

Retinal Vein Occlusion and Polymorphisms

Retinal Ven Tıkanıklığı ve Gen Polimorfizmleri

Vein Occlusion, Polymorphism / Ven Oklüzyonu, Polimorfizm

Huseyin Ortak, Selim Demir
Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Gaziosmanpasa University, Tokat, Türkiye.

Özet

Retinal ven tıkanıklığı diabetik retinopatiden sonra görülen en yaygın retinal vasküler bozukluktur. Multifaktöriyel etyolojisi yanında ciddi ve kalıcı görme kayıplarına neden olması nedeniyle önemli bir oftalmik problemdir. Aynı zamanda tedavi seçeneklerinin de kısıtlı olması nedeniyle retinal vasküler tıkanıklığın oluşumuna katkı sağlayan nedenlerin ortaya konması önemli hale gelen bir konudur. Genetik polimorfizmler, tıpta bazı hastalıklarla ilişkili olarak, hastalık oluşum riskini artırırken, bazıları bu riski azaltmaktadır. Bu bağlamda retinal ven tıkanıklığı ile ilişkili olan ve olmayan pek çok genetik polimorfizm çalışması yapılmıştır. Retinal ven tıkanıklığı gelişimi ya da tıkanıklığa yatkınlıkla ilişkili polimorfizmlerin bilinmesi, bu hastalığın oluşmadan önlenmesinde yararlı olacaktır. Biz bu derlemede, retinal ven tıkanıklığı oluşum riskini artıran polimorfizmlerin olası etkilerini açıklamaya çalışacağız.

Anahtar Kelimeler

Polimorfizm; Retinal Ven Tıkanıklığı

Abstract

Retinal vein occlusion is the most common retinal vascular disorder after diabetic retinopathy. It is a major ophthalmic problem with multifactorial etiology and due to serious comnsequences like permanent visual loss. Besides, due to limited treatment options it is an important issue to reveal the reasons that contribute to the formation of retinal occlusive disease. Genetic polymorphisms are associated with certain diseases in medicine and some increase the risk of developing the disease while some reduce it. Many genetic polymorphism studies have been conducted in search for the association of retinal vein occlusion. To understand the association between certain polymorphisms and retinal vein occlusion will be useful for the prevention of disease. In this review, we try to summarize the possible effects of polymorphisms in conjunction with retinal vein occlusion.

Keywords

Polymorphism, Retinal Vein Occlusion

DOI: 10.4328/JCAM.1284 Received: 10.09.2012 Accepted: 05.10.2012 Printed: 01.01.2014 J Clin Anal Med 2014;5(1): 72-74
Corresponding Author: Huseyin Ortak, Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Gaziosmanpasa University, Tokat, Türkiye.
T.: +90 3562129500/1082 F.: +90 3562133179 E-Mail: huseyin.ortak@hotmail.com

Giriş

Retinal ven tıkanıklığı (RVT), diabetik retinopatiden sonra vizyon kaybına neden olan en yaygın retinal vasküler hastalıktır. RVT lokalizasyonuna göre ven dal tıkanıklığı ve santral retinal ven tıkanıklığı şeklinde ikiye ayrılır. Rogers ve arkadaşları tarafından Asya, Avrupa, Avustralya ve Amerikayı kapsayan populasyon çalışmalarının verilerine göre herhangi bir RVT prevelansı her 1000 kişi için 5.20, retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT) gelişimi prevelansı her 1000 kişi için 4.42 ve santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) gelişimi prevelansı ise her 1000 kişi için 0.8 olarak rapor edilmiştir [1]. Retinal ven tıkanıklıklarının oluşumunda en çok damar duvarındaki dejenerasyona bağlı olarak arter-ven çaprazlaşma yerlerindeki kompresyon ve hematolojik nedenler suçlansa da, hipertansiyon, diabet, hiperlipidemi, vaskülit ve glokom şimdiye kadar hastalığın oluşum mekanizmasına katkı sağlayan faktörler arasındadır [2]. Tüm bu etyopatogeneze katkı sağlayan faktörler yanında, pek çok genetik polimorfizm çalışması da yapılmıştır. Bu polimorfizm çalışmalarının sonunda bir kısmı RVT ile ilişkili bulunurken bir kısmı da ilişkili bulunmamıştır. Bu derleme ile bugüne kadar yapılmış olan retinal ven tıkanıklığı ile ilişkili polimorfizm çalışmaları tartışılacaktır.

