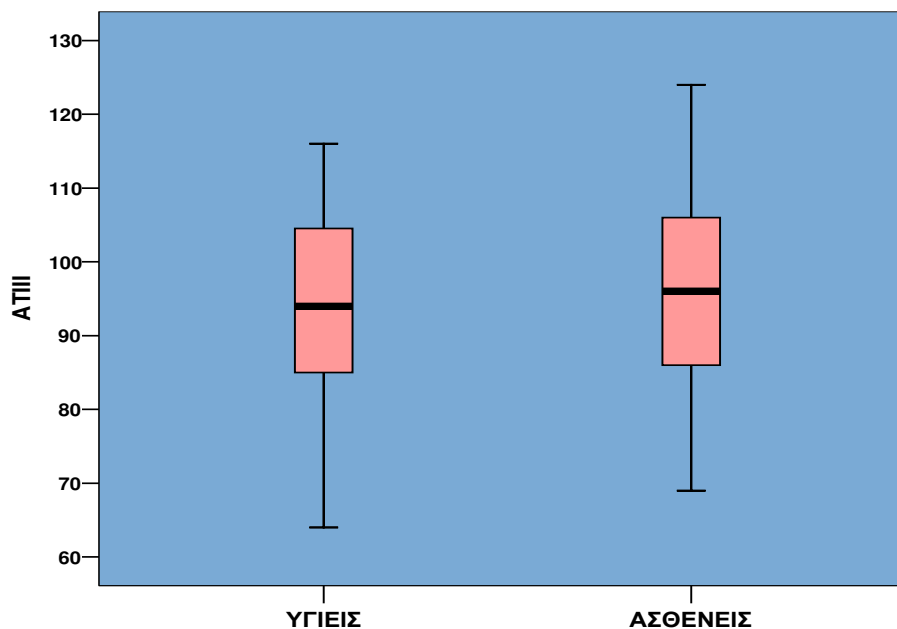


Εικόνα 24β. Βοξπλοτς τιμών πρωτεΐνης C μεταξύ υγιών και ασθενών

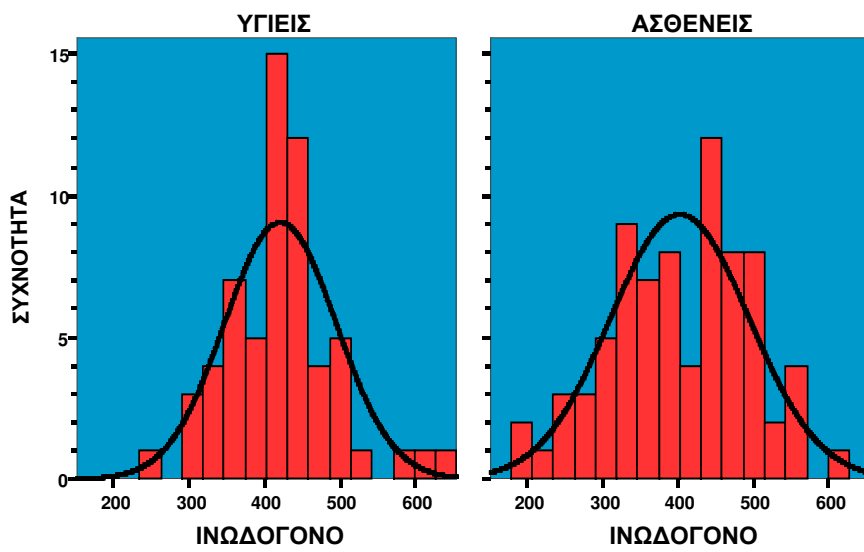
Επίκτητοι και κληρονομικοί παράγοντες αιμόστασης και θρομβοφιλίας στην παθογένεια της πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας



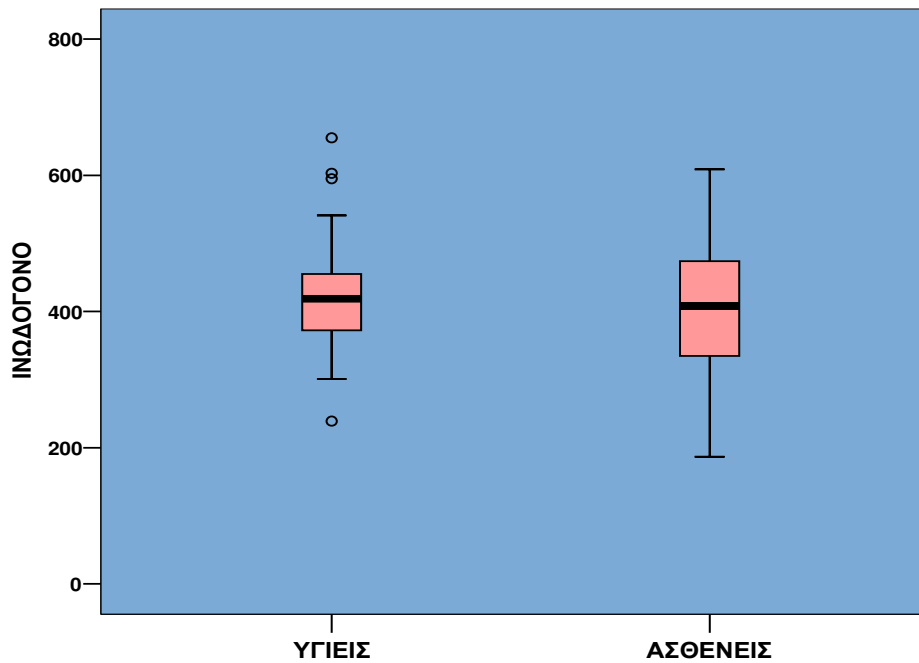
Εικόνα 25α. Ιστόγραμμα τιμών αντιθρομβίνης μεταξύ υγιών και ασθενών



Εικόνα 25β. Βoxplots τιμών αντιθρομβίνης μεταξύ υγιών και ασθενών



Εικόνα 26α. Ιστόγραμμα τιμών ινωδογόνου μεταξύ υγιών και ασθενών



Εικόνα 26β. Ιστόγραμμα τιμών ινωδογόνου μεταξύ υγιών και ασθενών

Πίνακας 6. Σύγκριση των πρωτεϊνών του πλάσματος.

Πρωτεΐνες Πλάσματος	ΑΣΘΕΝΕΙΣ	ΥΓΙΕΙΣ	P-value
Πρωτεΐνη S	78.8%±21.2	88%±21.2	0.013
Πρωτεΐνη C	125.2%±20.2	120%±20.4	0.144
Αντιθρομβίνη III	95.1%±12.6	93.6%±12.9	0.496
Ινωδογόνο	401.7mg/dl±92.3	420.6mg/dl±74.2	0.187

7.2. ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ

Ανάμεσα στους γενετικούς πολυμορφισμούς, η ομοζυγωτία για τον πολυμορφισμό MTHFR C677T αποδείχθηκε να αποτελεί στατιστικώς σημαντικό προθρομβωτικό παράγοντα κινδύνου, όπου 9 από τους 77 ασθενείς (11.7%) ήταν ομόζυγοι και κανένας από τους 60 υγιείς της ομάδας ελέγχου δε βρέθηκε ομόζυγος ($p=0.005$) με ένα σχετικό κίνδυνο της τάξης του 16.78 (95% C.I 0.96-294.42, $p=0.054$), κατά προσέγγιση.

