



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ
ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΤΙΣ ΑΠΟΦΡΑΞΕΙΣ
ΦΛΕΒΑΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ**

**ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΥ
ΟΦΘΑΛΜΙΑΤΡΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2021



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ
ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΤΙΣ ΑΠΟΦΡΑΞΕΙΣ
ΦΛΕΒΑΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ**

**ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΥ
ΟΦΘΑΛΜΙΑΤΡΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2021

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

Ημερομηνία αίτησης της κ. Χριστοδούλου Αικατερίνης: 20-11-2015

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 783α/15-12-2015

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Κίτσος Γεώργιος, Καθηγητής Οφθαλμολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη:

Μόσχου Μαρία-Ευαγγελία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας ΕΚΠΑ

Γαζούλη Μαρία, Επίκουρη Καθηγήτρια Βιολογίας ΕΚΠΑ

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 9-3-2016

«Γενετική μελέτη στις αποφράξεις φλέβας αμφιβληστροειδούς»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 982^α/28-9-2021

1. Κίτσος Γεώργιος, Καθηγητής Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Μόσχου Μαρία-Ευαγγελία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του ΕΚΠΑ
3. Γαζούλη Μαρία, Καθηγήτρια Βιολογίας-Νανοϊατρικής του Τμήματος Ιατρικής του ΕΚΠΑ
4. Καλογερόπουλος Χρήστος, Καθηγητής Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Ασπρούδης Ιωάννης, Καθηγητής Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Κατσάνος Ανδρέας, Αναπληρωτής Καθηγητής Οφθαλμολογίας-Γλαυκώματος του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Κρούπης Χρήστος, Αναπληρωτής Καθηγητής Κλινικής Βιοχημείας-Ιατρικής Χημείας του Τμήματος Ιατρικής του ΕΚΠΑ

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στη 01-11-2021

Ιωάννινα 24-11-2021

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Άννα Μπατιστάτου

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

Περιεχόμενα

| | |
|--|-------------|
| ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ | xi |
| ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ | xiii |
| ΠΡΟΛΟΓΟΣ..... | 1 |
| ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ..... | 5 |
| ΕΙΣΑΓΩΓΗ | 7 |
| ΑΠΟΦΡΑΞΗ ΦΛΕΒΑΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ (ΑΦΑ) | 7 |
| ΟΡΟΛΟΓΙΑ | 7 |
| ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ | 8 |
| ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΦΛΕΒΙΚΩΝ ΑΠΟΦΡΑΞΕΩΝ | 10 |
| ΑΠΟΦΡΑΞΗ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΦΛΕΒΑΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ | 10 |
| ΑΠΟΦΡΑΞΗ ΚΛΑΔΟΥ ΦΛΕΒΑΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ..... | 11 |
| ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ | 14 |
| ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ ΦΛΕΒΑΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ | 15 |
| ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ | 17 |
| Μη ισχαιμική απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς | 17 |
| Ισχαιμική απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς..... | 17 |
| Απόφραξη κλάδου φλέβας αμφιβληστροειδούς..... | 17 |
| ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΜΗ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗΣ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΦΛΕΒΑΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ..... | 18 |
| ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗΣ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΦΛΕΒΑΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ..... | 20 |
| ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ ΚΛΑΔΟΥ ΦΛΕΒΑΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ..... | 23 |
| Φλουοροαγγειογραφία σε απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς | 27 |
| Φλουοροαγγειογραφία σε απόφραξη κλάδου φλέβας αμφιβληστροειδούς..... | 29 |
| Σημείο Marcus Gunn της κόρης (σχετικό έλλειμμα φωτοκινητικού κορικού αντανακλαστικού) | 31 |
| Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος | 31 |
| Οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) | 32 |
| ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΦΛΕΒΑΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ | 34 |
| ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ ΚΛΑΔΟΥ ΦΛΕΒΑΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ | 39 |
| ΑΙΤΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΦΛΕΒΑΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ..... | 41 |

| | |
|--|------------|
| ΑΙΤΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ ΚΛΑΔΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΦΛΕΒΑΣ | |
| ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ..... | 44 |
| ΠΗΞΗ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ – ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ | 45 |
| Πρωτογενής αιμόσταση..... | 46 |
| Τα αιμοπετάλια - Η λειτουργία των αιμοπεταλίων..... | 46 |
| Δευτερογενής αιμόσταση | 49 |
| Έλεγχος του μηχανισμού πήξης – Μηχανισμός ινωδόλυσης..... | 54 |
| ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ..... | 57 |
| Κληρονομικές θρομβοφιλικές διαταραχές..... | 57 |
| Επίκτητες θρομβοφιλικές διαταραχές..... | 58 |
| Παθογενετική συσχέτιση θρομβοφιλίας και απόφραξης φλέβας αμφιβληστροειδούς... | 58 |
| Πρωτεΐνη C..... | 59 |
| Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (σύνδρομο καρδιολιπίνης)..... | 60 |
| Υπερομοκυστεΐναιμία | 61 |
| ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ | 62 |
| 1. Πολυμορφισμός του συμπλέγματος της αναγωγάσης του υποξειδίου της βιταμίνης K subunit I G-1639A..... | 64 |
| 2. Πολυμορφισμός του τύπου 1 υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II (AGT1R) A1166C ... | 64 |
| 3. Πολυμορφισμός της αδιπονεκτίνης +276G/T | 65 |
| 4. Πολυμορφισμός της γλυκοπρωτεΐνης των αιμοπεταλίων Ia/IIa C807T/G873A | 65 |
| 5. Πολυμορφισμός της μεταλλοπρωτεΐνάσης της μεσοκυττάριας ουσίας 2 (MMP2) 1306C/T | 67 |
| ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ | 69 |
| ΣΚΟΠΟΣ | 71 |
| ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΣ | 72 |
| Γονοτύπηση..... | 74 |
| Στατιστική ανάλυση | 76 |
| ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ..... | 77 |
| ΣΥΖΗΤΗΣΗ | 97 |
| Συμπέρασμα: | 104 |
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ | 105 |
| SUMMARY | 107 |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ | 109 |

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

| | |
|---------------|--|
| AΦΑ | Απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδούς |
| ΑΚΦΑ | Απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς |
| ΑΚΚΦΑ | Απόφραξη κλάδου κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς |
| CRVO | CENTRAL RETINAL VEIN OCCLUSION |
| BRVO | BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION |
| iRVO | ischemic retinal vein occlusion |
| GP | GLYCOPROTEIN (γλυκοπρωτεΐνη) |
| MMP2 | Μεταλλοπρωτεΐνάση της μεσοκυττάριας ουσίας |
| AGTR1 | Υποδοχέας τύπου 1 της αγγειοτενσίνης |
| VKORCI | Πολυμορφισμός του συμπλέγματος της αναγωγής του υποξειδίου της βιταμίνης K (υπομονάδα I) |
| HAΓ | Ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα |
| OCT | Οπτική τομογραφία συνοχής |
| VEGF | VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας) |
| APL | Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα |
| ACT | Αντισώματα έναντι της καρδιολιπίνης |
| AL | Αντιπηκτικό λύκου |
| SNPs | Σημειακοί νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί |
| IRMA | INTRARETINAL MICROVASCULAR ABNORMALITIES |
| FA | Φλουороαγγειογραφία |
| RCNP | Αγγειακό έλλειμμα του τριχοειδικού δικτύου (retinal capillary nonperfusion) |

| | |
|------------|---|
| PC | Πρωτεΐνη C |
| PS | Πρωτεΐνη S |
| AT | Αντιθρομβίνη |
| TF | Ιστικός παράγοντας |
| tPA | Ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου |
| uPA | Ενεργοποιητής πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης |
| ESS | Epworth Sleepiness Scale |
| PCR | Polymerase Chain Reaction (Αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης) |

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για την συμβολή τους στην εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής, θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς και θερμές μου ευχαριστίες:

Στον κύριο Γεώργιο Κίτσο, Καθηγητή Οφθαλμολογίας, ο οποίος μου εμπιστεύθηκε το συγκεκριμένο πρωτοποριακό θέμα για την εκπόνηση της διδακτορικής μου διατριβής. Παράλληλα, θα ήθελα να τον ευχαριστήσω για την ουσιαστική καθοδήγηση, συνεχή στήριξη, και τη διαρκή προσφορά επιστημονικών γνώσεων και της πολύτιμης εμπειρίας του σε όλη τη διάρκεια της μελέτης, η οποία ήταν καθοριστική για την επιτυχή περάτωση της διδακτορικής μου διατριβής.

Στην κυρία Μαρία - Ευαγγελία Μόσχου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας, για την πολύτιμη βοήθειά της στη διαμόρφωση του τελικού ερευνητικού ερωτήματος και στην εκτέλεση της έρευνας. Επίσης, θα ήθελα να την ευχαριστήσω για την συμμετοχή της στην Τριμελή Συμβουλευτική Επιτροπή και την παρακολούθηση της προόδου της παρούσας διδακτορικής διατριβής, καθώς και για τις χρήσιμες συμβουλές και οδηγίες της σε όλες τις φάσεις επεξεργασίας της μελέτης.

Στην κυρία Μαρία Γαζούλη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Βιολογίας, για την ουσιαστική επιστημονική υποστήριξη και συμμετοχή της στην εργαστηριακή ανάλυση του υλικού της παρούσας μελέτης. Θα ήθελα, επίσης, να την ευχαριστήσω για τις υποδείξεις και τις συμβουλές της, οι οποίες συνέβαλαν στην τελική διαμόρφωση της διδακτορικής μου διατριβής, καθώς και για την συμμετοχή της στην Τριμελή Συμβουλευτική Επιτροπή και την παρακολούθηση της προόδου της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Στον κύριο Χρήστο Καλογερόπουλο, Καθηγητή Οφθαλμολογίας, Διευθυντή της Οφθαλμολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, για την διαρκή στήριξη και καθοδήγηση, που ήταν σημαντική για την επιτυχή περάτωση της διδακτορικής μου διατριβής, καθώς και για την συμμετοχή του στην Επταμελή Εξεταστική Επιτροπή.

Στον κύριο Χρήστο Κρούπη, Αναπληρωτή Καθηγητή Κλινικής Βιοχημείας-Ιατρικής Χημείας, για την πολύτιμη στήριξη και για την συμμετοχή του στην Επταμελή Εξεταστική Επιτροπή.

Στον κύριο Ιωάννη Ασπρούδη, Καθηγητή Οφθαλμολογίας και τον κύριο Ανδρέα Κατσάνο, Αναπληρωτή Καθηγητή Οφθαλμολογίας, για την σημαντική τους συμπαράσταση στην εκπόνηση της διατριβής και την συμμετοχή τους στην Επταμελή Εξεταστική Επιτροπή.

Στην κυρία Ελένη Μπαγκλή, Οφθαλμίατρο, Επιμελήτρια Ε.Σ.Υ, για την καθοριστική συμμετοχή και πολύτιμη βοήθεια της, τόσο στην εκτέλεση και στην στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων της παρούσας έρευνας, όσο και στη συγγραφή των δημοσιευμένων εργασιών.

Στον σύζυγο μου Γιώργο Τσακίρη και τα παιδιά μου Χρήστο και Κωνσταντίνο, που αποτέλεσαν πηγή έμπνευσης, διαρκούς προσπάθειας και δημιουργίας και παρείχαν συνεχή στήριξη, αγάπη και κατανόηση σε όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διατριβής.

Στον αδελφό μου Δημήτρη Χριστοδούλου, Καθηγητή Γαστρεντερολογίας, για την συνεχή υποστήριξη, αγάπη και την αμέριστη συμπαράστασή του σε όλες τις προσπάθειές μου.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδούς (ΑΦΑ) είναι ο δεύτερος πιο συχνός τύπος αγγειακής διαταραχής του αμφιβληστροειδούς μετά την διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και μια από τις πιο συχνές αιτίες αιφνίδιας ετερόπλευρης απώλειας της όρασης, λόγω ισχαιμίας του αμφιβληστροειδούς και οιδήματος της ωχράς.

Η επίπτωσή της κυμαίνεται μεταξύ 0,7% και 1,6%. Στην μεγάλη πλειονότητα των περιπτώσεων είναι ετερόπλευρη και προσβάλλει άτομα άνω των 50 ετών.

Ανάλογα με την εντόπιση της απόφραξης, διακρίνεται σε απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς ή απόφραξη κλάδου φλέβας αμφιβληστροειδούς. Η απόφραξη κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς οφείλεται στην ανάπτυξη θρόμβου στην περιοχή του ηθμοειδούς πετάλου κοντά στην κεφαλή του οπτικού νεύρου, ενώ η κλαδική απόφραξη στην ανάπτυξη θρόμβου σε έναν από τους κλάδους της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς.

Η κλαδική απόφραξη είναι 3-4 φορές πιο συχνή από την απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς.

Πολλοί συστηματικές και οφθαλμικές διαταραχές, που συμβάλλουν στη δημιουργία θρόμβου, μπορεί να προδιαθέτουν στην εμφάνιση της απόφραξης φλέβας του αμφιβληστροειδούς.

Στους παράγοντες κινδύνου της νόσου περιλαμβάνονται ο διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, η ηλικία, οι διαταραχές της πήξης και της γλοιότητας του αίματος (πολυερυθραιμία, δυσπρωτεϊναιμίες, δρεπανοκυτταρική αναιμία κά), η καρδιοαγγειακή νόσος, τα θρομβοεμβολικά επεισόδια, η χρόνια χρήση διουρητικών λόγω της προκαλούμενης αιμοσυμπύκνωσης, η μακροχρόνια λήψη αντισυλληπτικών, το γλαύκωμα ανοικτής γωνίας και το τραύμα.

Η αιτία της θρόμβωσης είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει τη θρομβοφιλία, τις διαταραχές του αγγειακού τοιχώματος και τις διαταραχές της ροής του αίματος.

Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός της απόφραξης φλέβας αμφιβληστροειδούς δεν είναι απολύτως γνωστός. Είναι δυνατόν να οφείλεται σε συμπίεση της φλέβας από την αρτηρία στις αρτηριοφλεβικές διασταυρώσεις, σε εκφυλιστικές μεταβολές του

αγγειακού τοιχώματος, σε παθολογικούς αιματολογικούς παράγοντες καθώς και σε γενετικά αίτια (πολυγονιδιακές διαταραχές, γονιδιακοί πολυμορφισμοί, αλληλεπίδραση μεταξύ διαφορετικών γονιδιακών μεταλλάξεων).

Η παθογενετική συσχέτιση της θρομβοφιλίας με τις φλεβικές αμφιβληστροειδικές αποφράξεις αποτελεί σημείο διχογνωμίας και έρευνας την τελευταία δεκαετία.

Οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί, που αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβωτικού επεισοδίου (επηρεάζοντας τις πρωτεΐνες που εμπλέκονται στη διαδικασία της πήξης), έχουν μελετηθεί εκτενώς ως πιθανοί παράγοντες κινδύνου για την απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδούς.