Metot

Literatür taraması

Bütün makaleler yazarlar tarafından 1999 tarihinden 2012 tarihine kadar olan retinal ven tıkanıklığı ve polımorfizm çalışmaları pubmed arama motorundan tarandı. Makale tarama esnasında 'retinal vein oclusion', 'polymorphisms', 'risk factors' terimleri kullanıldı. Her bir makalede taranmış olan diğer risk faktörkeri (hipertansiyon, hiperlipidemi, glokom gibi) sunuma eklenmedi.

Tartışma

RVT genelikle ani tek taraflı görme kaybı ile başlar ve görme kaybı makulanın tutulum derecesine göre değişkenlik gösterir. Hastalığın etyopatogenezinde damar duvarındaki ateroskleroz, hipertansiyon, diabet, dislipidemi, koagülasyon bozuklukları, glokom gibi pek çok neden suçlansa da kesin patogenezi bilinmemektedir. Polimorfizmler , polimorfik genin, bu geni taşıyan kişilerin hastalık oluşum riskini artırarak etkili olmaktadır.

Son yıllarda retinal vasküler tıkanıklarla ilişkili pek çok polimorfizm çalışması sunulmuştur. Bunların bir kısmı kanın pıhtılaşma faktörlerini etkileyerek retinal venöz tıkanıklığa yatkınlığı artıran polimorfizmler, bir kısmı da vasküler rijiditeyi arttırarak tıkanıklığa eğilimi artıran faktörlerdir. Bizim vitamin-K epoksid reduktaz kompleks subunit 1 G-1639 A (VKORC1 G-1639A) ve vitamin-K epoksid reduktaz kompleks subunit 1 C1173T (VKORC1 C1173T) ve retinal ven oklüzyonu ilişkisini araştırdığımız bir çalışmada, VKORC1 GG ve CC genotipleri daha sıktı (% 41vs. % 21; P=0.021). Çok değişkenli lojistik regresyon analizleri sonrasında da VKORC1 GG ve CC genotipleri daha fazla RVT riskine sahipti [3]. Bilindiği gibi vitamin-K bağımlı proteinler olan faktör-2, faktör-7, faktör-9 ve faktör-10 koagülasyon sürecinde önemli fonksiyonlara sahiptir [4]. Vitamin-K-epoksit redüktaz, vitamin-K 2,3 epoksidin, vitamin K hidroquinona dönüşümünde etkili olan bir enzimdir ve dönüşüm koagülasyon faktörlerinin vitamin-K bağımlı karboksilasyonu için önemlidir [5]. Japon toplumunda Eksfoliasyon sendromu (ES) ve retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT) arasında lysyl oxidase-like 1 (LOXL1) varyantları için yapılan bir çalışmada anlamlı bir sonuç bulunamadı [6]. ES açık açılı glokomun en yaygın nedenidir ve pek çok dokuda fibriler ekstraselluler materyal birikimi ile karekterizedir [7]. Klinik gözlem çalışmalarında, RVDT olan gözlerde ES oranı %8.2, SRVT'lı gözlerde %20.8, kontrol gözlerde ise %5.2 olarak tespit edilmiştir. Bu yüzden otorler ES'in SRVT için muhtemel bir risk faktörü olabileceğine hükmetmişlerdir [8]. Lysyl oxidase-like 1 polimorfizmleri ve ES ilişkisi bilinmektedir [9,10]. Çalışma sonunda, LOXL1 varyantları Japon toplumunda RVDT için muhtemel bir genetik marker olamayacağı sonucuna ulaşılmış.