Οι αντίστοιχες τιμές κριτηρίου p για τους υπόλοιπους γενετικούς πολυμορφισμούς ήταν 0,385 για τον παράγοντα V Leiden, 0,533 για τον παράγοντα II G20210A, 0,642 για τον παράγοντα V H1299R, 0,857 για τον MTHFR A1298C, 0,168 για τον πολυμορφισμό GPIIIa A1/A2 και τέλος 0,159 για τον ACE (I/D) (Πίνακας 7). Η στατιστική ανάλυση με τη βοήθεια της λογιστικής παλινδρόμησης δεν κατέδειξε κάποια σημαντική συμβολή των άνωθεν πολυμορφισμών στην παθογένεια της πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας.

Η στατιστική ανάλυση των γενετικών πολυμορφισμών ξεχωριστά για άρρενες και γυναίκες ασθενείς και υγιείς (Πίνακες 8-9), αποκάλυψε ότι η ύπαρξη ενός τουλάχιστον A2 αλληλόμορφου γονιδίου που κωδικοποιεί τη γλυκοπρωτεΐνη GPIIIa, ήταν πιο συχνή στους άρρενες ασθενείς με πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια σε σχέση με τους υγιείς άρρενες ($p=0.007$), με ένα σχετικό κίνδυνο της τάξης του 4.6 (95% C.I 1.52-13.88, $p=0.007$), με τη χρήση του μοντέλου της δυαδικής λογιστικής παλινδρόμησης (binary logistic regression).

Πίνακας 7. Σύγκριση των γενετικών πολυμορφισμών

Πολυμορφισμοί	Ασθενείς (n =77)			Υγιείς (n =60)			P-value
	wt	hetero	homo	wt	hetero	homo	
Factor V Leiden	73/77 (94,8%)	4/77 (5.2%)	0/77 (0.0%)	59/60 (98.3%)	1/60 (1.7%)	0/60 (0.0%)	0.385
Factor V H1299R	68/77 (88.3%)	8/77 (10.4%)	1/77 (1.3%)	56/60 (93.3%)	4/60 (6.7%)	0/60 (0.0%)	0.642
Factor II G20210A	73/77 (94.8%)	4/77 (5.2%)	0/77 (0.0%)	57/60 (95.0%)	2/60 (3.3%)	1/60 (1.7%)	0.533
MTHFR C677T	33/77 (42.9%)	35/77 (45.4%)	9/77 (11.7%)	55/60 (91,7%)	5/60 (8.3%)	0/60 (0.0%)	0.005
MTHFR A1298C	35/77 (45.5%)	35/77 (45.5%)	7/77 (9.1%)	22/60 (36.7%)	32/60 (53.3%)	6/60 (10.0%)	0.857
GPIIIa A1/A2	48/77 (62.3%)	27/77 (35.1%)	2/77 (2.6%)	43/60 (71.7%)	13/60 (21.7%)	4/60 (6.7%)	0.168
ACE I/D	27/77 (35.1%)	26/77 (33.8%)	24/77 (31.2%)	16/60 (26.7%)	30/60 (50.0%)	14/60 (23.3%)	0.159

* Για τους MTHFR πολυμορφισμούς, μόνο η ομοζυγωτία λήφθηκε υπ' όψιν.

Πίνακας 8. Σύγκριση των γενετικών πολυμορφισμών στους άρρενες

Πολυμορφισμοί	Άρρενες ασθενείς (n =50)			Άρρενες υγιείς (n =32)			P-value
	wt	hetero	homo	wt	hetero	homo	
Factor V Leiden	47/50 (94.0%)	3/50 (6.0%)	0/50 (0.0%)	32/32 (100%)	0/32 (0.0%)	0/32 (0.0%)	0.277
Factor V H1299R	43/50 (86.0%)	6/50 (12.0%)	1/50 (2.0%)	32/32 (100%)	0/32 (0.0%)	0/32 (0.0%)	0.077
Factor II G20210A	48/50 (96.0%)	2/50 (4.0%)	0/50 (0.0%)	29/32 (90.6%)	2/32 (6.3%)	1/32 (3.1%)	0.428
MTHFR C677T	22/50 (44.0%)	22/50 (44.0%)	6/50 (12.0%)	31/32 (96.9%)	1/32 (3.1%)	0/32 (0.0%)	0.077
MTHFR A1298C	24/50 (48.0%)	23/50 (46.0%)	3/50 (6.0%)	9/32 (28.1%)	19/32 (59.4%)	4/32 (12.5%)	0.423
GPIIIa A1/A2	27/50 (54.0%)	21/50 (42.0%)	2/50 (4.0%)	27/32 (84.4%)	4/32 (12.5%)	1/32 (3.1%)	0.007
ACE I/D	17/50 (34.0%)	19/50 (38.0%)	14/50 (28.0%)	7/32 (21.9%)	18/32 (56.3%)	7/32 (21.9%)	0.258

* Για τους MTHFR πολυμορφισμούς, μόνο η ομοζυγωτία λήφθηκε υπ' όψιν.

Πίνακας 9. Σύγκριση των γενετικών πολυμορφισμών στις γυναίκες

Πολυμορφισμοί	Γυναίκες ασθενείς (n =27)			Γυναίκες υγιείς (n =28)			P-value
	wt	hetero	homo	wt	hetero	homo	
Factor V Leiden	26/27 (96.3%)	1/27 (3.7%)	0/27 (0.0%)	27/28 (96.4%)	1/28 (3.6%)	0/28 (0.0%)	1.00
Factor V H1299R	25/27 (92.6%)	2/27 (7.4%)	0/27 (0.0%)	24/28 (85.7%)	4/28 (14.3%)	0/28 (0.0%)	0.669
Factor II G20210A	25/27 (92.6%)	2/27 (7.4%)	0/27 (0.0%)	28/28 (100%)	0/28 (0.0%)	0/28 (0.0%)	0.236
MTHFR C677T	11/27 (40.7%)	13/27 (48.1%)	3/27 (11.1%)	24/28 (85.7%)	4/28 (14.3%)	0/28 (0.0%)	0.111
MTHFR A1298C	11/27 (40.7%)	12/27 (44.4%)	4/27 (14.8%)	13/28 (46.4%)	13/28 (46.4%)	2/28 (7.1%)	0.422
GPIIIa A1/A2	21/27 (77.8%)	6/27 (22.2%)	0/27 (0.0%)	16/28 (57.1%)	9/28 (32.1%)	3/28 (10.7%)	0.136
ACE I/D	10/27 (37.0%)	7/27 (26.0%)	10/27 (37.0%)	9/28 (32.1%)	12/28 (42.9%)	7/28 (25.0%)	0.391

* Για τους MTHFR πολυμορφισμούς, μόνο η ομοζυγωτία λήφθηκε υπ' όψιν.

