

# Normal Tansiyonlu Glokom Etiyopatogenezinde Hemoreolojik Faktörlerin Rolü

## The Role of Hemorheologic Factors in Etiopathogenesis of Normal Tension Glaucoma

Dr. Peykan TÜRKÇÜOĞLU,<sup>a</sup>  
Dr. Mete GÜLER,<sup>a</sup>  
Dr. Özlem GÜLER,<sup>b</sup>  
Dr. Nuray AKYOL<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Göz Hastalıkları AD,  
<sup>b</sup>Acil Tıp AD,  
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
ELAZİĞ

Geliş Tarihi/Received: 09.10.2007  
Kabul Tarihi/Accepted: 10.03.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Peykan TÜRKÇÜOĞLU  
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göz Hastalıkları AD, ELAZİĞ  
peykan74@yahoo.com

**ÖZET Amaç:** Normal tansiyonlu glokom (NTG) etiyopatogenezinde hemoreolojik faktörlerin rolünü araştırmak. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışma grubu 16 NTG'lu hastadan, kontrol grubu 15 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Hemoreolojik faktörleri değerlendirmek amacıyla, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), fibrinojen seviyesi ve faktör 5, protein C, protein S, antitrombin-3 aktiviteleri ölçüldü. **Bulgular:** NTG ve kontrol gruplarında sırasıyla, ortalama PT değerleri 14.03±3.84, 14.37±2.34 saniye; ortalama aPTT değerleri 27.29±3.45, 28.81±3.18 saniye; ortalama fibrinojen değerleri 375.0±66.30, 312.1±64.48 mg/dl; ortalama faktör 5 aktiviteleri %77.06±22.72, %84.44±25.88; ortalama protein C aktiviteleri %100.6±19.86, %88.92±14.82; ortalama protein S aktiviteleri %89.31±28.28, %96.98±36.24; ortalama antitrombin-3 aktiviteleri %100.15±17.07, %89.96±21.19 olarak bulundu. İki grup arasında PT (p=0,772), aPTT (p=0,212), faktör 5 (p=0,405), protein C (p=0,073), protein S (p=0,515), antitrombin-3 (p=0,150) değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. Ortalama fibrinojen değeri NTG'lu grupta, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,012). **Sonuç:** Serum fibrinojen seviyesi NTG' lu hastalarda sağlıklı bireylerden daha yüksek bulundu. Fibrinojen NTG'un etiyopatogenezinde rol oynayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Fibrinojen, glokom

**ABSTRACT Objective:** To investigate the role of hemorheologic factors in etiopathogenesis of normal tension glaucoma (NTG). **Material and Methods:** Study and control groups were conducted from 16 NTG patients and 15 healthy subjects, respectively. Protrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT), fibrinogen levels and factor 5, protein C, protein S, antitrombin-3 activities were measured in order to evaluate hemorheologic factors. **Results:** In NTG and control groups, the mean PTs were 14.03±3.84, 14.37±2.34 seconds; aPTTs were 27.29±3.45, 28.81±3.18 seconds; fibrinogen levels were 375.0±66.30, 312.1±64.48 mg/dl; factor 5 activities were %77.06±22.72, %84.44±25.88; protein C activities were %100.6±19.86, %88.92±14.82; protein S activities were %89.31±28.28, %96.98±36.24; antithrombin-3 activities were %100.15±17.07, %89.96±21.19, respectively. There were not statistically significant difference between two groups in respect to PT (p=0,772), aPTT (p=0,212), factor 5 (p=0,405), protein C (p=0,073), protein S (p=0,515), antitrombin-3 (p=0,150) values. NTG group mean fibrinogen levels were statistically significantly higher than the control group (p=0,012). **Conclusions:** In NTG patients, serum fibrinogen levels were found to be higher than healthy subjects. Fibrinogen, might have a role in the etiopathogenesis of NTG.

