

Retina Ven Tıkanıklığında Bir Risk Faktörü: Hiperhomosisteinemi?

Hiperhomocysteinemia: A Risk Factor For Retinal Vein Occlusion?

Nil İrem UÇGUN¹, Burhan BİLGİN², Zeliha YAZAR³, Aytül KILINÇ⁴, Nermin ÇELEBİ⁴, Emin GÜRSEL⁵

ÖZ

Amaç: Retina ven tıkanıklığı (RVT) olan olgularda serum homosistein seviyelerinin kontrol grubuyla karşılaştırılarak bir risk faktörü olup olmadığını tespit etmektir.

Gereç ve Yöntem: 01/01/2001 - 01/12/2004 tarihleri arasında santral retina ven tıkanıklığı (iskemik tip) tanısı alan hasta grubu ile kontrol grubunun plazma homosistein seviyeleri karşılaştırıldı. Plazma homosistein seviyesi ölçümünde HPLC (yüksek performans likit kromatografi) yöntemi kullanıldı. İstatiksel yöntem olarak Ki-kare testi, T testi ve Mann-Whitney testi kullanıldı.

Bulgular: Retina ven tıkanıklığı olan 20'si kadın, 16'sı erkek toplam 36 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta grubunun yaşlarının dağılımı 27-83 (ortalama 62,0) yılı. Kontrol grubu 20'si kadın, 16'sı erkek toplam 36 kişiden oluşuyordu. Kontrol grubunun yaşlarının dağılımı 55-80 (ortalama 64,5) yılı.

RVT hastalarının plazma homosistein değerlerinin ortalaması 14,19 $\mu\text{mol/l}$ (5,1-89,0 $\mu\text{mol/l}$) olup, kontrol grubunun plazma homosistein değerlerinin ortalaması 13,80 $\mu\text{mol/l}$ (6,1-25,0 $\mu\text{mol/l}$) olarak bulundu. Mann-Whitney testinde bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Tartışma: Santral retina ven tıkanıklığı olan hastalarda hiperhomosisteinemi bir risk faktörü değildir.

Anahtar Kelimeler: Homosistein, retina ven tıkanıklığı.

ABSTRACT

Purpose: This study was performed to determine whether hyperhomocysteinemia is a risk factor for retinal vein occlusion

Materials and Methods: We studied between January 2001 and December 2004 diagnosed central retinal vein occlusion (RVO) (ischemic type) with control groups. Matched plasma homocysteine levels. Measurements serum homocysteine levels were performed using HPLC (high performance liquid chromatography). Chi Square test, T-test, Mann-Whitney test were used as statistical analysis.

Results: We studied 36 consecutive patients (20 females, 16 males) with retinal vein occlusions and 36 controls (20 females, 16 males). The mean age of patients was 62.0 years, control groups was 64.5 years. The mean total serum homocysteine levels of RVO groups was 14.19 $\mu\text{mol/l}$ (5.1-89.0 $\mu\text{mol/l}$) and control groups mean plasma homocysteine levels was 13.80 $\mu\text{mol/l}$ (6.1-25.0 $\mu\text{mol/l}$). There is no significant difference between two groups according to Mann-Whitney test ($p>0,05$).

Conclusion: Hyperhomocysteinemia is not a risk factor for central retinal vein occlusion.

Key Words: Homocysteine, retinal vein occlusion

Ret-Vit 2006;14:49-52

Geliş Tarihi : 14/02/2005

Kabul Tarihi : 31/08/2005

Received : February 14, 2005

Accepted: August 31, 2005

- 1- Ankara Numune Eğitim ve Araş. Hast. 2.Göz kliniği Başasistanı, Ankara, Op. Dr.
- 2- Bitlis Devlet Hastanesi Göz Kliniği, Bitlis, Op. Dr.
- 3- Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Göz kliniği Şef Yardımcısı, Ankara, Op. Dr.
- 4- Ankara Numune Eğitim ve Araş. Hast. Biyokimya Uzmanı, Ankara, Uzm. Dr.
- 5- Ankara Numune Eğitim ve Araş. Hast. 2.Göz Kliniği Şefi, Ankara, Doç. Dr.