Επιπρόσθετα, παρά το γεγονός ότι οι προαναφερθέντες κοινοί παράγοντες κινδύνου για αθηρωμάτωση ήταν παρόντες με σχεδόν την ίδια συχνότητα και στις δύο ομάδες, η υπέρταση ήταν πιο συχνή στους άρρηνες ασθενείς 32/50 (64%) σε σχέση με τους υγιείς άρρηνες 12/32 (37.5%) ($p=0.019$) με τη χρήση του χ^2 και με σχετικό κίνδυνο 2.96 (95% C.I 1.18-7.43, $p=0.021$).

Τέσσερις ασθενείς και ένας υγιής ενήλικας βρέθηκαν να έχουν αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C ($p=0.385$) και ήταν όλοι τους ετερόζυγοι για τον παράγοντα V Leiden. Όλοι οι ασθενείς και υγιείς ήταν αρνητικοί για το αντιπηκτικό του λύκου. Δύο άρρηνες ασθενείς ήταν οροθετικοί για IgG αυτοαντισώματα έναντι της καρδιολιπίνης (26 U/ml και 67 U/ml αντιστοίχως), ενώ όλοι οι υγιείς της ομάδας ελέγχου ήταν αρνητικοί ($p=0.504$).

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μη- Αρτηριτιδική Πρόσθια Ισχαιμική Οπτική Νευροπάθεια είναι η πιο κοινή οξεία οπτική νευροπάθεια στο γηραιό πληθυσμό με εκτιμώμενο ετήσιο επιπολασμό της τάξης των 2,3-10,3 νέων περιστατικών ανά 100.000 [1,21,32]. Η νόσος μπορεί να προσβάλλει αμφοτέρους τους οφθαλμούς μέχρι και στο 40% των ασθενών και στην πλειονότητα των περιπτώσεων αυτών, η προσβολή του έτερου οφθαλμού συμβαίνει μέσα στον πρώτο χρόνο [25]. Φαίνεται ότι υπάρχει υψηλή συσχέτιση αναφορικά με την οπτική οξύτητα ανάμεσα στους δύο προσβεβλημένους οφθαλμούς [27].

Επανελημμένες προσβολές στον ίδιο οφθαλμό, αν και δεν είναι συχνές, μπορεί να συμβούν [28,29]. Η επακόλουθη μείωση της οπτικής οξύτητας ή η έκπτωση των οπτικών πεδίων μπορεί να είναι αρκετά σοβαρή για τον ασθενή. Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς αντιλαμβάνονται τη διαταραχή στην όρασή τους κατά την πρωινή αφύπνιση [24,31], γεγονός που επιβεβαιώθηκε και στη μελέτη μας, όπου οι 51 από τους 77 (66,2%) ασθενείς συνειδητοποίησαν την απώλεια αμέσως μόλις ξύπνησαν. Η πρόγνωση της νόσου είναι πτωχή λόγω της επακόλουθης οπτικής ατροφίας που εγκαθίσταται εντός 2-4 εβδομάδων, και μόνο ένα μικρό ποσοστό των ασθενών μπορεί να παρουσιάσει σημαντική βελτίωση της τάξης των 2 έως 3 γραμμών Snellen [128,129]. Η μη- αρτηριτιδική πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια αποτελεί νόσο κυρίως του λευκού πληθυσμού και δείχνει μια ελαφρά προτίμηση στους άρρενες [32], όπως άλλωστε και στη μελέτη μας όπου το 64,9% των ασθενών ήταν άρρενες και το υπόλοιπο 35,1% ήταν γυναίκες.

Η μη- Αρτηριτιδική Πρόσθια Ισχαιμική Οπτική Νευροπάθεια είναι μία πολυπαραγοντική νόσος, στην παθογένεια της οποίας μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο παράγοντες κινδύνου αθηρωμάτωσης όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση και η υπερχοληστερολαιμία. Παρόλα αυτά, επειδή οι προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου είναι αρκετά συχνοί σε άτομα της ίδιας ηλικίας με τους πάσχοντες από μη- αρτηριτιδική πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια, καθιστά δύσκολο το σχεδιασμό σχετικών μελετών για το αν οι συγκεκριμένοι παράγοντες αποτελούν πραγματικούς παράγοντες κινδύνου στην παθογένεια της νόσου, όπως αναφέρει ο Jakobson και οι συνεργάτες [130].

Η πρωτεΐνη S είναι μια βιταμίνη K εξαρτώμενη πρωτεΐνη η σύνθεση της οποίας γίνεται στο ήπαρ, μεγακαρυοκύτταρα, ενδοθηλιακά και εγκεφαλικά κύτταρα και δρα ως συμπαράγων της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C για την απενεργοποίηση των παραγόντων Va και VIIIa [75,76]. Η αντιθρομβίνη III είναι μια πρωτεΐνη του πλάσματος που συντίθεται στο ήπαρ και ασκεί την αντιπηκτική της δράση μέσω της εξουδετέρωσης των παραγόντων IXa, Xa, XIa και XIIa. Η ανεπάρκεια των άνωθεν πρωτεϊνών αποτελεί αυτοσωματική επικρατούσα διαταραχή [82].

Το αντιπηκτικό του λύκου είναι IgG ή IgM αυτοαντισώματα που συνδέονται με αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια και in vivo προκαλούν αρτηριακές ή φλεβικές θρομβώσεις και επανειλημμένες εκτρώσεις [97].

Οι γενετικοί πολυμορφισμοί είναι μεταβολές των γονιδίων που συμβαίνουν τουλάχιστον στο 1% του πληθυσμού, σε αντίθεση με τις μεταλλάξεις που είναι αρκετά πιο σπάνιες. Οι πολυμορφισμοί του παράγοντα V και ιδιαίτερα ο παράγων V Leiden (G1691A) συσχετίζονται με αντίσταση του παράγοντα Va στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C [105]. Ο γενετικός πολυμορφισμός της προθρομβίνης G20210A οφείλεται σε αντικατάσταση γουανίνης από αδενίνη στο νουκλεοτίδιο 20210 στο υπεύθυνο γονίδιο που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 11, έχοντας ως αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα προθρομβίνης [118]. Οι πολυμορφισμοί του γονιδίου που κωδικοποιεί το ένζυμο MTHFR, με σημαντικότερους αυτών τους C677T και A1298C, καταλήγουν σε δυσλειτουργία της μεθυλεν-τετρα-υδροφολικής αναγωγής στους ομοζυγότες και επακόλουθη αθηροσκληρωτική ή θρομβοεμβολική νόσο που συνδέεται με αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης [113].

Ο A1/A2 γενετικός πολυμορφισμός του γονιδίου που κωδικοποιεί τη γλυκοπρωτεΐνη IIIa οφείλεται σε αντικατάσταση θυμιδίνης από κυτοσίνη στο νουκλεοτίδιο 1565 στο χρωμόσωμα 17q21, και προκαλεί αυξημένη συνάθροιση αιμοπεταλίων και αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο [123]. Ο D/D γονότυπος του μετατρεπτικού ενζύμου της AT I πιθανώς ασκεί προθρομβωτική δράση προκαλώντας υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών και ανεπάρκεια του πλασμινογόνου λόγω αυξημένης σύνθεσης αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου 1 (PAI-1) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τις λείες μυϊκές ίνες [124,127].