Aynı zamanda santral retinal ven tıkanıklığı enflamasyon ilişkili gen polimorfizmleri de çalışılmıştır. Kemokin ve sitokin gen polimorfizmlerinin aterosklerozu etkileyerek SRVT'na yatkınlğı artırdığı bilinmektedir. Çalışılan polimorfizmler ise şunlardır: interlökin (IL)1β -511C>T, IL1 reseptör antagonist (IL1RN) 1018T>C, IL4 -584C>T, IL6 -174G>C, IL10 -592C>A, IL18 183A>G, tümör nekrozis faktör (TNF)-α -308G>A, monosit kemoatraktan protein (MCP)-1/CCL2 -2518A>G, IL8 -251A>T, RANTES (CCL5) -403G>A. Elde edilen veriler sonunda inflamasyon ilişkili gen polimorfizmlerinin SRVT için muhtemel bir risk faktörü olmadığı sonucuna ulaşılmıştır [11]. Bununla ilişkili olarak, bir başka çalışmada ateroskleroz ve inflamasyon ilişkili gen polimorfizmleri çalışılmış ve bunların hiçbirinin RVDT için yatkınlığı artırıcı bir faktör olmadığı sonucuna ulaşılmış [12].

Glikoprotein Ia/IIa komplex (GPIa/IIa) kollojen için bir reseptördür ve bu kollojen subendotel platelet adhezyonunu yönlendirir [13]. GPIa geninde iki bağlantılı polimorfizm tanımlandı (C807T/G873A). 807T polimorfizmi retinal ven oklüzyonu için bir risk faktörü olabileceği belirtildi [14]. Ancak sonraki çalışma sonuçları bununla çelişir şekilde anlamlı bir ilişki bulunamadı [15-17].

Plazmadaki, plazminojen aktivator inhibitor-1 (PAI-1) konsantrasyonunun artması hipofibrinolize sebep olur. Gori ve arkadaşları, RVT olan hastalarda homozigotik anjiotensin konverting enzim (AKE) insersiyon/delesyon için, (PAI-1 4G/4G ve AKE DD) genotiplerinin bir risk faktörü olduğunu ileri sürmüşlerdir [18]. Ancak Mattes ve arkadaşları ise AKE DD genotipini RVT olan hastalarda önceki yayınla tersi şekilde yüksek bulamamışlar [19]. Trombofilik, gen polimorfizmleri ve RVDT riskini araştıran çalışmada; faktör V R506Q (faktör V Leiden), protrombin 20210G>A, fibrinojen beta -455G> A, faktör XII (FXII) 46C>T, ve ITGA2 807C>T (platelet glikoprotein Ia [GPIa] 807C>T) ve ITGB3 L59P (platelet GPIIIa PlA1/PlA2) polimorfizmleri çalışılmış ve bu çalışma sonunda RVDT olan hastalar ve kontrol grubu arasında risk açısından fark bulamamışlardır [15]. Solomon ve arkadaşları, RVT olan hastalarda faktör V G1691A ve faktör II G20210A, metilentetrahidrofolat reduktaz (MTHFR) C677T ve apolipoprotein E4 polimorfizmlerini araştırmışlar. Faktör V G1691A, faktör II G20210A, ve apolipoprotein E4 polimorfizmi kontrol grubu ve çalışma grubu benzer bulunurken, homozigot MTHFR C677T polimorfizmi bir risk faktörü olarak bulunmuş [20]. Bununla birlikte bir başka çalışmada MTFHR ve faktör II G20210A polimorfizmi ile SRVT için bir risk faktörü olmadığı gösterilmiş [21]. Protrombin geni G20210A mutasyonu ve platelet glikoprotein IIIa polimorfizm PlA2, tromboembolik hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir. Bununla birlikte hem protrombin gen G20210A mutasyonu hem de platelet glikoprotein IIIa polimorfizm PlA2, SRVT ile ilişkili bulunamadı [22]. Platelet glikoprotein Ia/IIa (GpIa/IIa) platelet-kollajen etkileşimini etkileyen adhesion molekülüdür. GpIa/IIa polimorfizmi, protrombin gen G20210A (PT) mutasyonu, Faktör V Leiden ve MTHFR C677T mutasyonlarına RVT olan ve normal kontrol hastalarında bakılmış. Çalışma sonunda PT, FVL ve MTHFR insidansında iki grup arasında fark bulunamasa da GpIa/IIa polimorfizmlerinin RVT patogenezinde major bir rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir [23]. Marucci ve arkadaşları MTHFR polimorfizmlerini değerlendirmişler ve homozigot C677T MTHFR genotip RVT olan hastalarda önemli şekil-