**Key Words:** Fibrinogen, glaucoma

Turkiye Klinikleri J Ophthalmol 2008, 17:116-119

**N**ormal tansiyonlu glokom (NTG) tanısı, hastanın tüm göz içi basınç (GİB) ölçüm değerlerinin 21 mm Hg'nın altında olmasına rağmen, optik disk ve görme alanında glokomatöz değişikliklerin saptanması ile konulur.<sup>1</sup> Etiyopatogenezi halen tam olarak anlaşılamamıştır. NTG'da,

göz içi basınç yüksekliğinin optik sinir hasarında rolü gösterilmiştir, ancak bazı olgularda, GİB'ı etkin düşürülmesine rağmen, optik sinir hasarının devamı, etyopatogenezde başka mekanizmaların da yer aldığını düşündürmektedir.

NTG'un birçok özelliği, etyopatogenezinde vasküler bozuklukların yer aldığını düşündürür. Disk kanamaları, parapapiller atrofi, oküler vazoklüzif hastalıklarla birliktelik bu özelliklerden bazılarıdır.<sup>2</sup> NTG hastalarında sıklıkla gözlenen migren, Raynaud fenomeni ve vazospazma yatkınlık da vasküler bozukluğu destekleyen durumlardır.<sup>3-5</sup> Bu hastalarda, optik sinir başı ortalama kan akımının azaldığı ve güçlü bir vazokonstriktör olan serum endotelin-1 seviyesinin normalden daha yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>6</sup>

Lokal direnç yüksekliğinin yanı sıra, kan viskozitesindeki artış da optik sinir kan akımında azalmaya neden olur.<sup>7</sup> Trombosit agregasyonunun ve fibrinolitik sistem bozukluklarının, optik sinir mikrosirkülasyon bozukluklarına neden olduğu gösterilmiştir.<sup>8</sup>

Biz çalışmamızda, NTG etyopatogenezinde hemoreolojik faktörlerin rolünü araştırdık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Etik kurul izni alındıktan sonra glokom birimimizde NTG tanısı ile takip ve tedavi edilen, ağustos 2005-ağustos 2006 tarihleri arasında kontrole gelen, 16 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu, acil tıp anabilim dalına başvuran göz muayene bulguları doğal olan 15 sağlıklı hasta yakının-

dan oluşturuldu. Tüm katılımcılardan, çalışmanın amaçları ve hedefleri açıklandıktan sonra yazılı bilgilendirilmiş onamları alındı. Antitrombotik, anti-coagülan ilaç ve sigara kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm katılımcıların, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), fibrinojen düzeyleri, protein C, protein S, antitrombin-3, faktör 5 aktiviteleri ölçüldü. Çalışma Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak yürütüldü.

Çalışma grubu ve kontrol grubu sonuçları iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (t testi) kullanılarak karşılaştırıldı. Demografik verilerin analizinde ise ki-kare testi kullanıldı. p değerinin 0,05'den küçük olduğu farklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## SONUÇLAR

NTG grubu 9 kadın, 7 erkek, kontrol grubu ise 8 kadın, 7 erkekten oluşuyordu. NTG grubunun ortalama yaşı  $56.62 \pm 10.58$ , kontrol grubunun ise  $53.12 \pm 11.44$ 'idi. Gruplar arasındaki yaş ( $p=0.622$ ) ve cins ( $p=0.870$ ) ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı ve istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. Her iki grup PT, aPTT, fibrinojen, protein C, protein S, antitrombin-3 ve faktör 5 değerleri tablo 1'de verilmiştir.

İki grup PT ( $p=0.772$ ), aPTT ( $p=0.212$ ), faktör 5 ( $p=0.405$ ), protein C ( $p=0.073$ ), protein S ( $p=0.515$ ), antitrombin-3 ( $p=0.150$ ) değerleri iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (t testi) ile karşılaştırıldı, istatistiksel anlamlı fark bulunamadı.

**TABLO 1:** Normal tansiyonlu glokom ve kontrol gruplarının PT, aPTT, fibrinojen, faktör 5, protein C, protein S, antitrombin 3'e ilişkin tanımlayıcı değerler. İstatistiksel anlamlı fark \*p olarak gösterilmektedir (iki grup verileri iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ile karşılaştırılmıştır ve  $p<0,05$  istatistiksel anlamlı fark olarak kabul edilmiştir).