Το επιστημονικό ερώτημα πιθανής συσχέτισης μεταξύ μη-Αρτηριδικής Πρόσθιας Ισχαιμικής Οπτικής Νευροπάθειας και θρομβοφιλικών παραγόντων κινδύνου δίδει αρκούντως αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Αναλυτικά στην ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία, ο Salomon και συνεργάτες δε βρήκαν καμία συσχέτιση μεταξύ Π.Ι.Ο.Ν και ενός ευρέος φάσματος θρομβοφιλικών παραγόντων (πρωτεΐνες C,S,AT III, αντιπηκτικό του λύκου, παράγοντες V Leiden, II G20210A and MTHFR C677T) [1]. Απ'την άλλη μεριά, ο Nagy και συνεργάτες [2] εισηγήθηκαν πως η υπερिनωδογοναιμία και ο παράγων V Leiden πιθανώς συμβάλλουν στην παθογένεια της Π.Ι.Ο.Ν, ενώ ο Van Cott [3] συνιστά ότι έλεγχος για ομοκυστεΐνη και για τον γενετικό πολυμορφισμό της προθρομβίνης II G20210A θα έπρεπε να λαμβάνεται υπ' όψιν στους συγκεκριμένους ασθενείς. Οι J.F. Acheson και M.D. Sanders περιγράφουν επτά περιστατικά ασθενών με Π.Ι.Ο.Ν όπου συνυπάρχει κάποια θρομβοφιλική διαταραχή [4]. Τέλος, ο Kuhli-Hattenbach και συνεργάτες συμπεραίνουν πως θρομβοφιλικές διαταραχές μπορεί να συσχετίζονται με την παθογένεια της νόσου σε συγκεκριμένες υποομάδες ασθενών [5].

Με βάση τα αποτελέσματα αυτά, η έρευνά μας βασιζόμενη σε μια αρκετά μεγάλη ομάδα μελέτης και ένα ευρύ φάσμα θρομβοφιλικών παραγόντων κινδύνου, αποσκοπεί στην κατάδειξη πιθανών συσχετίσεων που δεν έχουν επισημανθεί μέχρι σήμερα.

Στη μελέτη μας, τα μόνα στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα ήταν αυτά αναφορικά με τα επίπεδα πλάσματος της πρωτεΐνης S και της ομοζυγωτίας για τον γενετικό πολυμορφισμό MTHFR C677T στο σύνολο της ομάδας μελέτης, και η παρουσία τουλάχιστον ενός A2 αλληλόμορφου γονιδίου που κωδικοποιεί τη γλυκοπρωτεΐνη IIIa στην υπο-ομάδα των αρρένων ασθενών συγκριτικά με τους υγιείς άρρενες.

Εν τούτοις, μια πιο λεπτομερής ανάλυση των αποτελεσμάτων μας, έδειξε ότι παρόλη τη σημαντική αυτή διαφορά στις μέσες τιμές μεταξύ ασθενών και υγιών που προέκυψε με τη χρήση του independent samples t-test, η χρήση του χ^2 απέδειξε πως δεν υπήρχε στατιστική διαφορά όσον αφορά την πραγματική ανεπάρκεια πρωτεΐνης S ανάμεσα στις δύο ομάδες, καθώς οι 9/77 (11,7%) ασθενείς και οι 4/60 (6,7%) υγιείς είχαν επίπεδα της πρωτεΐνης κάτω από 60% ($p=0,32$).

Στη μελέτη μας παρατηρήσαμε υψηλή επίπτωση ανεπάρκειας της πρωτεΐνης S στην ομάδα ελέγχου (6,7%) συγκριτικά με άλλες μελέτες. Πιθανοί λόγοι θα μπορούσε να είναι το γεγονός ότι όλοι όσοι αποτελούν την ομάδα ελέγχου κατάγονται από μια συγκεκριμένη περιοχή στα Βορειοδυτικά της Ελλάδας με ένα ομοιογενές γενετικό υπόβαθρο το οποίο μπορεί να διαφέρει από άλλους πληθυσμούς. Άλλος πιθανός λόγος θα μπορούσε να είναι το θήλυ φύλο καθώς οι γυναίκες έχουν χαμηλότερα επίπεδα πρωτεΐνης S σε σχέση με τους άντρες. Πιο συγκεκριμένα στη μελέτη μας, οι 3 από τους 4 (75%) υγιείς με χαμηλά επίπεδα πρωτεΐνης S ήταν γυναίκες, με επίπεδα που κυμαίνονταν γύρω από το 50%-55%. Τέλος, δεν μπορούμε να αποκλείσουμε ότι ορισμένα μέλη της ομάδας ελέγχου παρέβλεψαν να αναφέρουν κάποιο επεισόδιο θρομβοεμβολισμού κατά την καταγραφή του ιστορικού τους.

Η ομοζυγωτία για τον πολυμορφισμό MTHFR C677T απεδείχθη να αποτελεί έναν σημαντικό θρομβοφιλικό παράγοντα κινδύνου όπου 9 από τους 77 ασθενείς (11.7%) ήταν ομόζυγοι και κανένας από τους 60 υγιείς της ομάδας ελέγχου δε βρέθηκε ομόζυγος ($p=0.005$), ενώ η σπουδαιότητα της παρουσίας του A2 αλληλόμορφου γονιδίου που κωδικοποιεί τη γλυκοπρωτεΐνη GPIIb, στην παθογένεια της μη-Αρτηριτιδικής Πρόσθιας Ισχαιμικής Οπτικής Νευροπάθειας στους άρρενες ασθενείς της μελέτης μας, είναι σε πλήρη συμφωνία με τα αποτελέσματα των Slowik και συνεργατών [123], ότι το συγκεκριμένο αυτό αλληλόμορφο γονίδιο δύναται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για κάποια αίτια εγκεφαλικού στον άρρενα πληθυσμό.

Εν κατακλείδι, με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης μας, συγκεκριμένοι τύποι γενετικών πολυμορφισμών φαίνεται να είναι σημαίνοντες στην παθογένεια μιας πολυπαραγοντικής νόσου όπως η μη-Αρτηριτιδική Πρόσθια Ισχαιμική Οπτική Νευροπάθεια. Ο εργαστηριακός έλεγχος για αυτούς τους παράγοντες θα αποτελούσε πολύτιμη συμβολή για τους ασθενείς με τη νόσο και πιθανώς μελλοντικό αντικείμενο έρευνας στον τομέα της γονιδιακής θεραπείας, καθώς οι ασθενείς αυτοί είναι σε υψηλό κίνδυνο να υποστούν κάποιο καρδιαγγειακό ή εγκεφαλικό επεισόδιο εντός 5 ετών από την οπτική νευροπάθεια.

9. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η μη-Αρτηριτιδική Πρόσθια Ισχαιμική Οπτική Νευροπάθεια (Π.Ι.Ο.Ν) οφείλεται σε οξύ ισχαιμικό έμφρακτο της κεφαλής του οπτικού νεύρου (οπτικής θηλής), η οποία αρδεύεται από τις βραχείες οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες. Θρομβοφιλία είναι η τάση-προδιάθεση να σχηματίζονται θρόμβοι στην αρτηριακή και τη φλεβική αγγειακή κοίτη και η ύπαρξη θρομβοφιλικών παραγόντων κινδύνου οδηγεί σε υπερπηκτικότητα του αίματος και δυνητικά αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο.