Δεδομένου ότι η αθηροσκλήρωση φαίνεται ότι αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην εμφάνιση της ΑΦΑ, οι πολυμορφισμοί των γονιδίων που σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση, την αρτηριακή υπέρταση και την αρτηριακή δυσκαμψία, όπως ο πολυμορφισμός του τύπου 1 υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II (AGTR1) A1166C και της αδιπονεκτίνης +276G/T, μπορεί να είναι προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση της.

Οι προηγούμενες μελέτες, όμως, έχουν αντιφατικά αποτελέσματα ή είναι περιορισμένες όσον αφορά τον ρόλο των πολυμορφισμών των γονιδίων που σχετίζονται με την πήξη και την αρτηριοσκλήρυνση (της γλυκοπρωτεΐνης των αιμοπεταλίων Ia/IIa C807T/G873A, της μεταλλοπρωτεϊνάσης της μεσοκυττάριας ουσίας 2 (MMP2) 1306C/T, του συμπλέγματος της αναγωγάσης του υποξειδίου της βιταμίνης K subunit I G-1639A, του τύπου 1 υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II (AGTR1) A1166C, της αδιπονεκτίνης +276G/T) στην εμφάνιση της ΑΦΑ.

Επιπλέον, κανένας από τους πολυμορφισμούς των γονιδίων αυτών δεν έχει μελετηθεί στον ελληνικό πληθυσμό όσον αφορά την πιθανή συσχέτιση με την ΑΦΑ.

Ενώ η συσχέτιση μεταξύ ισχαιμίας αμφιβληστροειδούς και νεοαγγείωσης έχει μελετηθεί εκτενώς, ακόμα παραμένει άγνωστο ποιοι μοριακοί ή γενετικοί παράγοντες καθορίζουν την ανάπτυξη της μετά από ΑΦΑ και κανένας γονιδιακός πολυμορφισμός δεν έχει συσχετιστεί με την ισχαιμική ΑΦΑ.

Η μεταλλοπρωτεϊνάση της εξωκυττάριας ουσίας 2 (MMP2), μια μεταλλοπρωτεϊνάση που έχει περισσότερο μελετηθεί από άλλες, έχει εμπλακεί στην αγγειακή ανάπτυξη και στην πρώιμη διάλυση των φλεβικών θρόμβων.

Δεδομένου ότι η MMP2 θεωρείται ότι αποτελεί το έναυσμα για την δυσλειτουργία των μικρών αγγείων, που προκαλείται από την ισχαιμία στα μεταβολικά απαιτητικά όργανα παραμένει να διερευνηθεί η πιθανή συσχέτιση του πολυμορφισμού MMP2-1306C/T με την ισχαιμική μορφή της ΑΦΑ.

Για τους παραπάνω λόγους, σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν:

1. Η εκτίμηση της ύπαρξης γενετικής προδιάθεσης στην ΑΦΑ και ιδιαίτερα η διερεύνηση της ύπαρξης πιθανής αιτιολογικής συσχέτισης των σημειακών νουκλεοτιδικών πολυμορφισμών 5 γονιδίων, που σχετίζονται με την πήξη και την αρτηριοσκλήρυνση συμπεριλαμβανομένων των πολυμορφισμών της γλυκοπρωτεΐνης των αιμοπεταλίων Ia/IIa C807T/G873A, της μεταλλοπρωτεΐνάσης της μεσοκυττάριας ουσίας 2 (MMP2) 1306C/T, του συμπλέγματος της αναγωγάσης του υποξειδίου της βιταμίνης K subunit I G-1639A, του τύπου 1 υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II (AGTR1) A1166C και της αδιπονεκτίνης +276G/T, με την απόφραξη κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς (ΑΚΦΑ) και την απόφραξη κλάδου κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς (ΑΚΚΦΑ) σε έναν ελληνικό πληθυσμό.
2. Η διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης του πολυμορφισμού MMP2-1306C/T με την ισχαιμική μορφή της ΑΦΑ.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΑΠΟΦΡΑΞΗ ΦΛΕΒΑΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ (ΑΦΑ)

ΟΡΟΛΟΓΙΑ

Η απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδούς (ΑΦΑ) είναι ο δεύτερος πιο συχνός τύπος αγγειακής διαταραχής του αμφιβληστροειδούς μετά την διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και μια από τις πιο συχνές αιτίες αιφνίδιας ετερόπλευρης απώλειας της όρασης, λόγω ισχαιμίας του αμφιβληστροειδούς και οιδήματος της ωχράς [1-3].

Το πιο χαρακτηριστικό οφθαλμοσκοπικό εύρημα στην πάθηση αυτή είναι οι ενδοαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες και η φλεβική συμφόρηση, αντίστοιχα προς την προσβληθείσα περιοχή.

Η πάθηση είναι ετερόπλευρη στην πλειονότητα των περιπτώσεων και προσβάλλει άτομα ηλικίας άνω των 50 ετών [4].

Οι άνδρες και οι γυναίκες προσβάλλονται εξίσου συχνά (σχέση ανδρών προς γυναίκες 1:1) [5].

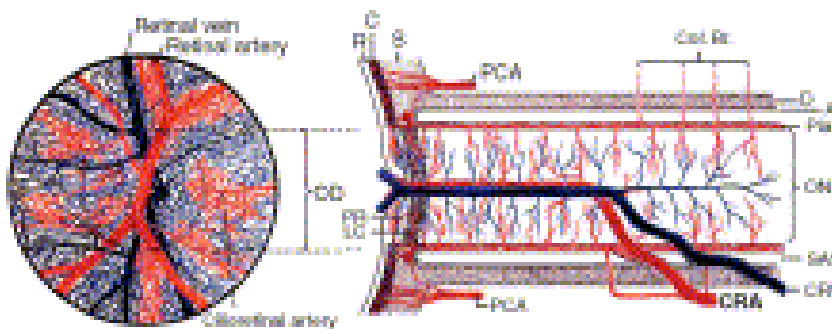
Η εμφάνιση της σε νεότερους ασθενείς είναι σπάνια και αναφέρεται ως «θηλοφλεβίτις» (papillophlebitis) ή ως αγγειίτις της οπτικής θηλής από ορισμένους συγγραφείς. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς στα νέα άτομα οφείλεται πιθανόν σε φλεγμονή του αγγείου κατά την διαδρομή του στην κεφαλή του οπτικού νεύρου. Οι απόψεις αυτές δεν είναι γενικά αποδεκτές [6].

ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Σύμφωνα με την ανατομία της φλεβικής κυκλοφορίας, η απαγωγή του αίματος από τα τέσσερα τεταρτοκύκλια του αμφιβληστροειδούς γίνεται από τους αντίστοιχους 4 μεγάλους φλεβικούς κλάδους (άνω και κάτω κροταφικό και άνω και κάτω ρινικό) και τις διακλαδώσεις τους [7].

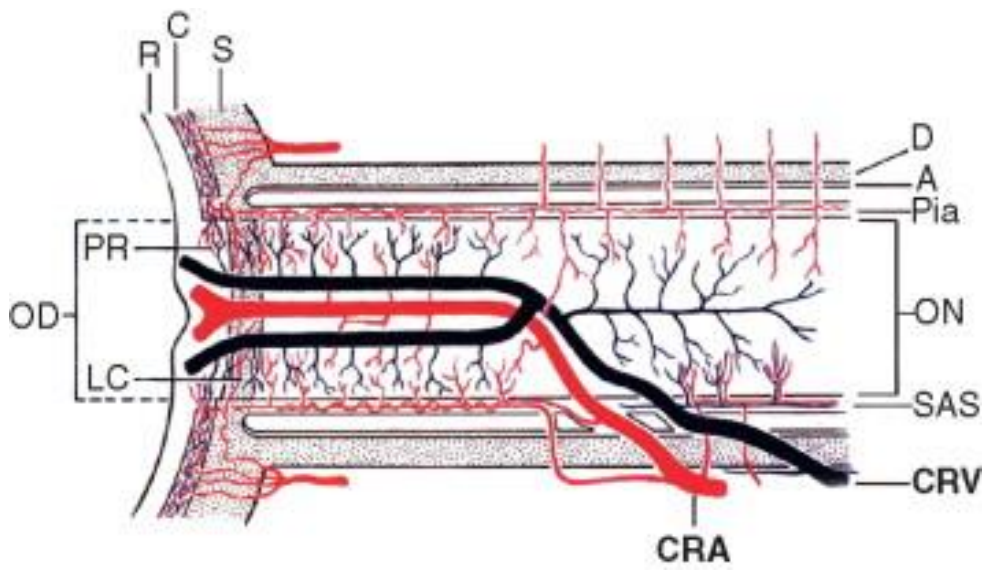
Οι δύο άνω μεγάλοι κλάδοι, καθώς και οι δύο κάτω, ενώνονται μεταξύ τους μέσα ή κοντά στον οπτικό δίσκο και σχηματίζουν τον άνω και κάτω κύριο κλάδο.

Τελικά, στο επίπεδο του ηθμοειδούς πέταλου, οι δύο κύριοι κλάδοι εκβάλλουν στην κεντρική φλέβα του αμφιβληστροειδούς (εικ. 1)



Εικόνα 1: Συνένωση των κύριων φλεβικών κλάδων στο ηθμοειδές πέταλο και εκβολή στην κεντρική φλέβα του αμφιβληστροειδούς

Στο 20% περίπου του πληθυσμού οι δύο κύριοι κλάδοι συνεχίζουν την πορεία τους μέσα στο οπτικό νεύρο ως ανεξάρτητα αγγεία, τα οποία συνενώνονται και εκβάλλουν σε κάποιο σημείο της διαδρομής τους πίσω από το ηθμοειδές πέταλο στην κεντρική φλέβα του αμφιβληστροειδούς (εικ. 2) [7].



Εικόνα 2: Ανατομική παραλλαγή της συγχώνευσης του άνω και κάτω κύριου φλεβικού κλάδου πίσω από το ηθμοειδές πέταλο

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΦΛΕΒΙΚΩΝ ΑΠΟΦΡΑΞΕΩΝ

Ανάλογα με την εντόπιση της απόφραξης, διακρίνεται σε απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς ή απόφραξη κλάδου φλέβας αμφιβληστροειδούς.

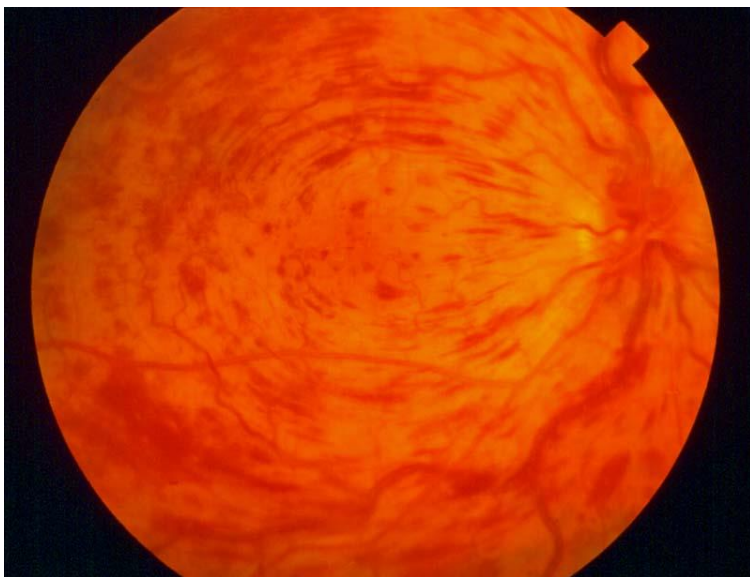
Παθολογοανατομικά, έχει διαπιστωθεί ότι η απόφραξη κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς οφείλεται στην ανάπτυξη θρόμβου στην περιοχή του ηθμοειδούς πετάλου κοντά στην κεφαλή του οπτικού νεύρου, ενώ η κλαδική απόφραξη στην ανάπτυξη θρόμβου σε έναν από τους κλάδους της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς.

ΑΠΟΦΡΑΞΗ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΦΛΕΒΑΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ

Στην απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς (εικ. 3), προσβάλλονται και τα τέσσερα τεταρτοκύκλια του. Η εντόπιση της απόφραξης μπορεί να βρίσκεται στο επίπεδο του ηθμοειδούς πετάλου ή πίσω από το ηθμοειδές πέταλο.

Η ακριβής θέση της απόφραξης μπορεί να επηρεάσει τη σοβαρότητα της κλινικής εικόνας της νόσου (οίδημα της οπτικής θηλής, έκταση αιμορραγιών).

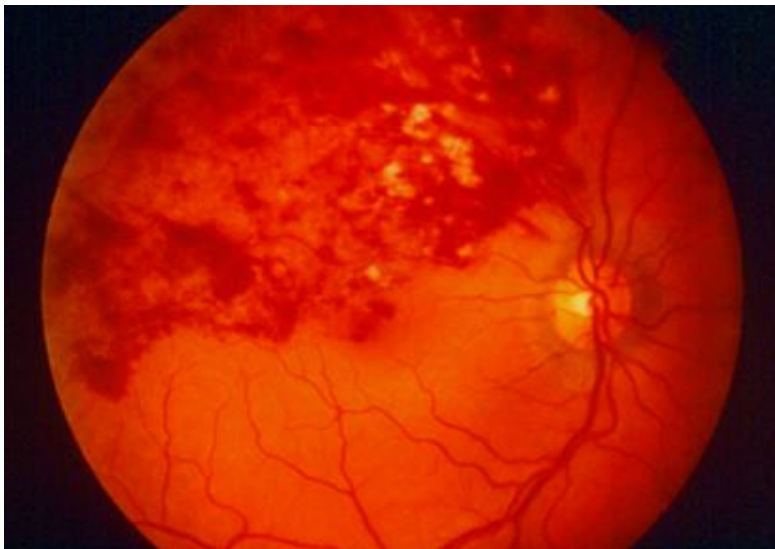
Έχει προταθεί ότι η απόφραξη χωρίς συνυπάρχον οίδημα οπτικής θηλής, μπορεί να εντοπίζεται στο ηθμοειδές πέταλο, ενώ όταν συνυπάρχει οίδημα οπτικής θηλής, η απόφραξη μπορεί να εντοπίζεται πίσω από το ηθμοειδές πέταλο [8].