de yüksek bulmuşlardır [24]. McGimpsey ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analiz çalışmasında homozigot MTHFR C677T'nin retinal ven tıkanıklığı için bir risk oluşturmadığı tespit edilmiştir[25]. Yine sonra yapılan başka çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir [25,26].

Sonuç olarak RVT ciddi ve kalıcı görme kaybına neden olan komplike bir hastalıktır. Klasik risk faktörleri olan hipertansiyon, hiperlipidemi, diabet yanında genetik varyantların da hastalığın oluşum riskine katkısının olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalığın oluşma riskini artıran tespit edilmiş pek çok genetik polimorfizm vardır. Bu polimorfizmlerin bilinmesi RVT gibi tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu, mevcut tedavi yöntemleri ile görme kaybının düzeltilemediği oküler hastalıklara yaklaşımda önem arz edecektir.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW, Nguyen H, Wong TY; International Eye Disease Consortium The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. Ophthalmology 2010;117(2):313-9.
2. O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. Arch Ophthalmol 2008;126(5):692–9.
3. Ortak H, Söğüt E, Demir H, Ardagil A, Benli I, Sahin S. Predictive value of the vkorc1 g-1639a and vkorc1 c1173t single nucleotide polymorphisms in retinal vein occlusion. Clin Experiment Ophthalmol 2012;40(7):743-8.
4. Wang Y, Zhang W, Zhang Y, Yang Y, Sun L, Hu S, Chen J, Zhang C, Zheng Y, Zhen Y, Sun K, Fu C, Yang T, Wang J, Sun J, Wu H, Glasgow WC, Hui R. VKORC1 haplotypes are associated with arterial vascular diseases (stroke, coronary heart disease, and aortic dissection). Circulation 2006;113(12):1615-21.
5. Stafford DW. The vitamin K cycle. J Thromb Haemost 2005;3(8):1873-8.
6. Hara K, Akahori M, Tanito M, Kaidzu S, Ohira A, Iwata T..Analysis of LOXL1 gene variants in Japanese patients with branch retinal vein occlusion. Mol Vis 2011;17:3309-13.
7. Ritch R, Schlotzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. Surv Ophthalmol 2001;45(4):265–315.
8. Saatci OA, Ferliel ST, Ferliel M, Kaynak S, Ergin MH. Pseudoexfoliation and glaucoma in eyes with retinal vein occlusion. Int Ophthalmol 1999;23(2):75–8.
9. Jonasson F. From epidemiology to lysyl oxidase like one (LOXL1) polymorphisms discovery: phenotyping and genotyping exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma in Iceland. Acta Ophthalmol (Copenh) 2009;87(5):478–87.
10. Hayashi H, Gotoh N, Ueda Y, Nakanishi H, Yoshimura N. Lysyl oxidase-like 1 polymorphisms and exfoliation syndrome in the Japanese population. Am J Ophthalmol 2008;145(4):582–5.
11. Maier R, Steinbrugger I, Haas A, Selimovic M, Renner W, El-Shabrawi Y, Werner C, Wedrich A, Schmut O, Weger M Role of inflammation-related gene polymorphisms in patients with central retinal vein occlusion. Ophthalmology 2011;118:1125-9.
12. Steinbrugger I, Haas A, Maier R, Renner W, Mayer M, Werner C, Wedrich A, El-Shabrawi Y, Schmut O, Weger M. Analysis of inflammation- and atherosclerosis-related gene polymorphisms in branch retinal vein occlusion. Mol Vis 2009;15:609-18.
13. Staatz WD, Rajpara SM, Wayner EA, Carter WG, Santoro SA. The membrane glycoprotein Ia–IIa (VLA-2) complex mediates the Mg++-dependent adhesion of platelets to collagen. J Cell Biol 1989;108(5):1917–24.