Σκοπός: Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι η διερεύνηση ύπαρξης πιθανής συσχέτισης μεταξύ μη- Αρτηριτιδικής- Πρόσθιας Ισχαιμικής Οπτικής Νευροπάθειας και ενός ευρέος φάσματος θρομβοφιλικών παραγόντων.

Υλικό και μέθοδος: Η ομάδα μελέτης αποτελείτο από 77 συναπτούς ασθενείς με μη- Αρτηριτιδική- Πρόσθια Ισχαιμική Οπτική Νευροπάθεια και 60 συναπτά υγιή άτομα, παρόμοιας ηλικίας και φύλου και από την ίδια γεωγραφική περιοχή. Τα επίπεδα ινωδογόνου, των πρωτεϊνών C, S και αντιθρομβίνης III, η αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC-R), το αντιπηκτικό του λύκου και μια μεγάλη σειρά γενετικών πολυμορφισμών όπως οι παράγοντες V Leiden, V H1299R, II G20210A, οι πολυμορφισμοί του ενζύμου MTHFR, C677T και A1298C, και οι μεταλλάξεις GPIIIa A1/A2 και ACE I/D, αναλύθηκαν εργαστηριακά.

Αποτελέσματα: Η στατιστική μελέτη των πρωτεϊνών του πλάσματος στη μελέτη μας, κατέδειξε πως η μόνη στατιστικώς σημαντική διαφορά ήταν αυτή που αφορούσε τα επίπεδα της πρωτεΐνης S. Συγκεκριμένα, η μέση τιμή για τους ασθενείς ήταν $78,8\% \pm 21,2$ και η αντίστοιχη για την ομάδα ελέγχου ήταν $88\% \pm 21,2$ ($p=0,013$). Εν τούτοις, μια πιο λεπτομερής ανάλυση των αποτελεσμάτων μας, έδειξε ότι παρά τη σημαντική αυτή διαφορά στις μέσες τιμές μεταξύ ασθενών και υγιών που προέκυψε με τη χρήση του independent samples t-test, η χρήση του χ^2 απέδειξε πως δεν υπήρχε στατιστική διαφορά όσον αφορά την πραγματική ανεπάρκεια πρωτεΐνης S ανάμεσα στις δύο ομάδες, καθώς οι 9/77 (11,7%) ασθενείς και οι 4/60 (6,7%) υγιείς είχαν επίπεδα της πρωτεΐνης κάτω από 60% ($p=0,32$). Στη μελέτη μας, ομοζυγωτία για τον πολυμορφισμό MTHFR C677T στο σύνολο της ομάδας μελέτης μας και η παρουσία τουλάχιστον ενός A2 αλληλόμορφου γονιδίου που κωδικοποιεί τη γλυκοπρωτεΐνη GPIIIa στην υποομάδα των αρρένων ασθενών σε σύγκριση με τους υγιείς άρρενες,

απεδείχθησαν στατιστικά σημαντικοί παράγοντες κινδύνου με σχετικούς κινδύνους της τάξης του 16.78 (95% C.I 0.96-294.42, $p=0.054$) και 4.6 (95% C.I 1.52-13.88, $p=0.007$) αντιστοίχως.

Συμπέρασμα: Ο εργαστηριακός έλεγχος για αυτούς τους παράγοντες θα αποτελούσε πολύτιμη συμβολή για τους ασθενείς με τη νόσο και πιθανώς μελλοντικό αντικείμενο έρευνας στον τομέα της γονιδιακής θεραπείας, καθώς οι ασθενείς αυτοί είναι σε υψηλό κίνδυνο να υποστούν κάποιο καρδιαγγειακό ή εγκεφαλικό επεισόδιο εντός 5 ετών από την οπτική νευροπάθεια.

ABSTRACT

Thrombophilic Risk Factors in the Pathogenesis of Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy Patients.

Taxiarchis Felekis MD

Background: Non-arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy (N-AION) is caused by acute ischemic infarction of the optic nerve head, supplied by the posterior ciliary arteries. Thrombophilia is the tendency-predisposition to vascular thromboses of arteries and veins and the existence of thrombophilic risk factors leads to blood hypercoagulability and potentially increased risk for thromboses.

Objectives: To investigate whether there is an association between N-AION and a wide spectrum of thrombophilic risk factors.

Patients and Methods: Seventy-seven consecutive cases of confirmed N-AION and sixty age and sex-matched consecutive controls consisted the study group. Fibrinogen levels, deficiency of proteins C, S, ATIII, lupus anticoagulant, activated protein C resistance, factor V Leiden, factor V H1299R, factor II G20210A, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, GPIIIa A1/A2 and ACE I/D polymorphisms were analysed.

Results: Statistical analysis of the plasma proteins in our study demonstrated that the only significant difference was the one concerning protein S levels. In particular, the mean value for N-AION patients was $78.8\% \pm 21.2$ and for the control group the mean value was $88\% \pm 21.2$ ($p=0.013$). Despite the above mentioned result, there was not any statistical difference between the two subgroups regarding *actual* protein S deficiency as 9/77 (11.7%) patients and 4/60 (6.7%) controls had protein S levels below 60% ($p=0.32$). In our study sample, homozygosity for MTHFR C677T polymorphism in the study group as a whole, and the presence of at least one A2 allele of GPIIIa in the subgroup of male patients as compared to healthy male controls proved to be the most significant thrombophilic risk factors with odd ratios of 16.78 (95% C.I 0.96-294.42, $p=0.054$) and 4.6 (95% C.I 1.52-13.88, $p=0.007$) respectively.

Conclusion: Screening for these polymorphisms should probably constitute a valuable procedure in N-AION patients as they may have an important contribution to the pathogenesis of the disease.

10. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Salomon O, Huna-Baron R, Kurtz S, Steinberg MD, Moisseier J, Rosenberg N, Yassur I, Vidue O, Zivelin A, Gitel S, Davidson J, Ravid B, Seligsohn U. Analysis of prothrombotic and vascular risk factors in patients with non-arteritic ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology* 1999; **106**: 739-742
2. Nagy V, Steiber Z, Takacs L, Vereb G, Berta a, Bereczky Z, Pfliegler G. Thrombophilic screening for non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; **244**: 3-8
3. Van Cott ME, Laposata M, Hartnett EM. Prothrombin gene mutation G20210A, homocysteine, antiphospholipid antibodies and other hypercoagulable states in ocular thrombosis. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2004; **5**: 393-397
4. Acheson JF, Sanders DM. Coagulation abnormalities in ischemic optic neuropathy. *Eye* 1994; **8**: 89-92
5. Kuhli-Hattenbach C, Scharrer I, Luchtenberg M, Hattenbach LO. Selective thrombophilia screening of patients with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009 Apr; **247(4)**: 485-490
6. Felekis T, Kolaitis NI, Kitsos G, Vartholomatos G, Bourantas KL, Asproudis I. Thrombophilic risk factors in the pathogenesis of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy patients. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010 Feb; Epub ahead of print
7. Hayreh SS. The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of it – myth and reality. *Progress in Retinal and Eye Research* 2001; **20**: 563-593