Εικόνα 3: Απόφραξη κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς

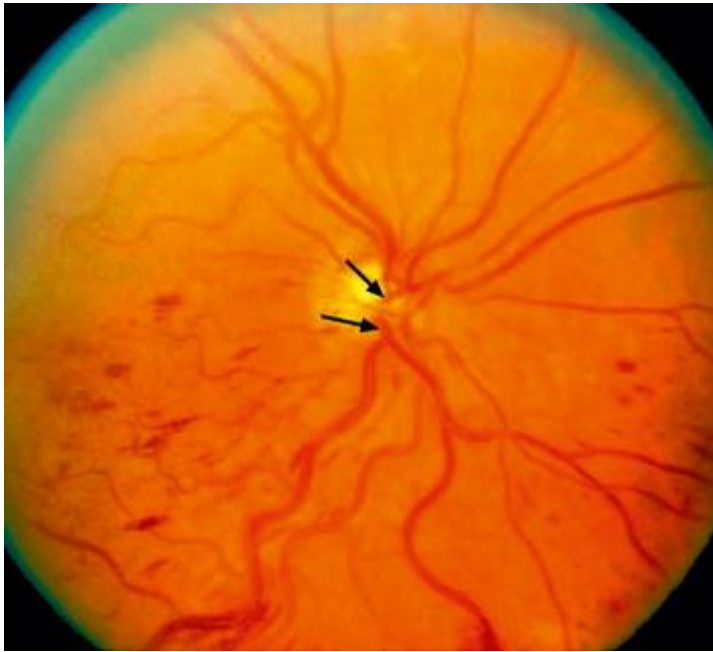
ΑΠΟΦΡΑΞΗ ΚΛΑΔΟΥ ΦΛΕΒΑΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ

Η απόφραξη κλάδου κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς (εικ. 4), ανάλογα με το μέγεθος του αποφραγμένου φλεβικού κλάδου, μπορεί να διακριθεί σε ημικεντρική ή ημισφαιρική (hemicentral - hemispheric), σε απόφραξη μεγάλου φλεβικού κλάδου (major -BRVO) και σε απόφραξη ωχρικού φλεβικού κλάδου (macular-BRVO).



Εικόνα 4: Απόφραξη άνω κροταφικού κλάδου κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς

Στην ημικεντρική απόφραξη φλέβας (εικ. 5), η φλεβική ροή από τον ανώτερο ή κατώτερο αμφιβληστροειδή ελαττώνεται, λόγω απόφραξης του άνω ή κάτω κύριου φλεβικού κλάδου του αμφιβληστροειδούς. Αυτό μπορεί να συμβεί στο 20% των οφθαλμών, οι οποίοι παρουσιάζουν ανατομική παραλλαγή της συγχώνευσης του άνω και κάτω κύριου φλεβικού κλάδου πίσω από το ηθμοειδές πέταλο [9, 10].



Εικόνα 5: Ημικεντρική απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδούς

Ως εκ τούτου, οι ερευνητές του National Eye Institute ταξινομούν την ημικεντρική απόφραξη ως παραλλαγή της απόφραξης κλάδου φλέβας [11].

Στην ημισφαιρική απόφραξη, επίσης, η θρόμβωση συμβαίνει σε έναν από τους δύο κύριους φλεβικούς κλάδους (άνω ή κάτω) και προσβάλλεται το άνω ή κάτω ήμισυ του αμφιβληστροειδούς με εμφάνιση αιμορραγιών σύστοιχα με την προσβεβλημένη περιοχή.



Εικόνα 6: Απόφραξη άνω κροταφικού κλάδου κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς

Σε απόφραξη μεγάλου φλεβικού κλάδου (κροταφικού ή ρινικού), οι αιμορραγίες εκδηλώνονται στην περιοχή κατανομής του στον αμφιβληστροειδή (εικ. 6).

Τέλος, **σε απόφραξη ωχρικού φλεβικού κλάδου,** προσβάλλεται μόνο ένα τμήμα της ωχράς, ενώ **σε απόφραξη ρινικού ή δευτερεύοντος κροταφικού κλάδου,** ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός [7].

Σε όλες τις αποφράξεις φλέβας αμφιβληστροειδούς, η σοβαρότητα της μείωσης της όρασης σχετίζεται με τον βαθμό της συμμετοχής της ωχράς με αιμορραγίες, οίδημα και ισχαιμία.

Άλλες αιτίες μείωσης της όρασης σε οφθαλμούς με απόφραξη φλέβας περιλαμβάνουν την αιμορραγία υαλοειδούς, την ελκτική αποκόλληση αμφιβληστροειδούς και το νεοαγγειακό γλαύκωμα [12].

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Σύμφωνα με μελέτες, η συχνότητα της απόφραξης φλέβας κυμαίνεται μεταξύ 0,7% και 1,6%, αποτελώντας τη δεύτερη πιο συχνή αγγειακή διαταραχή του αμφιβληστροειδούς μετά την διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια [1,13].

Στην μεγάλη πλειονότητα των περιπτώσεων είναι ετερόπλευρη και προσβάλλει άτομα άνω των 50 ετών.

Η επίπτωση και συχνότητα της απόφραξης φλέβας αμφιβληστροειδούς αυξάνει με την ηλικία και δεν έχει προτίμηση ως προς το φύλο. Επίσης σε τέσσερεις διαφορετικές φυλετικές/ εθνικές ομάδες στις ΗΠΑ (λευκοί, Αφρικανοί- Αμερικανοί, Ισπανοί, Κινέζοι), η συχνότητα είναι παρόμοια [14].

Σύμφωνα με την Beaver Dam Eye Study η δεκαπενταετής επίπτωση της κλαδικής απόφραξης και της απόφραξης κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς αναφέρεται ότι είναι 1,8% και 0,5% αντίστοιχα. Παρομοίως η Blue Mountain Eye Study αναφέρει επίπτωση 1,6% της απόφραξης φλέβας αμφιβληστροειδούς σε δέκα έτη [1,15].

Η συχνότητα της κλαδικής απόφραξης κυμαίνεται από 0,6%-1,1%, ενώ της απόφραξης κεντρικής φλέβας από 0,1%-0,4% σύμφωνα με τρεις επιδημιολογικές μελέτες [14-16].

Συνεπώς η κλαδική απόφραξη είναι 3-4 φορές πιο συχνή από την απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ ΦΛΕΒΑΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ

Η απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς εμφανίζεται με δύο μορφές, οι οποίες παρουσιάζουν μεταξύ τους σοβαρές διαφορές ως προς την κλινική εικόνα, τη φυσική πορεία, την πρόγνωση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση [17, 18].

Η ελαφρότερη μορφή είναι η μη ισχαιμική (ατελής, μερική, επαπειλούμενη), ενώ η βαρύτερη η ισχαιμική μορφή (τελεία, πλήρης, αιμορραγική αμφιβληστροειδοπάθεια).

Η βασική διαφορά ανάμεσα στις δύο μορφές, που καθορίζει τη φυσική της πορεία, είναι η παρουσία ή μη αμφιβληστροειδικής ισχαιμίας. Για το λόγο αυτό οι όροι «μη ισχαιμική» και «ισχαιμική» απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδούς, που χρησιμοποιούνται, περιγράφουν καλύτερα τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό ανάπτυξης των αλλοιώσεων και των επιπλοκών των δύο μορφών [4].

Η μη ισχαιμική μορφή παρατηρείται στο 80% περίπου των περιπτώσεων και είναι σχετικά καλοήθης, αυτοπεριοριζόμενη και με καλύτερη πρόγνωση (εικ. 7).

Αντίθετα, η ισχαιμική μορφή απόφραξης μπορεί να αποβεί καταστρεπτική για την όραση και να έχει σοβαρές επιπλοκές (εικ. 8).

Η διαφορική διάγνωση μεταξύ των δύο μορφών γίνεται από την κλινική εικόνα και κυρίως από τη φλουοροαγγειογραφία.

Σε ορισμένους ασθενείς, η μη ισχαιμική απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς μπορεί, αιφνίδια ή και βαθμιαία, να εξελιχθεί σε ισχαιμική. Αυτό παρατηρείται πιο συχνά σε άτομα μεγάλης ηλικίας που υπόκεινται σε παράγοντες κινδύνου.

Ο Hayreh αποδίδει τη μετάπτωση σε δύο πιθανά αίτια:

- 1) Στην ισχαιμία του αμφιβληστροειδούς, μετά από μεγάλη πτώση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του ύπνου.
- 2) Στην προς τα πρόσω επέκταση του θρόμβου στην περιοχή του ηθμοειδούς πετάλου [19].

Η μετάπτωση της μη ισχαιμικής απόφραξης σε ισχαιμική παρατηρείται σε ποσοστό 9,5% μέσα στο πρώτο εξάμηνο από την έναρξη των συμπτωμάτων και 12,5% στους πρώτους 18 μήνες.

Επίσης, η μη ισχαιμική μορφή μπορεί να υποτροπιάσει ομόπλευρα ή ετερόπλευρα, ενώ η ισχαιμική ετερόπλευρα [18].

Σύμφωνα με μελέτη του Central Vein Occlusion Study Group, το ένα τρίτο περίπου των μη ισχαιμικών μορφών μετατρέπονται σε ισχαιμικές στη διάρκεια της παρακολούθησης [19].

Η κλινική εικόνα ποικίλει ανάλογα με τη μορφή, τη βαρύτητα και το χρονικό διάστημα από την εμφάνιση της πάθησης.



Εικόνα 7: Μη ισχαιμική απόφραξη κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς



Εικόνα 8: Ισχαιμική μορφή απόφραξης κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Μη ισχαιμική απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς

Ο ασθενής παρουσιάζεται με ετερόπλευρη βαθμιαία ή αιφνίδια απώλεια όρασης χωρίς πόνο και η οπτική οξύτητα είναι συνήθως καλύτερη του 1/20-1/10.

Μπορεί να είναι ασυμπτωματικός και η πάθηση να αποκαλυφθεί σε τυχαία οφθαλμολογική εξέταση, όταν οι αλλοιώσεις από το βυθό είναι ασήμαντες και δεν εμπλέκεται το κεντρικό βοθρίο.

Ισχαιμική απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς

Εμφανίζεται με ετερόπλευρη αιφνίδια, ανώδυνη, εκσεσημασμένη απώλεια της όρασης.

Ως επί το πλείστον, η οπτική οξύτητα είναι κάτω του 1/10 μέχρι αντίληψη κινουμένης χειρός ή αντίληψη φωτός [20].

Και στις δύο μορφές, ορισμένοι ασθενείς, πριν την εμφάνιση των μόνιμων συμπτωμάτων, μπορεί να παρουσιάσουν ένα ή περισσότερα επεισόδια παροδικής αμαύρωσης.

Απόφραξη κλάδου φλέβας αμφιβληστροειδούς

Η συμπτωματολογία των ασθενών με κλαδική απόφραξη ποικίλλει ανάλογα με το φλεβικό κλάδο που έχει αποφραχθεί, αλλά και με την προσβολή ή όχι της περιοχής της ωχράς. Ο ασθενής παρουσιάζεται με μείωση της οπτικής οξύτητας μόνο όταν προσβάλλεται η περιοχή της ωχράς και του κεντρικού βοθρίου.

Οι περισσότεροι ασθενείς με απόφραξη ρινικού φλεβικού κλάδου είναι ασυμπτωματικοί ή παρουσιάζουν ασαφή συμπτώματα σκοτώματος στο κροταφικό τμήμα του οπτικού τους πεδίου.

Αντίθετα, στις αποφράξεις κροταφικών φλεβικών κλάδων, τα συμπτώματα είναι πιο θορυβώδη, λόγω διαταραχών στην περιοχή της ωχράς και οι ασθενείς παρουσιάζουν μείωση της οπτικής οξύτητας στον προσβεβλημένο οφθαλμό.

Στο 40% των περιπτώσεων, η οπτική οξύτητα κυμαίνεται μεταξύ 4/10 και 10/10 και αυτό δείχνει το βαθμό καλοήθειας της νόσου [21]. Το κυρίαρχο σύμπτωμα είναι η ετερόπλευρη απώλεια του οπτικού πεδίου, που αντιστοιχεί στην περιοχή κατανομής του αποφραγμένου φλεβικού κλάδου.

Η νόσος μπορεί να είναι ασυμπτωματική, αν ο αποφραγμένος κλάδος είναι μικρός ή περιφερικός. Στο 9% των ασθενών υπάρχει αμφοτερόπλευρη συμμετοχή.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΜΗ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗΣ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΦΛΕΒΑΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ

Στην οξεία φάση της νόσου (πρώτοι 6 μήνες) (εικ. 9), τα οφθαλμοσκοπικά ευρήματα κυμαίνονται από ήπια έως μέτρια και εμφανίζουν σταδιακή επιδείνωση με την πάροδο του χρόνου.

- 1) Υπάρχει διάταση και ελίκωση των φλεβών, ενώ τα αρτηριόλια είναι φυσιολογικά ή παρουσιάζουν σημεία αρτηριοσκλήρωσης.
- 2) Παρατηρούνται ενδοαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες κηλιδώδεις και φλογοειδείς (επιπολής και εν τω βάθει) στα 4 τεταρτοκύκλια του αμφιβληστροειδούς, που ποικίλλουν σε αριθμό. Συνήθως είναι λίγες στον οπίσθιο πόλο και άφθονες κατά μήκος των μεγάλων αγγειακών τόξων ή περιφερικότερα. Το αντίθετο συμβαίνει στην ισχαιμική απόφραξη.
- 3) Συνυπάρχει οίδημα της ωχράς, το οποίο συχνά καθίσταται κυστεοειδές.
- 4) Η παρουσία των βαμβακόμορφων κηλίδων στον οπίσθιο πόλο είναι πιθανή.
- 5) Ο οπτικός δίσκος είναι υπεραίμικος και οίδηματώδης.
- 6) Μπορεί να συνυπάρχει απόφραξη της κυκλο-αμφιβληστροειδικής αρτηρίας με διάσπαρτες αιμορραγίες σε όλον τον αμφιβληστροειδή και στην περιοχή αγγείωσης της ή λεύκανση του αμφιβληστροειδούς (οίδημα οπτικών ινών) κατά μήκος της αποφραγμένης αρτηρίας.



Εικόνα 9: Οξεία φάση μη ισχαιμικής απόφραξης κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς-

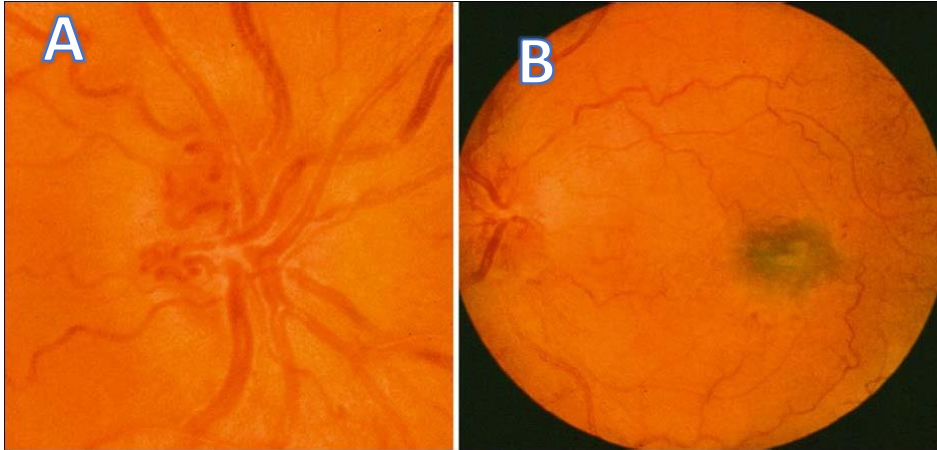
Στην **χρόνια φάση της νόσου** (6-12 μήνες από την έναρξη των συμπτωμάτων) (εικ. 10), η αμφιβληστροειδοπάθεια παρουσιάζει βαθμιαία βελτίωση ή πλήρη υποχώρηση.