- 1- M.D. Ankara Numune Education And Research Hospital 2.Eye Clinic Ankara/TURKEY UÇGUN N.İ., nilirem@superonline.com)
- 2- M.D. Ankara Numune Education And Research Hospital 2.Eye Clinic Ankara/TURKEY BİLGİN B.,
- 3- M.D. Ankara Numune Education And Research Hospital 2.Eye Clinic Ankara/TURKEY YAZAR Z., yzazar@superonline.com)
- 4- M.D., Ankara Education And Research Hospital Biocemistry Clinic Ankara/TURKEY KILINÇ A. ÇELEBİ N.
- 5- M.D., Ankara Numune Education And Research Hospital 2.Eye Clinic Ankara/TURKEY GÜRSEL E.

Correspondence: M.D. Nil İrem UÇGUN

Ankara Numune Education And Research Hospital 2.Eye Clinic Ankara/TURKEY

GİRİŞ

Yapılan araştırmalara rağmen retina ven tıkanıklıklarının (RVT) sebebi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Retina ven tıkanıklığının sebebi üzerine kurulan hipotezlerde damar endotelini son ortak yolu oluşturmaktadır. Burada primer olarak damar endotelini etkileyen veya perivasküler bölgede gelişen olaylar sonucu damar endotelinin etkilenmesi sebep olarak gösterilmektedir^{1,2}.

RVT etiolojisinde %50-70 oranında sistemik hipertansiyon, diabetes mellitus ve kardiovasküler hastalıklar sorumlu tutulmaktadır. Bu üç ana neden perivasküler bölgede başlayıp sekonder olarak damar endotelinin etkilenmesiyle vasküler sistem içinde koagülasyon mekanizmalarının aktive olmasına neden olan hastalıklardır³.

Üç ana nedenin dışında vasküler sistemde staza neden olan veya vasküler sistem içinde koagülasyon mekanizmalarını aktive eden çeşitli faktörler ve hastalıklar sorumlu tutulmuştur.

RVT tanısı alan hastaların hematolojik testleri, pıhtılaşma faktörleri incelenmiş bu faktörler ile ven tıkanıklığı arasında sebep sonuç ilişkisi kurulmaya çalışılmıştır. Son yıllarda bu faktörlerin dışında yüksek serum homosistein seviyelerinin intravasküler koagülasyon faktörlerini aktive ederek vasküler tıkanıklığa neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur⁴.

Ateroskleroza olmayan bireylerde yükselmiş plazma homosistein seviyelerinin myokard enfarktüsü ve inme geçirme riskini arttırdığı gösterilmiştir. Avrupa ortak hareket projesi yüksek plazma homosistein seviyelerinin sigara veya hiperlipidemi gibi vasküler hastalık yönünden risk faktörü olduğunu göstermiştir⁵.

Hiperhomosisteineminin vasküler endotel hücre metabolizmasını etkileyerek serbest radikallerin salınımına neden olarak vasküler tıkanıklığı başlatan süreç olduğu sanılmaktadır. Salınan serbest radikallerin Faktör V, Protein C aktivasyonunu inhibe ettiği ve Plazminojen Aktivatörüne bağlanarak oksidatif stresi arttırdığı düşünülmektedir⁶.

Homosistein intraselüler amino asit olan methioninin bir metil grubu taşıyan ürünüdür. Homosistein irreversible transsülfürasyonla sistatyonin ve sisteine veya remetilasyon ile tekrar methionine çevrilmektedir.

Remetilasyon aşamasında 5-methyltetrahydrofolate kullanılmaktadır. Bu enzim sistemi riboflavine bağlı bir sistemdir, bu sistemde folat kofaktör olarak kullanılmaktadır. Remetilasyon veya transsülfürasyon aşamasında oluşan yetersizlik plazma homosistein seviyelerinin artmasına neden olur⁷.