8. Hayreh SS. Anterior ischemic optic neuropathy. Springer-Verlag, Heidelberg 1975
9. Stutzer P, Kesselring J. Wilhelm Uhthoff: a phenomenon 1853 to 1927. *Int MS J* 2008 Sep; **15(3)**:90-3
10. Miller GR, Smith JL. Ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol.* 1966 Jul; **62(1)**: 103-15
11. Hayreh SS. Anterior ischemic optic neuropathy. Terminology and pathogenesis. *Br J Ophthalmol* 1974; **58**: 955-963
12. Hayreh SS, Vrabec F. The structure of the head of the optic nerve in rhesus monkey. *Am J Ophthalmol.* 1966; **61**: 136-150
13. Hayreh SS. Blood supply of the optic nerve head and its role in optic atrophy, glaucoma and oedema of the optic disc. *Br J Ophthalmol* 1969; **53**: 721-748
14. Hayreh SS. The optic nerve head circulation in health and disease. *Exp Eye Res* 1995; **61**: 259-272
15. Levitzky M, Henkind P. Angioarchitecture of the optic nerve. II. Lamina cribrosa. *Am J Ophthalmol.* 1969; **68**: 986-996
16. Singh S, Dass R. The central artery of the retina. A study of its distribution and anastomoses. *Br J Ophthalmol* 1960; **44**: 193-212

-
17. Hayreh SS. The central artery of the retina. Its role in the blood supply of the optic nerve. *Br J Ophthalmol* 1963; **47**: 651-663
 18. Hayreh SS. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Progress in Retinal and Eye Research* 2001; **20**: 595-624
 19. Bill A, Sperber GO. Blood flow and glucose consumption in the optic nerve: effects of high intraocular pressure. *Glaucoma Update III*. Springer-Verlag, Heidelberg 1987; 51-57
 20. Hayreh SS. Ischemic optic neuropathy. *Int Ophthalmol* 1978; **1**: 9-18
 21. Newman JN, Dickersin K, Kaufman D, Kelman S, Scherer R. Characteristics of patients with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy eligible for the ischemic optic neuropathy decompression trial. *Arch Ophthalmol* 1996 Nov; **114(11)**: 1366-74
 22. Johnson LN, Arnold AC. Incidence of nonarteritic and arteritic anterior ischemic optic neuropathy. Population-based study in the state of Missouri and Los Angeles County, California. *J Neuroophthalmol* 1994; **14**: 38-44
 23. Hattenhauer MG, Leavitt JA, Hodge DO, Grill R, Gray DT. Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1997; **123**: 103-107
 24. Mojon SD, Hedges RT III, Ehrenberg B, Karam ZE, Goldblum D, Abon- Chebl A, Gugger M, Mathis J. Association between sleep apnea syndrome and non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 2002; **120**: 601-605

25. Beri M, Klugman MR, Kohler JA, Hayreh SS. Anterior ischemic optic neuropathy VII: Incidence of bilaterality and various influencing factors. *Ophthalmology* 1987; **94**: 1020-128
26. Gelwan MJ, Seidman M, Kupersmith MJ. Pseudo-pseudo-Foster Kennedy syndrome. *J Clin Neuroophthalmol.* 1988 Mar; **8(1)**: 49-52
27. Boone MI, Massry GG, Frankel RA, Holds JB, Chung SM. Visual outcome in bilateral non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology* 1996 Aug; **103(8)**: 1223-1228
28. Lavin PJM, Ellenberger C. Recurrent ischemic optic neuropathy. *J Clin Neuro-Ophthalmol* 1983; **3**: 193-8
29. Borchert M, Lessell S. Progressive and recurrent non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1988; **106**: 443-9
30. Hayreh SS, Zimmerman MB. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: natural history of visual outcome. *Ophthalmology* 2008; **115**: 298-305
31. Hayreh SS, Podhajsky AP, Zimmerman B. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: Time of onset of visual loss. *American Journal of Ophthalmology* 1997; **124**: 641-647
32. Hayreh SS. Ischemic optic neuropathy. *Progress in Retinal and Eye Research* 2009; **28**: 34-62

-
33. Hayreh SS, Zimmerman MB. Optic disc edema in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007 Aug; **245(8)**: 1107-1121
 34. Hayreh SS, Joos MK, Podhajsky AP, Long RC. Systemic diseases associated with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *American Journal of Ophthalmology* 1994; **118**: 766-780
 35. Beck WR, Savino JP, Repka XM, Schatz JN, Sergott CR. Optic disk structure in anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology* 1984; **91**: 1334-1337
 36. Behbehani R, Marthews MK, Sergott RC, Savino PJ. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy in patients with sleep apnea while being treated with continuous positive airway pressure. *American Journal of Ophthalmology* 2005; **139**: 518-521
 37. Lee AG, Newman NJ. Erectile dysfunction drugs and Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *American Journal of Ophthalmology* 2005; **140(4)**: 707-8
 38. Pomeranz HD, Bhavsar AR. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy developing soon after use of sildenafil (Viagra): A report of seven new cases. *J Neuro-Ophthalmol* 2005; **25**: 9-13
 39. Pomeranz HD, Smith KH, Hart WM Jr, Egan RA. Sildenafil-associated non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology*: 2002; **109**: 584-587
 40. Cunningham AV, Smith KH. Anterior ischemic optic neuropathy associated with Viagra. *J Neuro-Ophthalmol* 2001; **21(1)**: 22-25

41. Foroozan R, Varon J. Bilateral anterior ischemic optic neuropathy after liposuction. *J Neuro-Ophthalmol* 2004; **24**: 211-213
42. Servilla KS, Groggel GC. Anterior ischemic optic neuropathy as a complication of hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1986; **8**: 61-63
43. Stoffelns BM. Anterior ischemic optic neuropathy due to abdominal hemorrhage after laparotomy for uterine myoma. *Arch Gynecol Obstet* 2009 May 10 (Epub ahead of print)
44. De Moerloose P, Boehlen F. Inherited thrombophilia in arterial disease: a selective review. *Semin Hematol* 2007; **44(2)**: 106-113
45. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe G, Clark P, Walker I, Brenkel I, Greaves M, Langhorne P, Regan L, Greer I. The thrombosis: risk and economic assessment of thrombophilia screening study. *Br J Haematol* 2005 Oct; **131(1)**: 80-90
46. Hayreh SS, Zimmerman MB. Visual field abnormalities in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: their pattern and prevalence at initial examination. *Arch Ophthalmol* 2005; **123**: 1554-1562
47. Arnold AC, Hepler RS. Fluorescein angiography in acute non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *American Journal of Ophthalmology* 1994; **117**: 222-230