Parametreler (normal aralık)	Normal Tansiyonlu Glokom Grubu		Kontrol Grubu		p
	Değişim Aralığı (en küçük-en büyük)	(ortalama± ss)	Değişim Aralığı (en küçük-en büyük)	(ortalama± ss)	
PT (11-15 sn)	11.04-27.01	14.03±3.84	12.20-19.90	14.37±2.34	0.772
aPTT (0-35 sn)	22.92-38.77	27.29±3.45	24.20-37.50	28.81±3.18	0.212
Fibrinojen (180-350 mg/dl)	306.0-504.5	375.0±66.30	163.0-394.0	312.1±64.48	0.012*
Faktör V laden (70-120 %)	30.60-114.00	77.06±22.72	37.00-120.0	84.44±25.88	0.405
Protein C (70-130 %)	80.00-141.00	100.6±19.86	67.30-113.0	88.92±14.82	0.073
Protein S (65-140 %)	52.90-151.00	89.31±28.28	52.00-180.0	96.98±36.24	0.515
Anti-trombin-3 (75-125 %)	76.00-128.70	100.1±17.07	65.50-133.0	89.96±21.19	0.150

İki grup ortalama fibrinojen değerleri iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ile karşılaştırıldı, NTG grubu ortalama fibrinojen değerleri kontrol grubuna göre, anlamlı yüksek bulundu ( $p=0,012$ ) (Şekil 1).

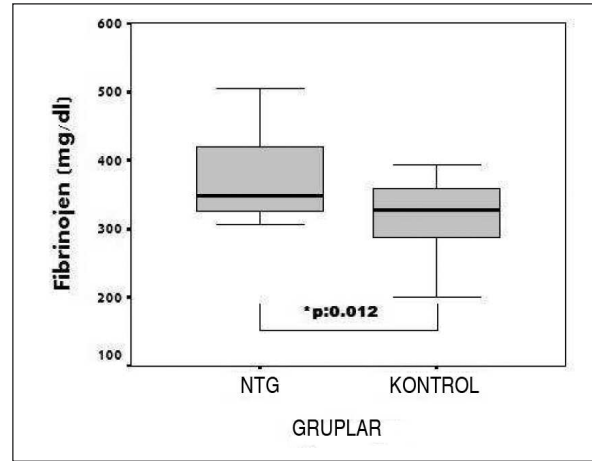
## TARTIŞMA

Pıhtılaşma sistemi, pıhtılaşmayı uyaran, engelleyen ve fibrinolitik birçok proteinden oluşmuştur. Bu proteinler dengeli bir biçimde çalışırlar. Pıhtılaşmanın başlamasıyla birlikte pıhtılaşmayı engelleyen proteinler de aktif hale gelirler.<sup>9</sup> Ancak bazı patolojik durumlarda bu hassas denge bozulur.

Pıhtılaşma sistemini değerlendirmek için bir takım laboratuvar testler kullanılmaktadır. Bu testlerden başlıcaları PT ve aPTT'dir. Klasik olarak PT'nin intrinsik ve/veya ortak yol bozukluklarında, aPTT'nin ise ekstrinsik ve/veya ortak yol bozukluklarında uzadığı kabul edilmektedir. Çalışmamızda, Matsumoto ve ark.<sup>10</sup> yaptığı çalışma bulgularına benzer şekilde, PT ve aPTT'leri NTG olgularında, sağlıklı bireylerden farklı bulunmadı.

Faktör 5 esas olarak karaciğerde, daha az miktarda monosit-makrofaj ve megakaryositlerde sentezlenir. Faktör 5'in aktifleşmesi trombin oluşumu na yol açar. Faktör 5 aktivitesinin bozuk olduğu, faktör 5 Leiden mutasyonlu hastalarda tekrarlayıcı, sebebi bilinmeyen venöz tromboembolizm görülür.<sup>11</sup> Backhouse ve ark.<sup>12</sup> yaptığı çalışmada NTG'lu hastalarda faktör 5 aktivitesini normalden farklı bulmamıştır. Bizim çalışmamızda da NTG'lu grupta faktör 5 aktivitesi normal sınırlar içerisindeydi.