Μπορεί να παρατηρηθεί υποχώρηση της φλεβικής συμφόρησης, παρουσία περιχειρίδων των φλεβικών κλάδων, εξαφάνιση των βαμβακόμορφων αλλοιώσεων και μείωση ή βαθμιαία απορρόφηση των αιμορραγιών. Τελευταίες απορροφούνται οι αιμορραγίες της περιφέρειας του αμφιβληστροειδούς.

Στην κεφαλή του οπτικού νεύρου παρατηρείται ωχρότητα και μπορεί να αναπτυχθούν παράπλευρα φλεβο-φλεβικά αγγεία (collaterals), τα οποία παρακάμπτουν το σημείο της απόφραξης και διοχετεύουν το αίμα από το μπλοκαρισμένο φλεβικό σκέλος της αμφιβληστροειδικής κυκλοφορίας στο αγγειακό σύστημα φλεβικής αποχέτευσης του χοριοειδούς (retinociliary collaterals) [22].

Η τελική όραση των ασθενών εξαρτάται από την παρουσία οιδήματος της ωχράς, το οποίο άλλοτε αποκαθίσταται και άλλοτε παραμένει ως χρόνια κυστοειδές οίδημα. Μερικές φορές προκαλεί σοβαρές επιπλοκές: κυστική εκφύλιση ωχράς, ατροφία μελαγχρόου επιθηλίου με τοπική συσσώρευση χρωστικής, σπή ωχράς και ανάπτυξη επαμφιβληστροειδικών μεμβρανών στην ωχρά.

Τέλος στην μη ισχαιμική μορφή της νόσου, σπάνια παρατηρείται ανάπτυξη οφθαλμικής νεοαγγείωσης και αυτό συμβαίνει μόνο σε περίπτωση συνύπαρξης σοβαρής πάθησης των καρωτίδων.



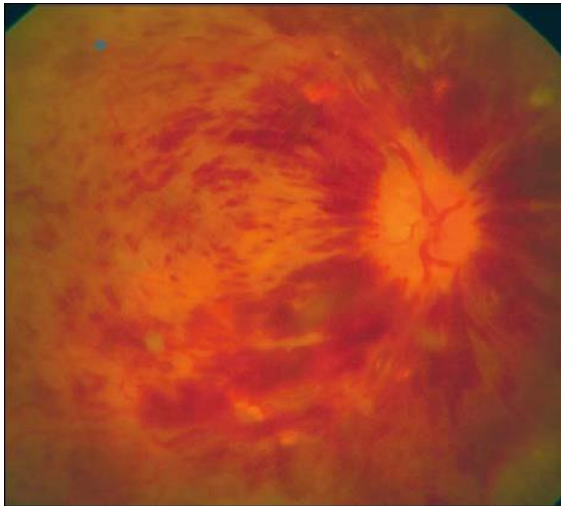
Εικόνα 10: Μη ισχαιμική απόφραξη κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς - χρόνια φάση. A: collaterals – B: κυστική εκφύλιση ωχράς.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗΣ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΦΛΕΒΑΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ

Στην οξεία φάση της νόσου (εικ. 11,12), η οφθαλμοσκοπική εικόνα μπορεί να είναι παρόμοια με εκείνη της οξείας μη ισχαιμικής μορφής, αλλά η απώλεια της όρασης είναι πολύ μεγάλη.

Η τυπική εικόνα, συνήθως, εκδηλώνεται μετά από μερικές μέρες και χαρακτηρίζεται από:

- 1) μεγάλη διάταση και ελίκωση των αμφιβληστροειδικών φλεβιδίων
- 2) διαφόρου βαθμού σκλήρυνση των αρτηριολίων
- 3) αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες, που καταλαμβάνουν σχεδόν ολόκληρο τον οπίσθιο πόλο
- 4) αρκετές βαμβακόμορφες αλλοιώσεις, που υποχωρούν σε 2-3 μήνες
- 5) οίδημα οπτικής θηλής, που συνήθως καλύπτεται από αιμορραγίες
- 6) έντονο οίδημα του αμφιβληστροειδούς στην περιοχή του οπισθίου πόλου και στην περιοχή της ωχράς



Εικόνα 11: Ισχαιμική απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς – οξεία φάση



Εικόνα 12: Ισχαιμική απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς – οξεία φάση

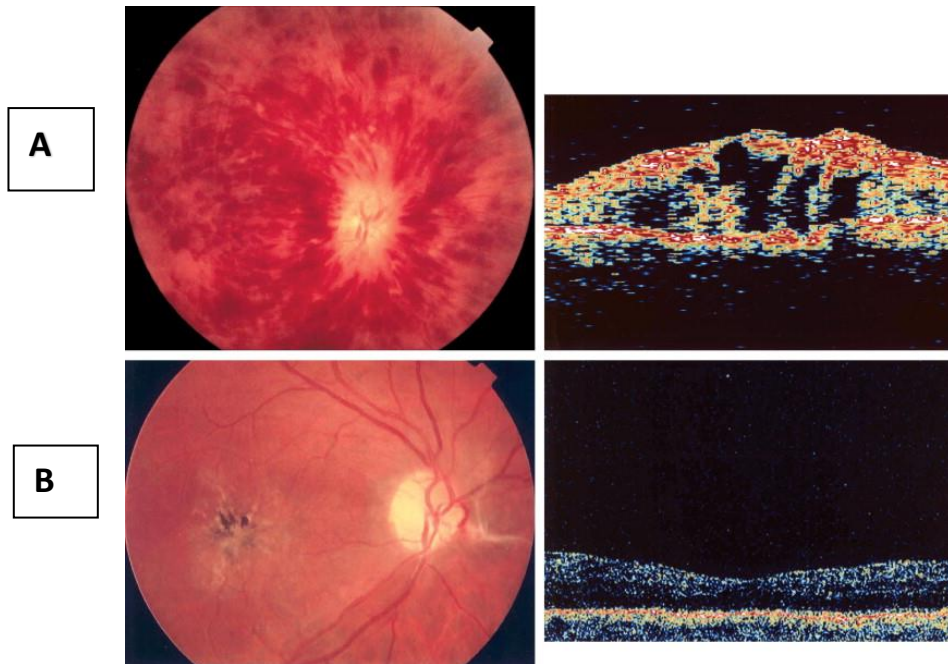
Στην χρόνια φάση της νόσου (6-12 μήνες από την έναρξη των συμπτωμάτων) (εικ. 13), η οφθαλμοσκοπική εικόνα του αμφιβληστροειδούς δεν διαφέρει συνήθως από εκείνη της μη ισχαιμικής απόφραξης.

Μπορεί να παραμένει μετρίου βαθμού διάταση των κύριων φλεβικών κλάδων και των φλεβιδίων και συχνά παρατηρούνται μικροανευρύσματα.

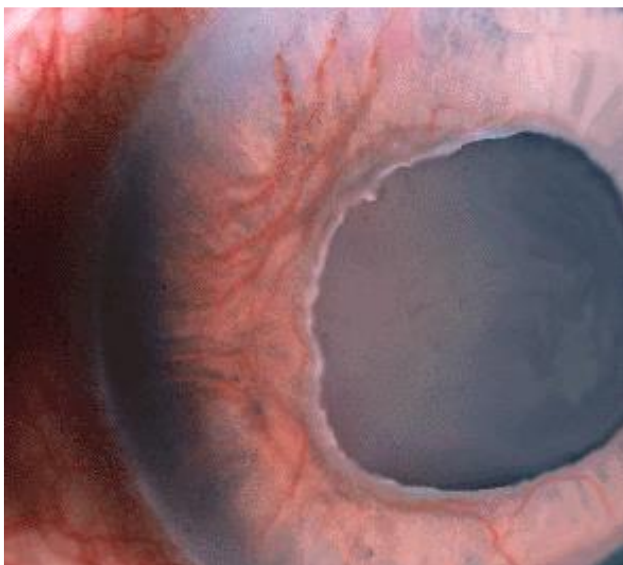
Στην ωχρά υπάρχει διαταραχή της χρωστικής του μελαγχρόου επιθηλίου, κυστική εκφύλιση και πιο σπάνια επαμφιβληστροειδική μεμβράνη. Υπάρχει ωχρότητα του οπτικού δίσκου και παρουσία παράπλευρων φλεβο-φλεβικών αγγείων που αναπτύσσονται αντιροποιστικά στην επιφάνειά του.

Στην ισχαιμική μορφή της νόσου, μπορεί να εμφανιστεί νεοαγγείωση στην κεφαλή του οπτικού νεύρου και στον αμφιβληστροειδή, ενώ πιο συχνή είναι η νεοαγγείωση της ίριδας και της γωνίας του προσθίου θαλάμου (εικ. 14).

Άλλες επιπλοκές της ισχαιμικής μορφής είναι η αιμορραγία υαλοειδούς και το νεοαγγειακό γλαύκωμα.



Εικόνα 13: Ισχαιμική απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς - Οξεία (A) και χρόνια φάση (B).



Εικόνα 14: Ισχαιμική απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς – Χρόνια φάση με ανάπτυξη νεοαγγείωσης της ίριδας.

Το νεοαγγειακό γλαύκωμα ταυτίζεται με την εκτεταμένη ισχαιμία του αμφιβληστροειδούς και την ανάπτυξη νεοαγγείων στην γωνία του προσθίου θαλάμου.

Το ποσοστό της νεοαγγείωσης της ίριδας και της γωνίας είναι πολύ υψηλό στην ισχαιμική μορφή της νόσου και η συχνότητα του νεοαγγειακού γλαυκώματος φθάνει το 33,3%, ενώ στην μη ισχαιμική μορφή μόλις αγγίζει το 1,4%.

Η συχνότητα εμφάνισης οφθαλμικής νεοαγγείωσης είναι πολύ μεγάλη κατά τους πρώτους 7 μήνες από την εμφάνιση της νόσου, ενώ είναι ελάχιστη μετά το διάστημα αυτό.

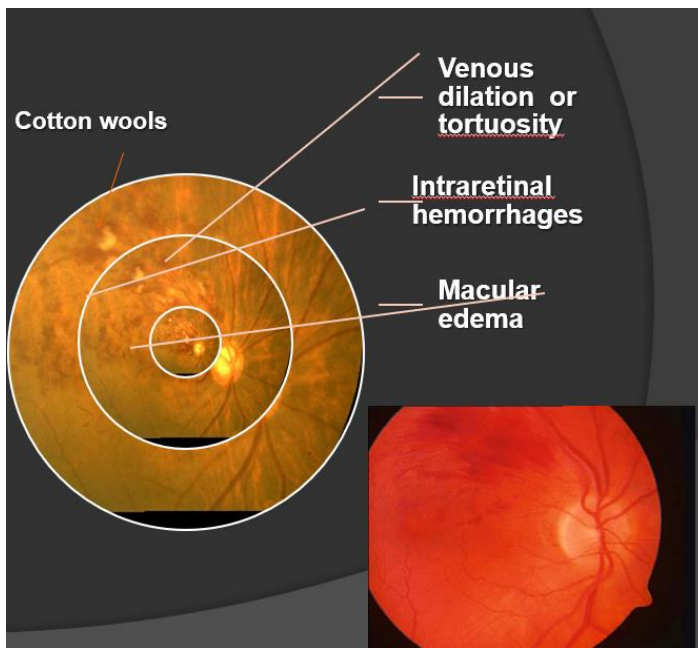
Επίσης η παρουσία νεοαγγείωσης της ίριδας και της γωνίας δεν καταλήγει πάντα σε νεοαγγειακό γλαύκωμα. Αυτό φαίνεται από το γεγονός ότι το ένα τρίτο των οφθαλμών με νεοαγγείωση της ίριδας και το ένα τέταρτο από αυτούς με σύγχρονη νεοαγγείωση ίριδας και γωνίας δεν παρουσιάζουν ποτέ νεοαγγειακό γλαύκωμα.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ ΚΛΑΔΟΥ ΦΛΕΒΑΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ

Η πρόσφατη κλαδική απόφραξη (οξύ στάδιο) (εικ. 15) έχει τυπική εικόνα και σπάνια δημιουργεί διαγνωστικά προβλήματα.

Οφθαλμοσκοπικά παρατηρούνται επιτολής και εν τω βάθει ενδοαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες στην περιοχή κατανομής του αποφραγμένου φλεβικού κλάδου, βαμβακόμορφες αλλοιώσεις και σύστοιχο οίδημα του αμφιβληστροειδούς.

Η έκταση των αλλοιώσεων εξαρτάται από το μέγεθος του φλεβικού κλάδου που έχει αποφραχθεί.



Εικόνα 15: Απόφραξη άνω κροταφικού κλάδου κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς – οξεία φάση.

Σε περιπτώσεις ημικεντρικής και ημισφαιρικής απόφραξης, οι αλλοιώσεις κατανέμονται σε ολόκληρο το άνω ή το κάτω ημιμόριο του αμφιβληστροειδούς, ρινικό και κροταφικό τεταρτημόριο ταυτόχρονα.

Σε απόφραξη μεγάλου κλάδου της κεντρικής φλέβας, οι αλλοιώσεις καταλαμβάνουν σχεδόν ολόκληρο το αντίστοιχο τεταρτημόριο.

Αντίθετα στις ωχρικές φλεβικές αποφράξεις, η έκταση των αλλοιώσεων είναι πολύ περιορισμένη.

Σύμφωνα με την Bonnet υπάρχει ένα «προθρομβωτικό σημείο», το οποίο χαρακτηρίζεται από μερικές φλογοειδείς αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς στην περιοχή μιας αρτηριοφλεβικής διασταύρωσης. Το προθρομβωτικό αυτό στάδιο, τελικά, εξελίσσεται σε φλεβική απόφραξη, λόγω μετάπτωσης της ατελούς θρόμβωσης σε τελεία [23].

Στο χρόνιο στάδιο (6-12μήνες από την εμφάνιση της πάθησης) (εικ.17), η κλινική εικόνα βελτιώνεται σταδιακά και αυτό οφείλεται στην ανάπτυξη αντιρροπιστικής παράπλευρης κυκλοφορίας.

Κατά τη φάση αυτή παρατηρείται βαθμιαία απορρόφηση των αιμορραγιών και υποχώρηση του οιδήματος του αμφιβληστροειδούς και των βαμβακόμορφων κηλίδων, παρουσία μικροανευρυσμάτων και μερικές φορές σκληρών εξιδρωμάτων,

στένωση και σκλήρυνση της συνοδού αρτηρίας του αποφραγμένου κλάδου, φλεβο-φλεβικά παράπλευρα αγγεία αμφιβληστροειδούς, καθώς και αγγειακές περιχειρίδες σε κάποιες περιπτώσεις.