-
48. Sanderson M, Kupersmith M, Frohman L, Jacobs J, Hirschfeld J, Ku C, Warren F. Aspirin reduces anterior ischemic optic neuropathy in the second eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; **36**: 196
 49. Hayreh SS, Zimmerman MB. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: role of systemic corticosteroid therapy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; **246**: 1029-1046
 50. Jonas JB, Spandau UH, Harder B, Sander G. Intravitreal triamcinolone acetate for treatment of acute non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; **245**: 749-750
 51. Kaderli B, Avci R, Yucel A, Guler K, Gelisken O. Intravitreal triamcinolone improves recovery of visual acuity in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuro-Ophthalmol* 2007; **27**: 164-168
 52. Bennett JL, Thomas S, Olson JL, Mandava N. Treatment of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy with intravitreal bevacizumab. *J Neuro-Ophthalmol* 2007; **27**: 238-240
 53. Goldenberg-Cohen N, Dadon-Bar-El S, Hasanreisoglu M, Avraham-Lubin BC, Dratviman-Storobinsky O, Cohen Y, Weinberger D. Possible neuroprotective effect of brimonidine in a mouse model of ischaemic optic neuropathy. *Clin Exp Ophthalmol* 2009 Sep; **37(7)**: 718-729
 54. Hayreh SS. Management of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009 Dec; **247(12)**:1595-600

-
55. Colman RW, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, Marder VJ. Overview of hemostasis. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006: 1-16.

 56. Hoffman M, Monroe DM. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; **21(1)**: 1-11

 57. Mackman N, Tilley RE, Key NS. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007 Aug; **27(8)**: 1687-93

 58. Mackman N. The role of tissue factor and factor VIIa in hemostasis. *Anesth Analg*. 2009 May; **108(5)**: 1447-52

 59. Henri M.H. Spronk, José W.P. Govers-Riemslog, Hugo ten Cate. The blood coagulation system as a molecular machine. *BioEssays* 2003; **25(12)**: 1220-1228

 60. Joist JH. Hypercoagulability: introduction and perspective. *Semin Thromb Hemost* 1990; **16**: 151-157

 61. Schafer AI. Hypercoagulable states: molecular genetics to clinical practice. *Lancet* 1994; **344**: 1739-1742

 62. Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood* 2008; **112**: 19-27

 63. Matei D, Brenner B, Marder VJ. Acquired thrombophilic syndromes. *Blood Rev*. 2001 Mar; **15(1)**: 31-48

-
64. De Moerloose P, Boehlen F. Inherited thrombophilia in arterial disease: a selective review. *Semin Hematol* 2007; **44(2)**: 106-113

 65. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe G, Clark P, Walker I, Brenkel I, Greaves M, Langhorne P, Regan L, Greer I. The thrombosis: risk and economic assessment of thrombophilia screening study. *Br J Haematol* 2005 Oct; **131(1)**: 80-90

 66. Cheng T, Liu D, Griffin JH, Fernández JA, Castellino F, Rosen ED, Fukudome K, Zlokovic BV. Activated protein C blocks p53-mediated apoptosis in ischemic human brain endothelium and is neuroprotective. *Nat. Med* 2003; **9 (3)**: 338

 67. Esmon CT. The protein C anticoagulant pathway. *Arteriosclerosis Thromb* 1992; **12**: 135-145

 68. Foster DC, Yoshitake S, Davie EW. The nucleotide sequence of the gene for human protein C. *Proc. Natl. Acad. Sci* 1985; **82 (14)**: 4673-7

 69. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J. Clin. Invest* 1981; **68(5)**: 1370-3

 70. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost* 1995; **73**: 87-93

 71. Reitsma PH, Bernardi F, Doig RG et al. Protein C deficiency: a database of mutations. *Thromb Haemost* 1995; **73**: 876-879

-
72. Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. *Thromb J* 2006 Sep; **4**:15
73. Schafer AI. The hypercoagulable states. *Ann Intern Med.* 1985 Jun; **102(6)**:814-28
74. Dahlbäck B. The discovery of activated protein C resistance. *J Thromb Haemost;* **1(1)**: 3-9
75. Schwarz HP, Fischer M, Hopmeier P, Batard MA, Griffin JH. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* 1984 Dec; **64(6)**: 1297-1300
76. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, Chandy M, Dahlbäck B, Ginter EK, Miletich JP, Rosendaal FR, Seligsohn U. Inherited thrombophilia: part 2. *Thromb Haemost* 1996 Dec; **76(6)**: 824-834
77. Long GL, Marshall A, Gardner JC, Naylor SL. Genes for human vitamin K-dependent plasma proteins C and S are located on chromosomes 2 and 3, respectively. *Somat. Cell Mol. Genet* 1988 Jan; **14(1)**: 93-8.
78. García de Frutos P, Fuentes-Prior P, Hurtado B, Sala N. Molecular basis of protein S deficiency. *Thromb. Haemost* 2007 Sep; **98(3)**: 543-56
79. Beauchamp NJ, Dykes AC, Parikh N, Campbell Tait R, Daly ME. The prevalence of, and molecular defects underlying, inherited protein S deficiency in the general population. *Br. J. Haematol* 2004 Jun; **125(5)**: 647-54
80. Hillarp A, Dahlback B. Novel subunit in C4b-binding protein required for protein S binding. *J Biol Chem* 1988 Sep; **263(25)**: 12759-64

-
81. Björk I, Olson ST. Antithrombin. A bloody important serpin. *Adv Exp Med Biol.* 1997; **425**: 17-33

 82. Van Boven HH, Lane DA. Antithrombin and its inherited deficiency states. *Semin Hematol* 1997 Jul; **34(3)**: 188-204

 83. Collen D, Schetz J, de Cock F, Holmer E, Verstraete M. Metabolism of antithrombin III (heparin cofactor) in man: effects of venous thrombosis and of heparin administration. *Eur J Clin Invest.*:1977 Feb; **7(1)**: 27-35

 84. Persson E, Bak H, Olsen OH. Substitution of valine for leucine 305 in factor VIIa increases the intrinsic enzymatic activity. *J. Biol Chem* 2001; **276(31)**: 29195–29199

 85. Ogston D, Murray J, Crawford GP. Inhibition of the activated C1s subunit of the first component of complement by antithrombin III in the presence of heparin. *Thromb. Res* 1976; **9(3)**: 217–222

 86. Olson ST, Bjork I. Regulation of thrombin activity by antithrombin and heparin. *Sem. Thromb. Hemost* 1994; **20(4)**: 373–409

 87. O'Reilly MS. Antiangiogenic antithrombin. *Semin. Thromb. Hemost* 2007; **33(7)**: 660–6

 88. O'Reilly MS, Pirie-Shepherd S, Lane WS, Folkman J. Antiangiogenic activity of the cleaved conformation of the serpin antithrombin. *Science.* 1999 Sep 17; **285(5435)**: 1926-8