Protein C, protein S, antitrombin-3 pıhtılaşmanın başlamasıyla birlikte aktive olan fizyolojik pıhtılaşma inhibitörleridir. Bu inhibitörler pıhtılaşmanın kontrolsüz bir şekilde devam etmesini önlerler. Protein C ve protein S'in hasarlı olduğu çocuklarda arteriyel ve venöz tıkanıklıklara eğilim artmaktadır.<sup>13</sup> Ayrıca aktive protein C rezistansı tromboz için ek risk faktörüdür.<sup>14</sup> Antitrombin bozukluğu olan bireylerde, tromboembolizm insidansının normal bireylere göre 20 kat arttığı tespit edilmiştir.<sup>15</sup> Çalışmamızda Backhouse ve ark.<sup>12</sup> sonuçlarına benzer olarak NTG hastalarında, protein C ve S değerlerinin sağlıklı bireylerden farklı olmadığını gösterdik.



ŞEKİL 1: Normal tansiyonlu glokom ve kontrol gruplarının kan fibrinojen seviyelerine ilişkin kutu-çizgi grafiği. İçindeki siyah çizgiler ortanca değerleri göstermektedir. İstatistiksel anlamlı fark \*p olarak gösterilmektedir (iki grup verileri iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ( t testi ) ile karşılaştırılmıştır ve  $p<0,05$  istatistiksel anlamlı fark olarak kabul edilmiştir).

Fibrinojen, disülfid bağları ile bağlı üç çift peptid zincirinden oluşan bir glikoproteindir. Fibrinojen, trombin molekülü ile parçalanarak fibrin monomerlerine dönüşür. Fibrinojen, karaciğerde ve megakaryositlerde sentezlenir. Primer hemostazda, platelet agregasyonunda, lökosit-endotel hücrelerinin etkileşiminde etkin rol oynar. Ayrıca, kan viskozitesini etkileyen faktörler arasında yer almaktadır.<sup>16</sup> Diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, fibrinojen yüksekliği vasküler hadise riskini arttırmakta ve/veya olayın daha kötü sonuçlanmasına neden olmaktadır.<sup>17-19</sup> Garcia-Salinas ve ark.<sup>20</sup> tarafından kan viskozitesi ile glokom ilişkisinin araştırıldığı çalışmada, oküler hipertansiyonlu vakalarda kan viskozitesi düşük olarak bulunmuş ve bunun optik sinir başı dolaşımı için koruyucu etkileri olabileceği öne sürülmüştür. Primer açık açılı glokomla, kan viskozitesinin ilişkisini araştıran çalışmalarda ise, bu hastaların kan viskozitelerinin normal bireylere göre daha yüksek olduğu bulunmuş ve bunun optik sinir çukurlaşması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.<sup>21,22</sup> Biz çalışmamızda, NTG'lu olgularda kan fibrinojen seviyelerinin sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğunu gösterdik. Ancak Matsumoto ve ark.<sup>10</sup> ve Klaver ve ark.<sup>22</sup> yaptıkları çalışmalarda, NTG'lu hastalarda fibrinojen düzeylerinin, primer açık açılı glokom hastaları-

nınsından farklı olmadığını göstermişlerdir.

Fibrinojenin, NTG hastalarındaki optik sinir hasarında nasıl bir rol oynadığını bilinmemektedir. Yukarıda tartışıldığı gibi fibrinojenin iskemik patolojiler ile ilişkisi vardır. Fibrinojen artışının kan viskozitesinde artışa neden olduğu bilinmemektedir.<sup>16</sup> Sistemik kan viskozitesinin artmasının da optik sinir kan akımında azalmaya neden olabileceği düşünülmektedir.<sup>7</sup> NTG etyopatogenezinde,