Τα φλεβο-φλεβικά παράπλευρα αγγεία (collaterals) προέρχονται από προϋπάρχοντα τριχοειδή, τα οποία υφίστανται έντονη διάταση και ελίκωση (όψη σπειράματος), λόγω της αυξημένης ροής του αίματος, με σκοπό τη διοχέτευση του αίματος από τον αποφραγμένο κλάδο είτε στην ίδια φλέβα, παρακάμπτοντας το σημείο της απόφραξης, είτε στο φλεβικό δίκτυο μιας άλλης φυσιολογικής φλέβας. Αυτό συχνά παρατηρείται σε περιπτώσεις απόφραξης κροταφικού κλάδου και τα παράπλευρα αγγεία διασχίζουν κάθετα την οριζόντια ραφή του αμφιβληστροειδούς στην περιοχή της ωχράς κροταφικά του κεντρικού βοθρίου και διοχετεύουν το αίμα από τον αποφραγμένο κλάδο στον φυσιολογικό φλεβικό κλάδο (από τον άνω στον κάτω ή αντίστροφα, ανάλογα με την εντόπιση της απόφραξης).

Η κλινική εικόνα της χρόνιας απόφραξης φλεβικού κλάδου εξαρτάται από την ανάπτυξη ή μη σοβαρών επιπλοκών.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, η οφθαλμοσκοπική εικόνα είναι σχεδόν φυσιολογική και τα μόνα σημεία είναι η παρουσία παράπλευρων αγγείων και η πιθανή εμφάνιση του αποφραγμένου φλεβικού κλάδου σαν λευκή γραμμή περιφερικότερα από το σημείο απόφραξης (αργυρόχροο φλεβίδιο).

Οι πιο συχνές επιπλοκές είναι το οίδημα και η ισχαιμία της ωχράς, ενώ λιγότερο συχνή είναι η νεοαγγείωση του οπτικού δίσκου και του αμφιβληστροειδούς, συνήθως σε περιοχές με αγγειακό έλλειμμα μεγαλύτερο από 5 θηλαίες διαμέτρους [24].

Η νεοαγγείωση παρατηρείται πιο συχνά στους πρώτους 6-12 μήνες από την απόφραξη, αλλά είναι δυνατό να συμβεί και μετά από πάροδο μερικών ετών (εικ. 16). Μπορεί να εντοπίζεται στον οπτικό δίσκο, στο όριο μεταξύ ισχαιμικής και υγιούς περιοχής του αμφιβληστροειδούς ή σπάνια σε μια αρτηριοφλεβική διασταύρωση.

Στις σπανιότερες επιπλοκές περιλαμβάνονται η νεοαγγείωση της ίριδας και της γωνίας, η διάσπαση χρωστικής στην ωχρά, η κυστική εκφύλιση ωχράς, η σπή ωχράς, η επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη και η αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς (ορώδης, ρηγματογενής, ελκτική).



Εικόνα 16: Απόφραξη κλάδου φλέβας αμφιβληστροειδούς – χρόνια φάση. Παρουσία νεοαγγείωσης αμφιβληστροειδούς και προαμφιβληστροειδικών αιμορραγιών.



Εικόνα 17: Απόφραξη κλάδου φλέβας αμφιβληστροειδούς – χρόνια φάση.

Φλουροαγγειογραφία σε απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς

Η φλουροαγγειογραφική εικόνα των ασθενών με απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς ποικίλει ανάλογα με τη βαρύτητα της πάθησης (εικ. 18,19) [4,7].

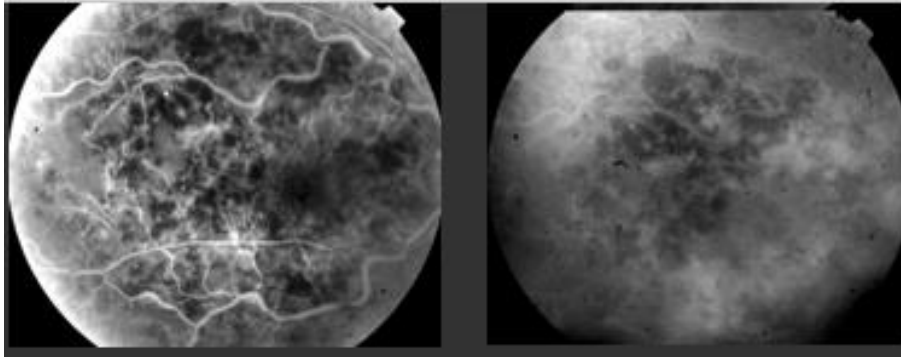
Οι πληροφορίες, που αποκαλύπτονται με την εξέταση, είναι πιο σαφείς μετά την απορρόφηση των αιμορραγιών και είναι οι εξής:

1. Η ύπαρξη ή όχι ισχαιμίας του αμφιβληστροειδούς και η έκταση της ισχαιμίας. Αυτή συμβάλλει στη διαφορική διάγνωση της ισχαιμικής απόφραξης κεντρικής φλέβας (έκταση ισχαιμίας με αγγειακό έλλειμμα τριχοειδικού δικτύου μεγαλύτερη από 10 θηλαίες διαμέτρους) από τη μη ισχαιμική απόφραξη (έκταση ισχαιμίας με αγγειακό έλλειμμα τριχοειδικού δικτύου μικρότερη από 10 θηλαίες διαμέτρους) [17].
2. Η ύπαρξη ισχαιμίας της ωχράς κηλίδας.
3. Η ύπαρξη οιδήματος της ωχράς κηλίδας.
4. Η ύπαρξη παράπλευρου αγγειακού δικτύου (collaterals).
5. Η ύπαρξη νεοαγγείωσης.

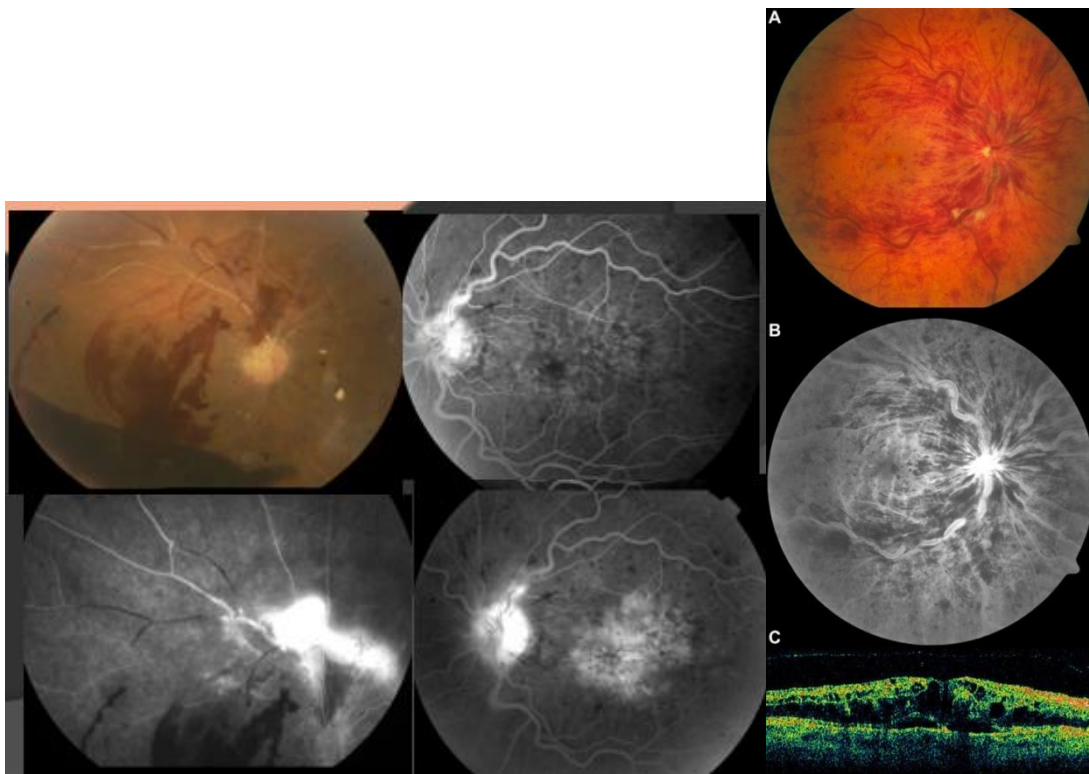
Τα κύρια φλουροαγγειογραφικά ευρήματα είναι:

- I. Η βραδεία καθυστερημένη πλήρωση του φλεβικού δικτύου του αμφιβληστροειδούς, που είναι πιο εμφανής στην ισχαιμική μορφή της νόσου.
- II. Ο απόλυτος υποφθορισμός περιοχών του οπισθίου πόλου, λόγω απόκρυψης του χοριοειδικού και αμφιβληστροειδικού φθορισμού από τις αιμορραγίες και τις βαμβακόμορφες κηλίδες.
- III. Όψιμη διαρροή χρωστικής από το περιβοθρικό τριχοειδικό δίκτυο, λόγω οιδήματος ωχράς ή διάσπαση του περιβοθρικού τριχοειδικού δακτυλίου και αύξηση του μεγέθους της ανάγγειας ζώνης, λόγω ισχαιμίας της ωχράς.
- IV. Έντονος υπερφθορισμός της οπτικής θηλής κατά τους όψιμους χρόνους (εικόνα οιδήματος).
- V. Όψιμος περιαγγειακός υπερφθορισμός κατά μήκος των μεγάλων φλεβικών κλάδων του αμφιβληστροειδούς (περιαγγειακή χρώση).

- VI. Εστίες υποφθορισμού λόγω παρουσίας αγγειακού ελλείμματος στο επίπεδο των τριχοειδών του αμφιβληστροειδούς (retinal capillary non perfusion), που συντελούν στη διαφορική διάγνωση ισχαιμικής και μη ισχαιμικής απόφραξης φλέβας αμφιβληστροειδούς. Το αγγειακό έλλειμμα των τριχοειδών του αμφιβληστροειδούς είναι μικρότερο από 10 θηλαίες διαμέτρους στη μη ισχαιμική απόφραξη, ενώ σπάνια βρίσκεται σε μεμονωμένες μικρές νησίδες. Αντίθετα, στην ισχαιμική απόφραξη το αγγειακό έλλειμμα των τριχοειδών του αμφιβληστροειδούς είναι εκτεταμένο και μεγαλύτερο από 10 θηλαίες διαμέτρους και εκδηλώνεται τόσο στην περιοχή της ωχράς όσο και στην περιφέρεια του αμφιβληστροειδούς
- VII. Έντονη διαρροή χρωστικής από τα νεοαγγεία, σε αντίθεση με τα παράπλευρα φλεβο-φλεβικά αγγεία στον οπτικό δίσκο, που παρουσιάζουν αμελητέα ή και καθόλου διαρροή χρωστικής.



Εικόνα 18: Φλουοροαγγειογραφική εικόνα απόφραξης κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς. Παρατηρείται υποφθορισμός περιοχών του οπισθίου πόλου λόγω αιμορραγιών.



Εικόνα 19: Φλουοροαγγειογραφική εικόνα απόφραξης κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς. Παρατηρείται έντονος υπερφθορισμός, λόγω νεοαγγείωσης και διαρροή χρωστικής, λόγω οιδήματος της ωχράς και της θηλής.

Φλουοροαγγειογραφία σε απόφραξη κλάδου φλέβας αμφιβληστροειδούς

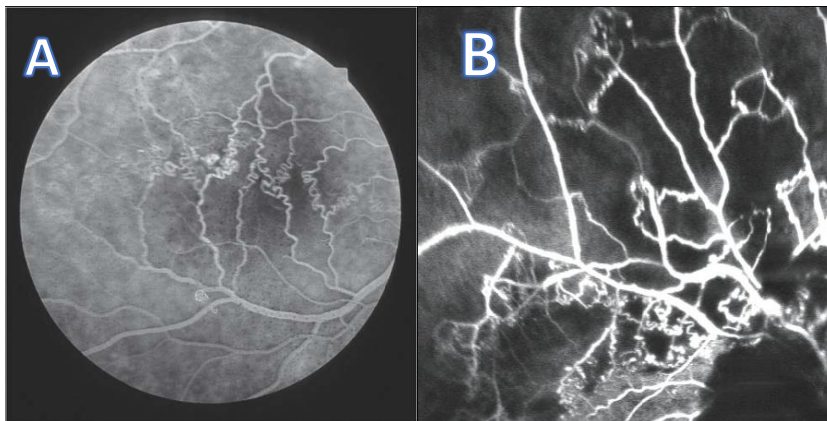
Είναι βασική εξέταση για την μελέτη των διαταραχών της αμφιβληστροειδικής κυκλοφορίας [4].

Αποκαλύπτει:

1. Καθυστερημένη αγγειακή πλήρωση.
2. Γενικευμένη διάταση του αγγειακού δικτύου του αποφραγμένου κλάδου.
3. Τηλαγγειεκτασική διεύρυνση του τριχοειδικού δικτύου.
4. υπερφθορισμό λόγω διάχυτης διαρροής χρωστικής από το διατεταμένο τριχοειδικό δίκτυο.
5. Εστίες υποφθορισμού λόγω αμφιβληστροειδικής ισχαιμίας
6. Υπερφθορισμό λόγω διαρροής χρωστικής από τα νεοαγγεία.

Τυπικό σημείο της φλουροαγγειογραφικής εικόνας, το οποίο θεωρείται παθογνωμονικό για τη διάγνωση κλαδικής απόφραξης φλέβας αμφιβληστροειδούς, είναι η αυστηρή εντόπιση των αλλοιώσεων στην περιοχή κατανομής του αποφραγμένου φλεβικού κλάδου (εικ. 20,21).

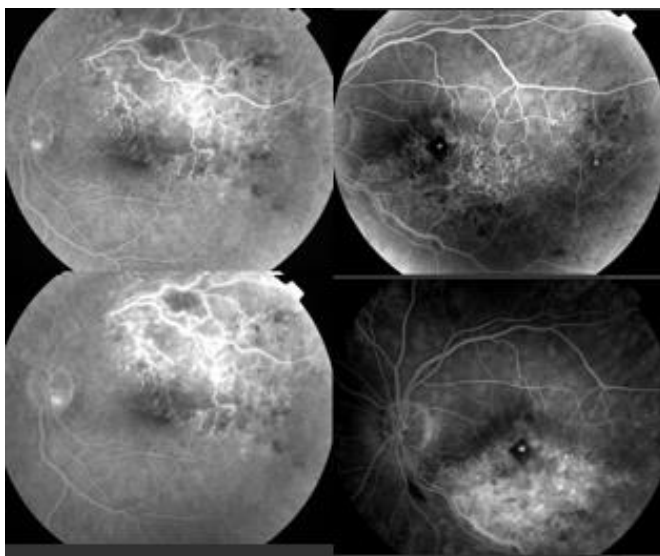
Ιδιαίτερα σε περιπτώσεις απόφραξης κεντρικών κλάδων της άνω ή της κάτω κροταφικής αμφιβληστροειδικής φλέβας, οι αλλοιώσεις δεν υπερβαίνουν, προς τα κάτω ή προς τα άνω αντίστοιχα, το επίπεδο της μέσης οριζόντιας ραφής (σεβασμός της μέσης οριζόντιας ραφής του αμφιβληστροειδούς) [25-28].