-
89. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965; **13**: 516-530
90. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, Chandy M, Dahlbäck B, Ginter EK, Miletich JP, Rosendaal FR, Seligsohn U. Inherited thrombophilia: part 1. *Thromb Haemost* 1996; **76(6)**: 651-662
91. Lane DA, Bayston T, Olds RJ et al. Antithrombin mutation database: 2nd update. *Thromb Haemost* 1997; **77**: 197-211
92. Maclean PS, Tait RC. Hereditary and acquired antithrombin deficiency: epidemiology, pathogenesis and treatment options. *Drugs* 2007; **67(10)**: 1429–1440
93. Mosesson MW. Fibrinogen structure and fibrin clot assembly. *Sem. Thromb. Hemost* 1998; **24(2)**: 169-174
94. Hall CE, Slayter HS. The fibrinogen molecule: Its size, shape, and mode of polymerization. *J Biophys and Biochem Cytol*; **5**: 11-27
95. Hughes G. Hughes Syndrome: the antiphospholipid syndrome--a clinical overview. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007 Feb; **32(1)**: 3-12
96. Gezer S. Antiphospholipid syndrome. *Dis Mon*. 2003 Dec; **49(12)**: 696-741
97. Durrani OM, Gordon C, Murray PI. Primary anti-phospholipid antibody syndrome (APS): current concepts. *Surv Ophthalmol* 2002; **47(3)**: 215-238

-
98. Acherson RA, Shoenfeld Y. The role of infection in the pathogenesis of catastrophic antiphospholipid syndrome-molecular mimicry? *J Rheumatol* 2000; **27(1)**: 12-14
99. Acherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J. The primary anti-phospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine* 1989; **68**: 366-374
100. Atsumi T, Khamashta MA, Amengual O, et al. Binding of anticardiolipin antibodies to protein C via beta2-glycoprotein I: a possible mechanism in the inhibitory effect of anti-phospholipid antibodies on the protein C system. *Clin Exp Immunol* 1998; **112**: 325-333
101. Bick RL. Antiphospholipid thrombosis syndromes. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2001 Oct; **7(4)**: 241-58
102. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GR, Triplett DA, Khamashta MA. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999 Jul; **42(7)**: 1309-11
103. Bick RL, Baker WF. Anticardiolipin antibodies and thrombosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1992 Dec; **6(6)**: 1287-99
104. Shapiro SS. The lupus anticoagulant/antiphospholipid syndrome. *Annu Rev Med.* 1996; **47**: 533-53

-
105. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*: 1994; **369**: 64-67
106. Segers K, Dahlback B, Nicolaes GA. Coagulation factor V and thrombophilia: background and mechanisms. *Thrombosis Haemost* 2007; **98(3)**: 530-542
107. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Leone G. Epidemiology of factor V Leiden: clinical implications. *Semin. Thromb. Hemost* 1998; **24(4)**: 367-79
108. Rodger MA, Paidas M, McLintock C. et al. Inherited Thrombophilia and Pregnancy Complications Revisited. *Obstet Gynecol* 2008 Aug; **112**: 320-4
109. Alhenc-Gelas M, Nicaud V, Gandrille S, van Dreden P, Amiral J, Aubry ML, Fiessinger JN, Emmerich J, Aiach M. The factor V gene A4070G mutation and the risk of venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1999 Feb; **81(2)**: 193-7
110. Lawrence de Koning AB, Werstuck G, Zhou J, Austin R. Hyperhomocysteinemia and its role in the development of atherosclerosis. *Clin Biochem* 2003; **36**: 431-441
111. Bakker RC, Brandjes DP. Hyperhomocysteinemia and associated disease. *Pharm World Sci* 1997; **19**: 126-132
112. Goyette P, Sumner JS, Milos R, Rosenblatt DS, Matthews RG, Rozen R. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA mapping and mutation identification. *Nat Genet* 1994; **7(4)**: 551

-
113. Kluijtmans LA, van den Heuvel LP, Boers GH, CharreFrost P, Stevens EM, van Oost BA, den Heijer M, Trijbels FJ, Rozen R, Blom HJ. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. *Am J Hum Genet*: 1996 Jan; **58(1)**: 35-41
114. Hanson NQ, Aras O, Yang F, Tsai MY. C677T and A1298C polymorphisms of the methylenetetrahydrofolate reductase gene: incidence and effect of combined genotypes on plasma fasting and post-methionine load homocysteine in vascular disease. *Clinical Chemistry* 2001; **47(4)**: 661-6
115. Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab*. 1998 Jul; **64(3)**: 169-72
116. Friedman G, Goldschmidt N, Friedlander Y, Ben-Yehuda A, Selhub J, Babaey S, Mendel M, Kidron M, Bar-On H. A common mutation A1298C in human methylenetetrahydrofolate reductase gene: association with plasma total homocysteine and folate concentrations. *J Nutr* 1999 Sep; **129(9)**: 1656-61
117. Nguyen A. Prothrombin G20210A polymorphism and thrombophilia. *Mayo Clin Proc*. 2000 Jun; **75(6)**: 595-604
118. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and increase in venous thrombosis. *Blood*: 1996; **88**: 3698-3703
119. Nguyen A. Review and management of patients with the prothrombin G20210A polymorphism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2000 Apr; **6(2)**: 94-9

-
120. Calvete JJ, Henschen A, González-Rodríguez J. Assignment of disulphide bonds in human platelet GPIIIa. A disulphide pattern for the beta-subunits of the integrin family. *Biochem J* 1991 February 15; **274**: 63–71
121. Bennett JS, Berger BW, Billings PC. The structure and function of platelet integrins. *J Thromb Haemost* 2009 Jul;7 Suppl 1:200-5. Review
122. Sosnoski DM, Emanuel BS, Hawkins AL, van Tuinen P, Ledbetter DH, Nussbaum RL, Kaos FT, Schwartz E, Phillips D, Bennett JS, et al. Chromosomal localization of the genes for the vitronectin and fibronectin receptors alpha subunits and for platelet glycoproteins IIb and IIIa. *J Clin Invest* 1988 Jun; **81(6)**: 1993-8
123. Slowik A, Dziedzic T, Turaj W, Pera J, Glodzic-Sobanska L, Szermer P, Malecki MT, Figlewicz DA, Szczudlik A. A2 allele of GPIIIa gene is a risk factor for stroke caused by large vessel disease in males. *Stroke* 2004; **35**: 1589-1593
124. Doevendans PA, Jukema W, Spiering W, Defesche JC, Kastelein JJ. Molecular genetics and gene expression in atherosclerosis. *Int J Cardiol* 2001 Sep-Oct; **80(2-3)**: 161-172
125. Salomon O, Dardik R, Steinberg DM, Kurtz S, Rosenberg N, Moisseiev J, Huna-Baron R. The role of angiotensin converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology* 2000 Sep; **107(9)**: 1717-20
126. Donahue SP. ACE and angiotensin II and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology* 2001 Sep; **108(9)**: 1515

127. Kramkowski K, Mogielnicki A, Chabielska E, Cylwik D, Buczko W. The effect of tissue and plasma angiotensin converting enzyme inhibitors on overall haemostatic potentials in rats. *Thromb Res* 2006; **117(5)**: 557-561
128. Tomsak RL, Zakov ZN. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy with macular edema. *J Neuro-Ophthalmol* 1998; **18(3)**: 166-168
129. Arnold AC, Hepler RS. Natural history of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuro-Ophthalmol* 1994; **14**: 66-69
130. Jakobson MD, Vierkant AR, Belongia AE. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. A case control study of potential risk factors. *Arch Ophthalmol* 1997; **115**: 1403-7