fibrinojen, kan viskozitesini artırarak, optik sinir kanlanmasını bozan faktörlere katkıda bulunabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda, NTG'lu olgularda kan fibrinojen düzeylerinin normal bireylere göre artmış olduğunu gösterdik. Kan fibrinojen düzeyinin, NTG etyopatogenezindeki rolünün tam olarak anlaşılabilmesi için, daha geniş hasta grubunda yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Cantor L, Berlin S. M, Hodapp A.E, Lee A.D, Wilson R.M. Open-Angle Glaucoma. In: Weingeist AT, Liesegang JT, Grand GM, eds. Basic and Clinical Science Course Section 10. Glaucoma. San Francisco, California: American Academy of Ophthalmology;1999-2000. p. 69.
2. Yamamoto T, Kitazawa Y. Vascular pathogenesis of normal-tension glaucoma: a possible pathogenetic factor, other than intraocular pressure, of glaucomatous optic neuropathy. *Prog Retin Eye Res* 1998;17:127-43.
3. Gasser P, Flammer J. Blood-cell velocity in the nailfold capillaries of patients with normal-tension and high-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1991; 111: 585-8
4. Broadway DC, Drance SM. Glaucoma and vasospasm. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 862-70.
5. Yarangümeli A, Çomoğlu S, Köz G.Ö, Elhan H.A, Kural G. Migren ve Glokom. *Türk Oftalmoloji Gazetesi* 2002;32:67-74
6. Cellini M, Possati GL, Profazio V, Sbrocca M, Caramazza N, Caramazza R. Color Doppler imaging and plasma levels of endothelin-1 in low-tension glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand Suppl.* 1997;224:11-3.
7. Flammer J, Orgül S, Costa VP, Orzolesi N, Kriegelstein GK, Serra LM, et al The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2002; 21: 359-93
8. Kamal D, Hitchings R. Normal tension glaucoma- a practical approach. *Br J Ophthalmol.* 1998;82:835-40.
9. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY, Kehoe ST. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia.* 2002;4:465-73.
10. Matsumoto M, Matsuhashi H, Nakazawa M. Normal tension glaucoma and primary open angle glaucoma associated with increased platelet aggregation. *Thoku J Exp Med* 2001;193:293-9
11. Ridker PM, Miletich JP, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Lindpaintner K, Hennekens CH. Factor V Leiden and risks of recurrent idiopathic venous thromboembolism. *Circulation.* 1995; 92:2800-2.
12. Backhouse OC, Menage MJ, McVerry BA. Familial thrombophilia and normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2001;85:118-9
13. Segel GB, Francis CA. Anticoagulant proteins in childhood venous and arterial thrombosis: a review. *Blood Cells Mol Dis.* 2000;26:540-60.
14. Koeleman BP, Reitsma PH, Allaart CF, Bertina RM. Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C-deficient families. *Blood.* 1994; 84:1031-5.
15. van Boven HH, Vandenbroucke JP, Briet E, Rosendaal FR. Gene-gene and gene-environment interactions determine risk of thrombosis in families with inherited antithrombin deficiency. *Blood.* 1999;94:2590-4.
16. Blann A, Bignell A, McCollum C. von Willebrand factor, fibrinogen and other plasma proteins as determinants of plasma viscosity. *Atherosclerosis.* 1998;139:317-22.
17. Ma J, Hennekens CH, Ridker PM, Stampfer MJ. A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians' Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33:1347-52.
18. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. Circulation.* 1997; 96:4204-10.
19. Rothwell PM, Howard SC, Power DA, Gutkinov SA, Algret al. Fibrinogen concentration and risk of ischemic stroke and acute coronary events in 5113 patients with transient ischemic attack and minor ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35:2300-5.
20. Garcia-Salinas P, Trope GE, Glynn M. Blood viscosity in ocular hypertension. *Can J Ophthalmol.* 1988; 23:305-7.
21. Trope GE, Salinas RG, Glynn M. Blood viscosity in primary open-angle glaucoma. *Can J Ophthalmol.* 1987; 22:202-4.
22. Klaver JH, Greve EL, Goslinga H, Geijssen HC, Heuvelmans JH. Blood and plasma viscosity measurements in patients with glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1985; 69:765-70.