



Retinal Vein Occlusion and Polymorphisms

Retinal Ven Tıkanıklığı ve Gen Polimorfizmleri

Vein Occlusion, Polymorphism / Ven Oklüzyonu, Polimorfizm

Huseyin Ortak, Selim Demir
Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Tokat, Turkey

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 consequences 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): 72-4

Corresponding Author: Huseyin Ortak, Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Tokat, Turkey.

T.: +90 3562129500/1082 F.: +90 3562133179 E-Mail: huseyin.ortak@hotmail.com

Giriş

Retinal ven tıkanıklığı (RVT), diyabetik 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 popülasyon çalışmalarının verilerine göre herhangi bir RVT prevalansı her 1000 kişi için 5.20, retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT) gelişimi prevalansı her 1000 kişi için 4.42 ve santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) gelişimi prevalansı 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, diyabet, hiperlipidemi, vaskülit ve glokom şimdiki 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 polimorfizm çalışmaları pubmed arama motorundan tarandı. Makale tarama esnasında 'retinal vein occlusion', 'polymorphisms', 'risk factors' terimleri kullanıldı. Her bir makalede taranmış olan diğer risk faktörleri (hipertansiyon, hiperlipidemi, glokom gibi) sunuma eklenmedi.

Tartışma

RVT genellikle ani tek taraflı görme kaybı ile başlar ve görme kaybı makulanın tutulum derecesine göre değişkenlik gösterir. Hastalığın etyopatogenezinde damar duvarındaki ateroskleroz, hipertansiyon, diyabet, 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 artırarak 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 sıkı (% 41 vs. % 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-epoksid reduktaz, 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 oksidase-like 1 (LOXL1) varyantları için yapılan bir çalışmada anlamlı bir sonuç bulunamadı [6]. ES açık açılı glokoma en yaygın nedenidir ve pek çok dokuda fibriller ekstrasellüler materyal birikimi ile karakterizedir [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 oksidase-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 yatkınlığı artırdığı bilinmektedir. Çalışılan polimorfizmler ise şunlardır: interlekin (IL)1 β -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 proteini (MCP)-1/CCL2 -2518A>G, IL8 -251A>T, RANTES (CCL5) -403G>A. Elde edilen veriler sonunda enflamasyon ilişkili gen polimorfizmlerinin SRVT için muhtemel bir risk faktörü olmadığı sonucuna ulaşılmıştır [11]. Bununla ilişkili olarak, bir başka çalışmada ateroskleroz ve enflamasyon ilişkili gen polimorfizmleri çalışılmış ve bunların hiçbirinin RVDT için yatkınlığı artırıcı bir faktör olmadığı sonucuna ulaşılmış [12].

Glikoprotein Ia/IIa kompleks (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 inhibitör-1 (PAI-1) konsantrasyonunun artması hipofibrinolitik sebep olur. Gori ve arkadaşları, RVT olan hastalarda homozigotik anjiyotensin konvertan 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 yayınlara 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 PIA1/PIA2) 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 MTHFR ve faktör II G20210A polimorfizmi ile SRVT için bir risk faktörü olmadığı gösterilmiş [21]. Protrombin geni G20210A mutasyonu ve platelet glikoprotein IIIa polimorfizm PIA2, tromboembolik hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir. Bununla birlikte hem protrombin gen G20210A mutasyonu hem de platelet glikoprotein IIIa polimorfizm PIA2, 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 komple 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 düzletilemediği oküler hastalıklara yaklaşımda önem arz edecektir.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

- 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.
- O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol* 2008;126(5):692-9.
- 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.
- 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.
- Stafford DW. The vitamin K cycle. *J Thromb Haemost* 2005;3(8):1873-8.
- 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.
- Ritch R, Schlotzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001;45(4):265-315.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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* 2003;17(6):772-7.
- 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. *Ophthalmology* 2005;112(11):1910-5.
- Salomon O, Moisseiev J, Vilganski T, Dardik R, Kurtz S, Shpringer E, Steinberg DM, Rosenberg N. Role of five platelet membrane glycoprotein polymorphisms in branch retinal vein occlusion. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17(6):485-8.
- 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;45(11):1739-40.
- 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.
- 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.
- Boyd S, Owens D, Gin T, Bunce K, Sherfat 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.
- Larsson J, Hillarp A. The prothrombin gene G20210A mutation and the platelet glycoprotein IIIa polymorphism PIA2 in patients with central retinal vein occlusion. *Thromb Res* 1999;96(4):323-7.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Sottillotta 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.