Εικόνα 20: Φλουροαγγειογραφική εικόνα απόφραξης κλάδου φλέβας αμφιβληστροειδούς.

A: παρουσία παράπλευρων αγγείων χωρίς διαρροή χρωστικής.

B: παρουσία περιοχών υποφθορισμού λόγω ισχαιμίας.



Εικόνα 21: Φλουροαγγειογραφική εικόνα απόφραξης κλάδου φλέβας αμφιβληστροειδούς.

Παρατηρείται περιαγγειακός υπερφθορισμός και διαρροή χρωστικής λόγω οιδήματος του αμφιβληστροειδούς και της ωχράς.

Σημείο Marcus Gunn της κόρης (σχετικό έλλειμμα φωτοκινητικού κορικού αντανακλαστικού)

Το σημείο Marcus Gunn της κόρης (relative afferent papillary defect) παρατηρείται σε περίπτωση βλάβης των κεντρομόλων ινών της οπτικής οδού από τον αμφιβληστροειδή μέχρι το χίασμα και αντανακλά το βαθμό ισχαιμίας του αμφιβληστροειδούς.

Είναι πολύ σημαντικό κλινικό σημείο για την διάγνωση της ύπαρξης εκτεταμένης ισχαιμίας του αμφιβληστροειδούς.

Το σημείο Marcus Gunn ελέγχεται με το άμεσο φωτοκινητικό αντανακλαστικό, όπου η κόρη του πάσχοντος οφθαλμού διαστέλλεται, αντί να συσταλεί και μερικές φορές παρουσιάζει ανεπαίσθητη μύση πριν τη διαστολή.

Για τη μέτρηση του κορικού σημείου Marcus Gunn φωτίζονται εναλλάξ ο πάσχων και ο υγιής οφθαλμός.

Συγχρόνως, τοποθετούνται ουδέτερα φίλτρα αυξανόμενης πυκνότητας στον υγιή οφθαλμό, μέχρι να βρεθεί το φίλτρο, το οποίο εξισορροπεί το άμεσο αντανακλαστικό του πάσχοντος και του υγιούς οφθαλμού. Το φίλτρο αυτό καθορίζει το μέγεθος της βλάβης και το αποτέλεσμα της μέτρησης εκφράζεται σε λογαριθμικές μονάδες.

Το σημείο Marcus Gunn είναι ίσο ή μικρότερο των 0,3 λογ. μονάδων στο 90% των οφθαλμών με μη ισχαιμική απόφραξη της κεντρικής φλέβας και ίσο ή μεγαλύτερο των 1,2 λογ. μονάδων στο 91% των οφθαλμών με ισχαιμική [29].

Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος

Το ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα (ΗΑΓ) θεωρείται αξιόπιστη μέθοδος για την εκτίμηση του βαθμού της ισχαιμίας του αμφιβληστροειδούς.

Έχει δυνατότητα εφαρμογής στα αδιαφανή διαθλαστικά μέσα, στις εκτεταμένες ενδοαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες, που καλύπτουν την αμφιβληστροειδική κυκλοφορία και στις αντενδείξεις της φλουοροαγγειογραφίας.

Επίσης πλεονεκτεί σε σχέση με το σημείο Marcus Gunn της κόρης, γιατί δεν είναι απαραίτητο ο άλλος οφθαλμός να είναι υγιής και δεν επηρεάζεται από τυχόν βλάβη του οπτικού νεύρου του πάσχοντος οφθαλμού και από ανωμαλίες της κόρης.

Το ΗΑΓ καταγράφει την ηλεκτρική δραστηριότητα του αμφιβληστροειδούς μετά από διέγερση των κυττάρων του με φως. Το β-κύμα του ΗΑΓ προέρχεται από την έσω κοκκώδη στιβάδα (δίπολα κύτταρα) και πιθανόν από τα κύτταρα του Muller, που αιματώνονται από την αμφιβληστροειδική κυκλοφορία. Το α-κύμα του ΗΑΓ δημιουργείται στους φωτοϋποδοχείς, οι οποίοι αιματώνονται από τη χοριοειδική κυκλοφορία.

Ο βαθμός της ισχαιμίας του αμφιβληστροειδούς μπορεί να εκτιμηθεί από το λόγο β/α, καθώς και από την ευαισθησία του αμφιβληστροειδούς, όπως αυτή προσδιορίζεται από την ένταση του φωτός που απαιτείται για την παραγωγή του σκοτοπικού β-κύματος.

Στην απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς, ο λόγος β/α είναι μικρότερος της μονάδας στην ισχαιμική μορφή της νόσου και μεγαλύτερος από τη μονάδα στη μη ισχαιμική.

Τέλος, το μέγεθος της μείωσης της σχέσης β/α σχετίζεται σημαντικά με την έκταση της αμφιβληστροειδικής ισχαιμίας και συνεπώς είναι ενδεικτική για τον κίνδυνο ανάπτυξης νεοαγγείωσης.

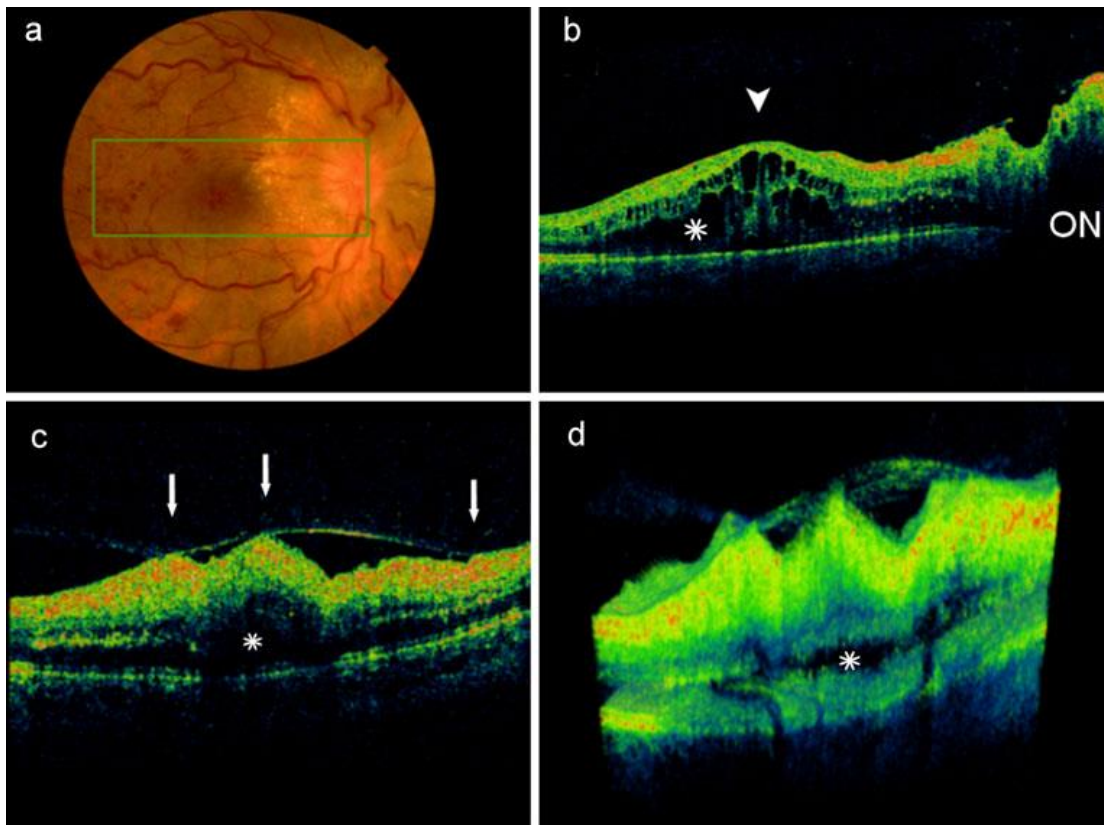
Έτσι τιμές β/α < 0,80 θεωρούνται επιβαρυντικές για ανάπτυξη νεοαγγείωσης [30- 32].

Οπτική τομογραφία συνοχής (OCT)

Είναι σημαντική εξέταση για την κλινική εκτίμηση των παθήσεων του αμφιβληστροειδούς καθώς και της πορείας της θεραπευτικής αντιμετώπισης (εικ. 22). Στην απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς χρησιμοποιείται:

1. Για την απεικόνιση του οιδήματος της ωχράς κηλίδας.
2. Για την ποσοτική εκτίμηση και την εκτίμηση της μορφής του οιδήματος και των αλλαγών της μικροανατομίας της περιοχής της ωχράς κηλίδας. Συνήθως καταγράφονται μεγάλοι κυστικοί χώροι στην έσω κοκκώδη στιβάδα και μικροί κυστικοί χώροι στην έξω δικτυωτή στιβάδα [29].
3. Για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου [22].

4. Για την πρόγνωση της πορείας της νόσου και της επιτυχίας της θεραπευτικής αντιμετώπισης. Η διατήρηση της στιβάδας των φωτούποδοχέων, η οποία διαπιστώνεται με την OCT, θεωρείται σημαντικό προγνωστικό σημείο για την λειτουργική αποκατάσταση και την καλύτερη τελική οπτική οξύτητα των ασθενών [33, 34].



Εικόνα 22: OCT σε απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς. Παρατηρείται κυστικό οίδημα ωχράς(b) και παρουσία επιαμφιβληστροειδικών μεμβρανών και έλξεων του αμφιβληστροειδούς (c-d).

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΦΛΕΒΑΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ

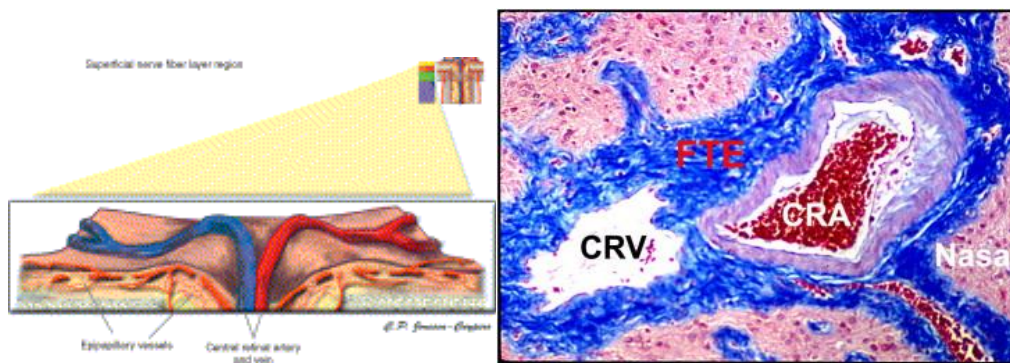
Η παθογένεια της απόφραξης της κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς δεν είναι πλήρως κατανοητή και ένας συνδυασμός παραγόντων - αγγειακών, ανατομικών και φλεγμονωδών - μπορεί να συνεισφέρουν στην παθοφυσιολογία της [35, 36].

Η απόφραξη κεντρικής φλέβας μπορεί θεωρητικά να οφείλεται σε τέσσερις μηχανισμούς:

- a) Σε εξωτερική πίεση, η οποία μπορεί να προκαλέσει δευτεροπαθώς υπερπλασία του ενδοθηλίου της φλέβας (πχ λόγω σκλήρυνσης της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς).
- b) Σε πάθηση του τοιχώματος της φλέβας (από εκφυλιστικά ή φλεγμονώδη αίτια).
- c) Σε αιμοδυναμικές διαταραχές από διάφορα αίτια (πχ δυσκρασίες του αίματος, απότομη πτώση αρτηριακής πίεσης).
- d) Και σε γενετικά αίτια (πολυγονιδιακές διαταραχές, γονιδιακοί πολυμορφισμοί, αλληλεπίδραση μεταξύ διαφορετικών γονιδιακών μεταλλάξεων).

Ιστοπαθολογικές μελέτες σε οφθαλμούς με απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς, έδειξαν την ύπαρξη θρόμβου στον αυλό της φλέβας κοντά στο ηθμοειδές πέταλο. Συνεπώς ανατομικές παραλλαγές στο επίπεδο του ηθμοειδούς πετάλου μπορεί να συσχετίζονται με την αιτιολογία της θρόμβωσης της κεντρικής φλέβας [37].

Στο ηθμοειδές πέταλο υπάρχει ιδιαίτερη ανατομική σχέση μεταξύ κεντρικής αρτηρίας και φλέβας του αμφιβληστροειδούς (εικ. 23). Στην περιοχή αυτή τα δύο αγγεία περιβάλλονται από ένα κοινό ινώδες έλυτρο, το οποίο όμως, επειδή δεν παρεμβάλλεται μεταξύ τους, επιτρέπει την άμεση επαφή μεταξύ αρτηριακού και φλεβικού τοιχώματος. Επειδή το τοίχωμα της κεντρικής φλέβας είναι πολύ πιο λεπτό από εκείνο της αρτηρίας, ο αυλός της φλέβας μπορεί να στενεύει από την πίεση που ασκεί η αρτηρία πάνω σε αυτή.



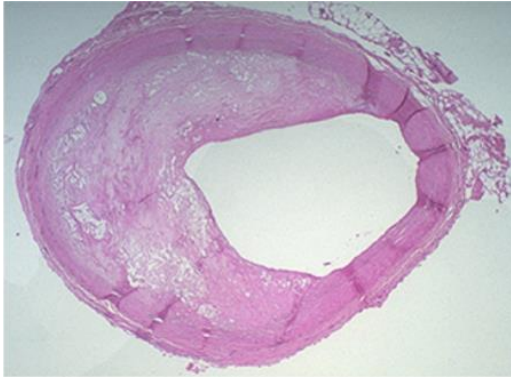
Εικόνα 23: Ανατομική σχέση κεντρικής αρτηρίας και φλέβας αμφιβληστροειδούς στο ηθμοειδές πέταλο.

Αν ένα οποιοδήποτε αίτιο προκαλέσει περαιτέρω στένωση του αυλού της φλέβας ή και αύξηση της στροβιλώδους ροής του αίματος μέσα σε αυτήν, τότε δημιουργείται προδιάθεση για θρόμβωση.

Ανατομικοί παράγοντες, όπως συνωστισμός και συμπίεση στο επίπεδο του ηθμοειδούς πετάλου μπορεί να οδηγήσει σε στένωση του αυλού της κεντρικής φλέβας και θρόμβωση.

Η ανατομική διαμόρφωση του ηθμοειδούς πετάλου σε μερικούς ασθενείς μπορεί να οδηγήσει σε μετατοπίσεις κατά τη διάρκεια μεταβολών της ενδοφθάλμιας πίεσης, με αποτέλεσμα τη διακοπή της φλεβικής ροής. Όταν η αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση ωθεί το ηθμοειδές πέταλο προς τα πίσω, η κεντρική αρτηρία και φλέβα του αμφιβληστροειδούς μπορεί να υφίστανται άμεσα μηχανική πίεση. Αυτό πιθανώς υποστηρίζει τη συσχέτιση με το γλαύκωμα [8,38].