RVT ileri yaşlarda görülen bir hastalıktır. Yaşlı hastaların 2/3'ünde serum homosistein seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur. Serum homosistein seviyelerinin yükselmesinde yetersiz plazma folat konsantrasyonu ve B vitaminlerinden birinin veya fazlasının azalmış alımının sorumlu olduğu bulunmuştur⁸.

Plazma homosistein seviyesi yüksekliğinin trombozise nasıl yol açtığı kesin olarak açıklığa kavuşturulma-

mıştır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda plazma homosistein seviyelerinde yükselmenin endotelde disfonksiyona neden olduğu, bunun sonucunda trombozisi sınırlandırmada etkisiz kaldığı hatta trombozise neden olduğundan şüphelenilmeye başlanmıştır^{8,9}.

Homosistein yüksek aktiveye sahip aminoasittir. Yüksek seviyedeki homosistein seviyeleri vasküler endotel için toksiktir. Doğrudan vasküler endotelde zarara ve serbest radikallerin salınmasına neden olur. Çevreyi hiperkoagülasyona uygun hale getirir. Damar duvarını koagülasyonun başlaması için hazırlar. Bu yüzden vasküler endotel hücrelerindeki fonksiyonel yetersizlikten kaynaklanan trombojenik etki yükselmiş plazma homosistein seviyelerine bağlanmıştır^{6,10,11}.

GEREÇ VE YÖNTEM

Yaptığımız prospektif çalışmaya Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Göz kliniği Retina birimine 01/01/2001 - 01/12/2004 tarihleri arasında başvuran ve santral retina ven tıkanıklığı (iskemik tip) tanısı konan 20 kadın, 16 erkek toplam 36 hasta çalışmaya alındı. Kronik inflamatuvar hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubu olarak kliniğimize katarakt operasyonu nedeniyle gelen katarakt dışında, sistemik ve oküler hastalığı bulunmayan, tamamen sağlıklı 16 erkek, 20 kadın toplam 36 kişi alındı.

Anamnezde hastaların aile öyküsü, hipertansiyon, diabetes mellitus, tromboembolik hastalıklar, yakın zamanda geçirilen operasyon, böbrek hastalığı sorgulandı. İlaç olarak hormon replasman tedavisi, folik asit antagonisti (methotrexat, trimetoprim) kullanıp kullanmadığı sorgulandı. Bu ilaçları kullanan ve sistemik hastalıkları taşıyan hastalar çalışmaya alınmadı.

Göz muayenesinde görme keskinlikleri ve göz içi basıncı ölçüldü. Biomikroskop ile önsegment ve retina muayenesi 78 D lens kullanılarak yapıldı. Ardından hastalara FFA çekilerek göz muayenesi tamamlandı. Gerekli laboratuvar tetkikleri ve konsültasyonlar yapıldı. Laboratuvar tetkiki olarak hematolojik testler (RBC, WBC, PLT, Hematokrit ve sedimentasyon hızı), biyokimyasal testler (AKŞ, kolesterol, total protein, albumin, Ca⁺², Na⁺¹, K, VLDL, HDL, üre, kreatin, folik asit, B₁₂, B₆ vitaminleri), hemostaz durumunu değerlendirmek için hemostaz paneli (PZ, APTZ, fibrinojen) ve plazma homosistein seviyesi tetkik olarak istendi.

Plazma homosistein seviyesi için 12 saat açlığı takiben antekubital venden alınan venöz kan örnekleri, ışıktan korunarak, 45 dakika içerisinde 1300xg ile santrifüj edildi. Serum ayrılarak -20 °C'de ölçüm gününe kadar saklandı. Ölçüm günü beş dakika oda sıcaklığında bırakıldı. Ölçüm işleminde Chrom System Chemicals® (Munich/Germany)'a ait kit sistemi ile isokratik HPLC (yüksek performans likit kromatografi) fluoresan saptama yöntemi kullanıldı. HPLC (Reversefaz HPLC Agilent 1100 serisi) cihazında ölçüm yapıldı. Serum homosistein seviyesinin

5,5-17 $\mu\text{mol/l}$ arasında olması normal sınırlar olarak kabul edildi.