14. Dodson PM, Haynes J, Starcznski J, Farmer J, Shigdar S, Fegan G, Johnson RJ, Fegan C. The platelet glycoprotein Ia/IIa gene polymorphism C807T/G873A: a novel risk factor for retinal vein occlusion. Eye 2003;17(6):772–7.
15. Weger M, Renner W, Steinbrugger I, Cichocki L, Temmel W, Stanger O, El-Shabrawi Y, Lechner H, Schmut O, Haas A. Role of thrombophilic gene polymorphism in branch retinal vein occlusion. Ophtalmology 2005;112(11):1910–5.
16. Salomon O, Moisseiev J, Vilganski T, Dardik R, Kurtz S, Shpringer E, Steinberg DM, Rosemberg N. Role of five platelet membrane glycoprotein polymorphisms in branch retinal vein occlusion. Blood Coagul Fibrinolysis 2006;17(6):485–8.
17. Gadelha T, Biancardi AL, Forster M, Spector N 807C/T polymorphism in platelet glycoprotein Ia gene is not associated with retinal vein occlusion. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2007;245(11):1739-40.
18. Gori AM, Marcucci R, Fatini C, Gensini F, Sticchi E, Sodi A, Cappelli S, Menchini U, Gensini GF, Abbate R, Prisco D. Impaired fibrinolysis in retinal vein occlusion: a role for genetic determinants of PAI-1 levels. Thromb Haemost 2004;92(1):54–60.
19. Mattes D, Weger M, Renner W, Cichocki L, Haas A. Role of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion and plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G gene polymorphisms in retinal vein occlusion. J Thromb Haemost 2005;3(11):2583-4.
20. Boyd S, Owens D, Gin T, Bunce K, Sherafat H, Perry D, Hykin PG. Plasma homocysteine, methylene tetrahydrofolate reductase C677T and factor II G20210A polymorphisms, factor VIII, and VWF in central retinal vein occlusion. Br J Ophthalmol 2001;85(11):1313-5.
21. Larsson J, Hillarp A The prothrombin gene G20210A mutation and the platelet glycoprotein IIIa polymorphism PlA2 in patients with central retinal vein occlusion. Thromb Res 1999;96(4):323-7.
22. Dodson PM, Haynes J, Starczynski J, Farmer J, Shigdar S, Fegan G, Johnson RJ, Fegan C.The platelet glycoprotein Ia/IIa gene polymorphism C807T/G873A: a novel risk factor for retinal vein occlusion. Eye (Lond) 2003;17(6):772-7.
23. Marcucci R, Giusti B, Betti I, Evangelisti L, Fedi S, Sodi A, Cappelli S, Menchini U, Abbate R, Prisco D Genetic determinants of fasting and post-methionine hyperhomocysteinemia in patients with retinal vein occlusion. Thromb Res 2003;110(1):7-12.
24. McGimpsey SJ, Woodside JV, Cardwell C, Cahill M, Chakravarthy U Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, and risk of retinal vein occlusion: a meta-analysis. Ophthalmology 2009;116(9):1778-87.
25. McGimpsey SJ, Woodside JV, Bamford L, Gilchrist SE, Graydon R, McKeeman GC, Young IS, Hughes AE, Patterson CC, O'Reilly D, McGibbon D, Chakravarthy U. Retinal vein occlusion, homocysteine and methylene tetrahydrofolate reductase genotype. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46(12):4712-6.
26. Sottilotta G, Siboni SM, Latella C, Oriana V, Romeo E, Santoro R, Consonni D, Trapani Lombardo V.Hyperhomocysteinemia and C677T MTHFR genotype in patients with retinal vein thrombosis. Clin Appl Thromb Hemost 2010;16(5):549-53.