Επίσης σε οφθαλμούς με αυξημένη αρτηριακή ακαμψία από την αρτηριοσκλήρωση και την υπέρταση, η σκλήρυνση και πάχυνση του τοιχώματος της κεντρικής αρτηρίας, καθώς και του κοινού ινώδους ελύτρου που περιβάλλει τα αγγεία αυτά, μπορεί να οδηγήσει σε έντονη πίεση και στένωση του αυλού της φλέβας και τελικά στη δημιουργία θρόμβου (εικ. 24).

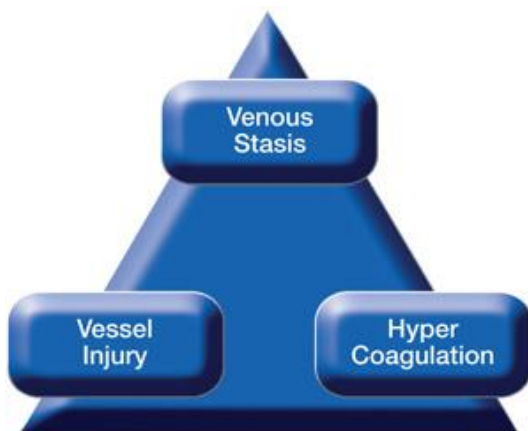


Εικόνα 24: Σκλήρυνση και πάχυνση του τοιχώματος της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς.

Επιπλέον, σε άτομα μεγάλης ηλικίας, ο συνδετικός ιστός του ηθμοειδούς πετάλου καθίσταται πιο σκληρός, συμπαγής και άκαμπτος και αυτό αποτελεί έναν ακόμα επιβαρυντικό προδιαθεσικό παράγοντα για την θρόμβωση και την απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδούς [37].

Η τοπική και συστηματική φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει σε απόφραξη κεντρικής φλέβας, αν και δεν είναι ξεκάθαρος ο ακριβής ρόλος της.

Επίσης, οι αιμοδυναμικές αλλαγές μπορεί να προκαλέσουν στάση ροής και σχηματισμό θρόμβου στην κεντρική φλέβα. Στις αιμοδυναμικές μεταβολές περιλαμβάνονται η μείωση της ροής του αίματος, η αυξημένη γλοιότητα αίματος και οι αλλαγές του τοιχώματος του αυλού, ευρήματα γνωστά ως τριάδα του Virchow (εικ. 25) [39].



Εικόνα 25: Τριάδα του Virchow.

Η απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς σε νέους ενήλικες, χωρίς γνωστή υποκείμενη συστηματική νόσο, έχει ονομαστεί «papillophlebitis», λόγω της πιθανής φλεγμονώδους αιτιολογίας [40].

Ωστόσο είναι πλέον αποδεκτή η ύπαρξη της μη ισχαιμικής απόφραξης κεντρικής φλέβας σε νεότερα άτομα [41-42].

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι σε νέα άτομα με απόφραξη κεντρικής φλέβας μπορεί να συνυπάρχουν συστηματικοί καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου (υπερχοληστεριλαϊμία, υπερομοκυστεϊναιμία), που παίζουν ρόλο στην αιτιολογία και όχι η φλεγμονή [42].

Η τοπική φλεγμονή μπορεί να συσχετίζεται με την απόφραξη κεντρικής φλέβας. Αν η φλεγμονή συνδέεται με την αιτιολογία της απόφραξης, τις συνέπειες ή και τα δύο, μένει να διευκρινιστεί [35].

Έχουν εξεταστεί συστηματικοί φλεγμονώδεις δείκτες (c- reactive protein, η προφλεγμονώδης κυτοκίνη interleukin-1b) σε ασθενείς με απόφραξη κεντρικής φλέβας με αντιφατικά αποτελέσματα [43].

Είναι πιθανόν ότι η βλάβη, που δημιουργείται από την αυξημένη ενδοαγγειακή πίεση στην περιοχή της απόφραξης της φλέβας, με διαρροή υγρού και οίδημα στον αμφιβληστροειδή, οδηγεί σε χρόνια φλεγμονή της αμφιβληστροειδικής κυκλοφορίας. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτοκινών και μεσολαβητών όπως είναι οι προσταγλανδίνες, ο tumor necrosis factor- α και ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (Vascular Endothelial Growth Factor) [44, 45].

Αυξημένα επίπεδα του VEGF έχουν συσχετιστεί με ισχαιμία του αμφιβληστροειδούς, με νεοαγγείωση και με τη σοβαρότητα του οιδήματος της ωχράς.

Ο Hayreh και οι συνεργάτες μελέτησαν την επίδραση που μπορεί να έχει η νυκτερινή ελάττωση της αρτηριακής πίεσης στην απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς κατά τη διάρκεια του ύπνου [19].

Είναι γνωστό ότι η πίεση άρδευσης στον αμφιβληστροειδή (perfusion pressure) ισούται με την μέση αρτηριακή πίεση - φλεβική πίεση. Έτσι η πίεση άρδευσης ελαττώνεται από μια σημαντική πτώση της αρτηριακής πίεσης που συμβαίνει φυσιολογικά κατά τη διάρκεια του ύπνου. Σε περίπτωση μιας επικείμενης θρόμβωσης, η αυξημένη φλεβική

πίεση οδηγεί σε περαιτέρω μείωση της και συνεπώς μείωση της ροής αίματος στον αμφιβληστροειδή και φλεβική στάση, με αποτέλεσμα την μετατροπή της ατελούς απόφραξης σε πλήρη.

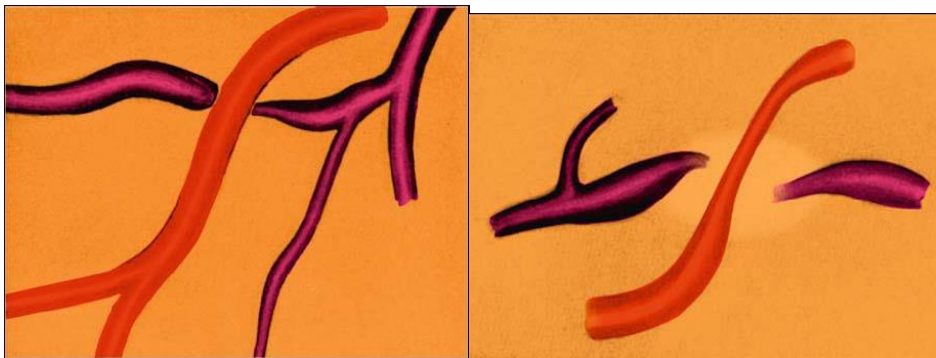
Οι φευγαλέες αμαυρώσεις, που παρουσιάζουν ορισμένοι ασθενείς, πιθανώς οφείλονται σε υποτροπές παροδικής ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης, δηλαδή σε παροδικά θρομβωτικά επεισόδια, πριν η απόφραξη γίνει μόνιμη [17].

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ ΚΛΑΔΟΥ ΦΛΕΒΑΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ

Στην παθογένεια της κλαδικής απόφραξης πιθανώς εμπλέκεται η πίεση της φλέβας και η βλάβη στο αγγειακό τοίχωμα, που οδηγούν στη δημιουργία θρόμβου [46].

Οι αποφράξεις σχεδόν πάντα συμβαίνουν στο σημείο που η αρτηρία διασχίζει τη φλέβα.

Στις αρτηριοφλεβικές διασταυρώσεις, τα έλυτρα των αγγείων αυτών είναι κοινά. Η αρτηρία είναι μπροστά από τη φλέβα στο 60-70% των αρτηριοφλεβικών διασταυρώσεων, στις οποίες δεν υπάρχει κλαδική απόφραξη φλέβας, σε σύγκριση με 98-99% εκείνων με φλεβική απόφραξη [47].



Εικόνα 26: Αρτηριοφλεβική διασταύρωση –Μηχανική συμπίεση της φλέβας από την αρτηρία.

Πιθανώς η μηχανική συμπίεση της φλέβας από την αρτηρία συμβάλλει στην παθογένεια της κλαδικής απόφραξης φλέβας αμφιβληστροειδούς, λόγω της σχετικής εντόπισης της αρτηρίας και της φλέβας στην αρτηριοφλεβική διασταύρωση σε συνδυασμό με αρτηριοσκλήρωση (εικ. 26).

Επίσης το υαλοειδές μπορεί να εμπλέκεται στη συμπίεση της φλέβας στο σημείο της αρτηριοφλεβικής διασταύρωσης, ιδιαίτερα δεδομένης της υπόθεσης ότι το μικρότερο αξονικό μήκος και η αυξημένη υαλωχρική πρόσφυση μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο της απόφραξης κλάδου φλέβας αμφιβληστροειδούς [48].

Έχει προταθεί ότι η στένωση της φλέβας στην αρτηριοφλεβική διασταύρωση μπορεί να προκαλέσει στροβιλώδη αιματική ροή, που οδηγεί σε βλάβη του ενδοθηλίου και επακόλουθη δημιουργία θρόμβου στην επηρεασμένη φλέβα [49, 50].

Είναι πιθανόν ότι συνυπάρχουσες φλεγμονώδεις και θρομβοφιλικές καταστάσεις, συσχετιζόμενες με συστηματική νόσο, οξύνουν τις επιδράσεις της αρτηριακής συμπίεσης στην βλάβη του ενδοθηλίου της φλέβας και συντελούν στη δημιουργία θρόμβου [44,46].

Σε μερικές περιπτώσεις, η διαταραχή της ισορροπίας θρόμβωσης - ινωδολύσης μπορεί να εμπλέκεται στην παθογένεια των φλεβικών αποφράξεων του αμφιβληστροειδούς, αλλά τα αποτελέσματα των δημοσιευμένων μελετών είναι αντικρουόμενα και ο ρόλος των παραγόντων πήξης παραμένει αδιευκρίνιστος [51].

Επιπροσθέτως, η ενδοθηλιακή αγγειακή βλάβη μπορεί να προκαλέσει χαμηλού βαθμού χρόνια φλεγμονή της αμφιβληστροειδικής κυκλοφορίας και αυξημένη έκκριση των μεσολαβητών της φλεγμονής (προσταγλανδίνες, λευκοτριένες, intercellular adhesion molecule-1, ιντεγκρίνες, tumor necrosis factor – α , vascular endothelial growth factor). Ο VEGF συντελεί επίσης στη δημιουργία νεοαγγείωσης [52].

ΑΙΤΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΦΛΕΒΑΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ

Πολλοί συστηματικές και οφθαλμικές διαταραχές, που συμβάλλουν στη δημιουργία θρόμβου, ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη της απόφραξης φλέβας του αμφιβληστροειδούς. Παρόλα αυτά όμως, για καμία από αυτές τις διαταραχές δεν έχει αποδειχτεί ο τρόπος δράσης και δεν μπορεί να υποστηριχτεί με βεβαιότητα ότι αποτελεί το γενεσιουργό αίτιο της πάθησης [53].

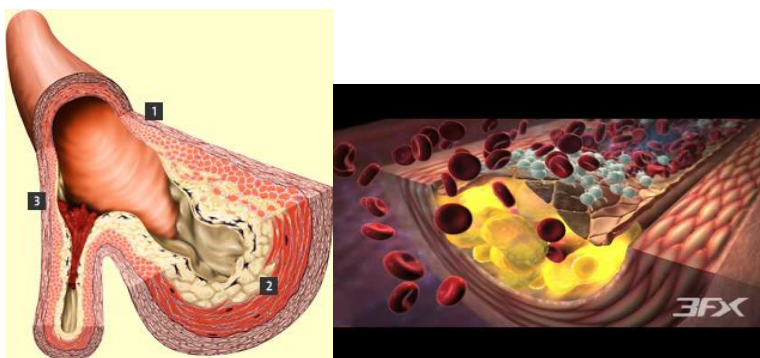
Επιπλέον, στους ασθενείς με θρόμβωση φλέβας αμφιβληστροειδούς, ο κλινικός και ο εργαστηριακός έλεγχος αποβαίνει αρνητικός, σχεδόν στο ένα τέταρτο των περιπτώσεων [7].

Στους συστηματικούς παράγοντες κινδύνου της νόσου περιλαμβάνονται η ηλικία και οι συστηματικές αγγειακές διαταραχές [35,14].

Η ηλικία έναρξης της νόσου είναι πάνω από 65 έτη στις περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις [38].

Η αρτηριακή υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, η αρτηριοσκλήρυνση και ο διαβήτης είναι παράγοντες κινδύνου για την απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδούς (εικ. 27) [53].

Μια πρόσφατη μεταανάλυση δημοσιευμένων μελετών υποστηρίζει ότι το 48% των αποφράξεων σχετίζεται με υπέρταση, το 20% με υπερλιπιδαιμία και το 5% με σακχαρώδη διαβήτη [54].



Εικόνα 27: Στένωση του αγγειακού αυλού λόγω αθηροσκλήρωσης.

Το κάπνισμα έχει επίσης συσχετιστεί με την απόφραξη φλέβας [14].

Σύμφωνα με άλλες μελέτες, το 75% των ασθενών με απόφραξη κεντρικής φλέβας πάσχουν από καρδιαγγειακά νοσήματα, το 55% από υπέρταση και το 35% από σακχαρώδη διαβήτη [55, 56].

Στα συστηματικά αίτια περιλαμβάνονται οι δυσκρασίες αίματος (πολυκυτταραιμία, λέμφωμα, λευχαιμία δρεπανοκυτταρική αναιμία κ.ά.) και οι δυσπρωτεϊναιμίες και παραπρωτεϊναιμίες (πολλαπλό μύελωμα, κρουσφαιριναιμία), που σχετίζονται με αυξημένη γλοιότητα του αίματος.

Επιπλέον, η χρόνια λήψη διουρητικών και αντισυλληπτικών και η αφυδάτωση θεωρούνται επιβαρυντικοί παράγοντες, λόγω της προκαλούμενης αιμοσυμπύκνωσης.

Σε νεότερα κυρίως άτομα μπορεί να υπάρχει συσχέτιση με συστηματικές φλεγμονώδεις καταστάσεις συμπεριλαμβανομένων των αγγειιτίδων (σύφιλη, σαρκοείδωση, κλπ) και των αυτοάνοσων νοσημάτων (σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας- AIDS, ερυθματώδης λύκος, νόσος Behcet, κλπ) [6,53].

Το γλαύκωμα ανοικτής και κλειστής γωνίας είναι ο κυριότερος οφθαλμικός παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση απόφραξης κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς (εικ. 28) [57, 58].



Εικόνα 28: Επίδραση της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης.

Άλλες οφθαλμολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με θρόμβωση κεντρικής φλέβας είναι αυτές που προκαλούν ανατομικές αλλαγές ή μηχανική πίεση στην κεφαλή του οπτικού νεύρου και στο ηθμοειδές πέταλο. Σε αυτές περιλαμβάνονται οι εναποθέσεις υαλίνης στην κεφαλή του οπτικού νεύρου, η κλίση της κεφαλής του οπτικού νεύρου, η ισχαιμική οπτική νευροπάθεια και το σύνδρομο έλξης του οπτικού δίσκου.