İstatistiksel yöntem olarak Ki-kare testi, T testi ve non-parametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanıldı.

BULGULAR

Hasta grubunda 20 kadın (%55,5), 16 erkek hasta (%44,4) ve kontrol grubunda 20 kadın (%55,5), 16 erkek hasta (%44,4) mevcuttu. Hasta grubunda yaşlar 27-83 arasında (ortalama 62,0 yaş), kontrol grubunda yaşlar 55-80 arasında (ortalama 64,5 yaş). İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından fark saptanmadı ($p>0,05$).

Santral retina ven tıkanıklığı bulunan 36 hastanın plazma homosistein seviyeleri 5,1-89,0 $\mu\text{mol/l}$ (ortalama 14,19 $\mu\text{mol/l}$) bulundu. Kontrol grubundaki 36 kişinin homosistein seviyeleri 6,1-25,0 $\mu\text{mol/l}$ (ortalama 13,80 $\mu\text{mol/l}$) saptandı.

Hasta ve kontrol grubu plazma homosistein seviyeleri arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Hasta grubundaki 36 hastanın 6'sında (%16,6) hiperhomosisteinemi üst sınır olan 17 $\mu\text{mol/l}$ 'nin üzerinde mevcuttu. Kontrol grubunda grubunda ise hiperhomosisteinemi 2 (%5,5) birey saptandı.

Hastaların santral retina ven tıkanıklığı oluşması ile çalışmamız için kan örneklerinin alınması arasında geçen süre 0,5 ay – 6 ay (ortalama 2 ay) olarak belirlendi.

TARTIŞMA

Gözde diyabetik retinopatiden sonra en sık görülen vasküler hastalık retina ven tıkanıklığıdır. Ondokuzuncu yüzyılın ortalarından beri bilinmesine, gerek sistemik gerekse lokal faktörler açısından birçok araştırmacı tarafından araştırılmasına, ortaya konan çeşitli risk faktörlerine rağmen etiyojisi, patogenezi ve tedavisi henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmuş değildir^{12,13}.

Homosistein yüksek reaktif bir aminoasittir. Yüksek seviyelerdeki plazma homosisteini damar endoteline toksiktir. Damar endotelinin bu toksik etkiyle hasara uğraması serbest radikallerin açığa çıkmasına sebep olur. Bu mekanizma sonucu koagülasyonda artış ile beraber pıhtı oluşumunu ve damar tıkanıklığını tetikler¹⁴.

Methionine'in remetilasyonunda (5,10-methilentetrahidrofolat redüktaz) veya transsülfürasyonunda (sistationin μ -sentaz) görev yapan enzimlerin eksikliği plazma homosistein seviyelerinin artmasına yol açar. Plazma homosistein seviyeleri ayrıca yaş, cins, böbrek yetmezliği, bazı ilaçlar ve B₆, B₁₂ vitaminleriyle folikası eksikliklerinden etkilenir. Bu 3 vitamin homosistein'in methionin veya sistein'e dönüşümünde rol alan önemli kofaktörlerdir¹⁴.

İlk kez Andrew K. santral retina ven tıkanıklıklarında hiperhomosisteineminin bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir¹⁵.

Weger ve ark. santral retina ven ve ven dal tıkanıklığında plazma homosistein seviyelerini kontrol grubundan yüksek bulmuşlar^{16,17}.

Pianka ve ark. hiperhomosisteineminin, anterior iskemik optik nöropati ve santral retina arter tıkanıklığında etkili olduğunu, ancak santral retina ven tıkanıklığında etkili olmadığını yayınlamışlar¹⁴.

Larsson ve ark. yaptıkları çalışmada kontrol grubu ile santral retina ven tıkanıklığı bulunan hasta grubu arasında fark olmadığını belirtmişlerdir¹⁸.

Hayreh ve ark. çeşitli hematolojik anormalliklerin (yüksek hematokrit, hemoglobin, üre, antinükleer anti-kor, ürik asit) retina ven tıkanıklıklarında mevcut olduğunu göstermişlerdir¹⁹.

Tekeli ve ark., retina ven tıkanıklığında antikoagulan proteinlerin (özellikle protein C) eksikliklerinin mevcut olabileceğini bildirmişlerdir²⁰.

Bizim çalışmamızda santral retina ven tıkanıklığı olan grup ile kontrol grubunun plazma homosistein seviyeleri arasındaki fark anlamlı değildi. Hasta grubundaki 36 hastanın 6'sında (%16,6) hiperhomosisteinemi mevcuttu. Tüm bu bilgilerin ışığında retina ven tıkanıklığı etiyojisinde pek çok faktörün rol oynadığını söyleyebiliriz. Hiperhomosisteinemi bazı vakalarda sorumlu tutulabilir, ancak genellikle tek etken değildir.

KAYNAKLAR

1. Branch vein occlusion study group.: Argon laser photocoagulation for prevention of neovascularization abnd vitreous hemorrhage in branch retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol 1986;104:34-41.
2. Bowers DK, Finkelstein D, et al.: Branch retinal vein occlusion. A clinicopathologic case report. Retina 1987;7:252-299.
3. Güllüpek Müftüoğlu; Retinanın vasküler hastalıkları in: Temel Göz Hastalıkları Ed. Prof. Dr. Pınar Aydın, Prof. Dr. Yonca Akova :301-304 Öncü Basımevi 2001.
4. Bioussé V, Newman NJ, Sternberg P: Retinal vein occlusion and transient monocular visual loss associated with hyperhomocysteinemia. Am J Ophthalmol 1997;124:257-260.
5. Graham IM, Galy LE, Refsum HM, et al: Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease:The European Concerted Action Project. JAMA 1997;277:1775-1781.
6. Chambers JC, McGregor A, Jean-Marie J, et al: Acute hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction(letter). Lancet 1998;351:36-37.
7. Miller JW, Nadeau MR, Smith D, et al: Vitamin B-6 deficiency vs folate deficiency: comparison of responses to methionine loading in rats. Am J Clin Nutr 1994;59:1033-1039.
8. Chambers JC, McGregor A, Jean-Marie J, et al: Acute hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction(letter). Lancet 1998;35:36-37.
9. Nygard O, Refsum H, Ueland PM, et al: Major lifestyle determinants of plasma homocysteine distribution: the Hordaland Homocysteine study. Am J Clin Nutr 1998;67:263-270.
10. Tawakol A, Omland T, Gerhard M, et al: Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilatation in humans. Circulation 1997;77:1909-1916.
11. Rodgers GM, Conn MT. Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. Blood 1990;75:895-901.
12. The Eye Disease Case-Control Study Group: Risk factors for branch retinal vein occlusion. Am. J. Ophthalmol. 1993;116:186-196.
13. Magargal LE.: Retinal vein obstruction . In: Current Ocular therapy WB Saunders Co. Philadelphia 1995;710-714.

14. Pianka P, Almog Y, Man O, et al: Hyperhomocystinemia in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, central retinal artery occlusion, and central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2000;107:1588-1592.
15. Vine AK: Hyperhomocysteinemia: A risk factor for central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 129:640-644.
16. Weger M, Stanger O, Deutschmann H, et al: Hiperhomocysteinemia, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation, as a risk factor in branch retinal vein occlusion; *Ophthalmology* 2002;109:1105-1109.
17. Weger M, Stanger O, Deutschmann H, et al: Hiperhomocysteinemia and MTHFR C677T genotypes in patients with central retinal vein occlusion. *Grafe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:286-290.
18. Larsson J, Hultberg B, Hillarp A: Hyperhomocysteinemia and MTHFR C677t mutation in central retinal vein occlusion. *Acta ophthalmol. Scand.* 2000;78:340-343.
19. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P: Hematologic abnormalities associated with various types of retinal vein occlusion. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002;240:180-196.
20. Tekeli O, Gürsel E, Buyurgan H: Protein C, protein S and antithrombin III deficiencies in retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand.* 1999;77:628-630.