Επίσης η θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια, οι όγκοι του κόγχου και τα τραύματα του κρανίου σχετιζόμενα με κατάγματα κόγχου, λόγω εξωτερικής πίεσης του βολβού ή του οπτικού νεύρου, μπορεί να οδηγήσουν σε απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς [36].

Αντίθετα στους παράγοντες που περιορίζουν τον κίνδυνο της απόφραξης περιλαμβάνονται η συχνή φυσική άσκηση, ο αυξημένος δείκτης κατανάλωσης αλκοόλ και η χορήγηση οιστρογόνων στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση [35].

ΑΙΤΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ ΚΛΑΔΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΦΛΕΒΑΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ

Η πολυκεντρική μελέτη της «Eye Disease Case-Control Study Group» διερεύνησε τους παράγοντες κινδύνου στην απόφραξη κλάδου φλέβας αμφιβληστροειδούς [38].

Στους παράγοντες αυξημένου κινδύνου περιλαμβάνονται η υπέρταση, η οποία ενοχοποιείται στο 50% των περιπτώσεων, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, ο σακχαρώδης διαβήτης, ο αυξημένος δείκτης της μάζας του σώματος σε άτομα ηλικίας >20 ετών, το ιστορικό γλαυκώματος και το αυξημένο επίπεδο α-σφαιρινών του ορού του αίματος.

Στους παράγοντες οι οποίοι περιορίζουν τον κίνδυνο της φλεβικής απόφραξης περιλαμβάνονται η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ, καθώς και η αυξημένη HDL χοληστερόλη του αίματος.

Για την απόφραξη φλεβικού κλάδου του αμφιβληστροειδούς, μπορεί να ενοχοποιούνται αγγειακές παθήσεις, στις οποίες περιλαμβάνονται το τριχοειδικό αιμαγγείωμα του αμφιβληστροειδούς το βοτριοειδές ανεύρυσμα και η νόσος του Coats. Επίσης φλεβική κλαδική απόφραξη μπορεί να παρατηρηθεί σε ορισμένες φλεγμονώδεις παθήσεις, όπως είναι η νόσος του Αδαμαντιάδη –Behcet, η νόσος του Eales, η σαρκοείδωση και η τοξοπλάσμωση.

Η συσχέτιση των θρομβοφιλικών καταστάσεων και των καταστάσεων που σχετίζονται με αυξημένη πηκτικότητα αίματος με την απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς και των κλάδων της είναι αμφιλεγόμενη [51, 59].

ΠΗΞΗ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ – ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

Η αιμόσταση [60] είναι ένας φυσιολογικός αμυντικός μηχανισμός που περιλαμβάνει ένα σύνολο πολύπλοκων βιοχημικών μηχανισμών και μηχανισμών αλληλεπίδρασης μεταξύ των παραγόντων της πήξης, κυττάρων του αίματος (κυρίως των αιμοπεταλίων) και του ενδοθηλίου του αγγείου με σκοπό:

1. την προστασία του οργανισμού από την αιμορραγία, όταν υπάρχει τραυματισμός
2. τη διατήρηση του αίματος σε ρευστή κατάσταση στην κυκλοφορία, ώστε να εμποδίζεται η θρόμβωση.

Περιλαμβάνει τόσο την διαδικασία πήξης όσο και την ινωδόλυση, δεδομένου ότι οι μηχανισμοί αυτοί συχνά επικαλύπτουν ο ένας τον άλλον [61, 62].

Η πήξη αποτελεί μία περίπλοκη, συγκεκριμένη και ολοκληρωμένη διαδικασία, που λαμβάνει χώρα σε ένα συγκεκριμένο σημείο του αγγειακού συστήματος και για πρακτικούς λόγους χωρίζεται σε τέσσερα στάδια, τα οποία αλληλεπικαλύπτονται:

- 1) Αγγειοσύσπαση**
- 2) Πρωτογενής αιμόσταση:** Προσκόλληση και συσώρευση των αιμοπεταλίων στο σημείο βλάβης του ενδοθηλίου –σχηματισμός αιμοπεταλιακού θρόμβου.
- 3) Δευτερογενής αιμόσταση:** παραγωγή ινώδους και σχηματισμός του αιμοστατικού θρόμβου.
- 4) Συμμετοχή του ινωδολυτικού συστήματος** και του συστήματος των μεταλλοπρωτεϊνών στην αποτροπή της υπερβολικής αύξησης του θρόμβου, στην απομάκρυνση του και την αποκατάσταση της βλάβης.

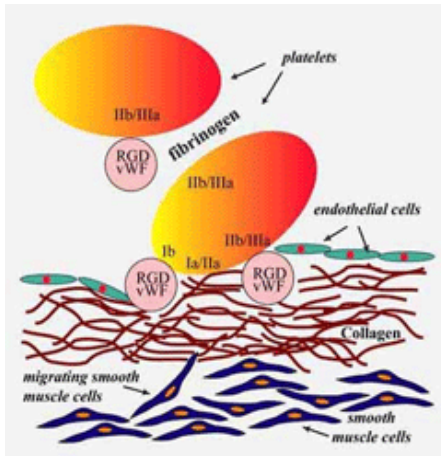
Διαταραχές της πήξης και ανεπάρκεια των παραγόντων της πήξης ή αυξημένη δραστηριότητα του ινωδολυτικού μηχανισμού εκδηλώνεται ως αιμορραγικό σύνδρομο, ενώ ανεπάρκεια των αναστολέων της αιμόστασης ή αυξημένη δραστηριότητα του πηκτικού μηχανισμού οδηγεί κλινικά σε θρόμβωση [61].

Πρωτογενής αιμόσταση

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, η ενδοαυλική επιφάνεια του αγγείου είναι κατ' εξοχήν αντιθρομβωτική. Το άθικτο ενδοθήλιο αναστέλλει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και των λευκών αιμοσφαιρίων και προλαμβάνει την θρόμβωση.

Ο τραυματισμός ενός αγγείου προκαλεί την άμεση συστολή του, που περιορίζει την απώλεια αίματος και επιταχύνει την έναρξη της αιμοστατικής διαδικασίας (εικ. 29).

Ο αγγειακός μηχανισμός κινητοποιείται από τη δράση του αυτόνομου νευρικού συστήματος στο μυϊκό ιστό των αγγείων με τη διαμεσολάβηση διαβιβαστών, όπως η σεροτονίνη, η επινεφρίνη και η νοραδρεναλίνη.



Εικόνα 29: Το αγγειακό τοίχωμα – Σύσπαση - Απελευθέρωση ουσιών από το ενδοθήλιο.

Τα αιμοπετάλια - Η λειτουργία των αιμοπεταλίων

Η πρωτογενής αιμόσταση περιλαμβάνει τους μηχανισμούς που καταλήγουν στη δημιουργία ενός διαλυτού αιμοπεταλιακού θρόμβου μέσα σε λίγα λεπτά από τον τραυματισμό (εικ. 32).

Η ανεπιθύμητη αύξηση του μεγέθους του θρόμβου ελέγχεται από το ενδοθήλιο με την παραγωγή του NO και της προστακυκλίνης που αναστέλλουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και προκαλούν αγγειοδιαστολή.

Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει αρχικά:

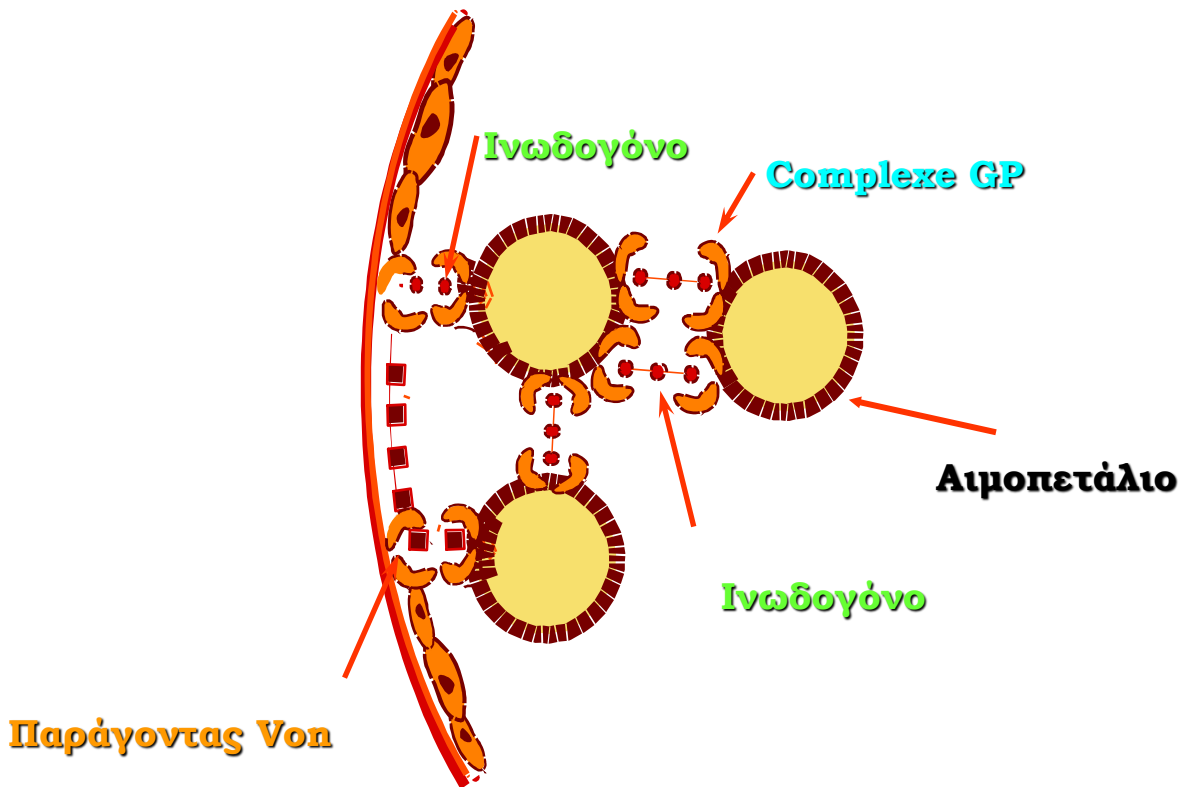
1. Την προσκόλληση των αιμοπεταλίων με το υπενδοθήλιο.
2. Την απελευθέρωση κοκκίων από το αιμοπετάλιο.
3. Την συσσώρευση των αιμοπεταλίων για τη δημιουργία θρόμβου.

Η προσκόλληση των αιμοπεταλίων με το ενδοθήλιο επιτυγχάνεται μέσω του παράγοντα Von Willebrand (εικ. 30). Το μόριο αυτό συνδέεται με το κολλαγόνο του υπενδοθηλίου και στη συνέχεια με τον υποδοχέα της γλυκοπρωτεΐνης Ib (GPIb) που βρίσκεται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων.

Αμέσως τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται, αλλάζει το σχήμα τους και απελευθερώνουν τα κοκκία τους, με αποτέλεσμα να ενεργοποιείται η συσσώρευσή τους.

Παράλληλα, στο κυτταρόπλασμα ενισχύεται η μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε A2 θρομβοξάνη, που επιτείνει την αγγειοδιαστολή.

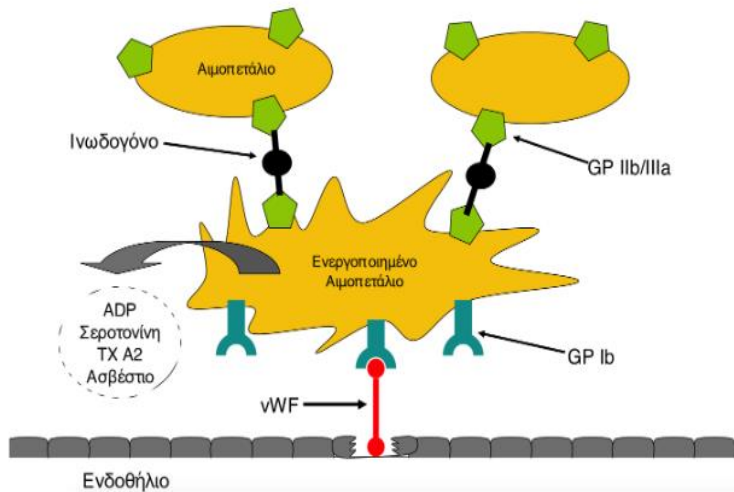
Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια ενώνονται μεταξύ τους μέσω μορίων, όπως το ινωδογόνο, η φιβρονεκτίνη και η βιτρονεκτίνη.



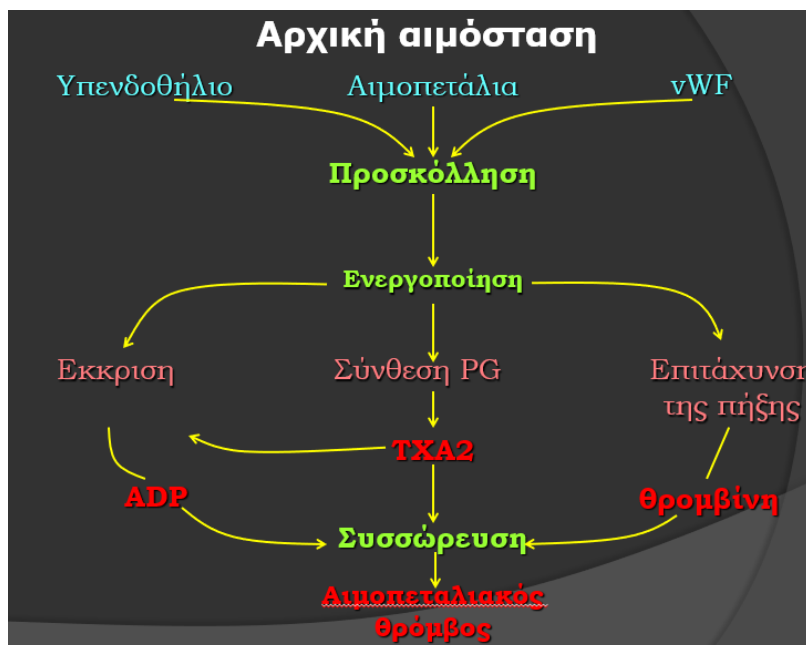
Εικόνα 30: Πρώτα στάδια αιμοπεταλιακού θρόμβου -Προσκόλληση και συσσώρευση ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων

Η γλυκοπρωτεΐνη **GP IIb/IIIa** και η **GP Ib** των αιμοπεταλίων παίζουν τον ρόλο γέφυρας και συμμετέχουν στη δημιουργία ενός πρωτογενούς αιμοστατικού θρόμβου (εικ. 31).

Ο θρόμβος αυτός ονομάζεται λευκός θρόμβος, γιατί στο εσωτερικό του δεν παγιδεύονται ερυθρά αιμοσφαίρια.



Εικόνα 31: Ενεργοποίηση και προσκόλληση των αιμοπεταλίων



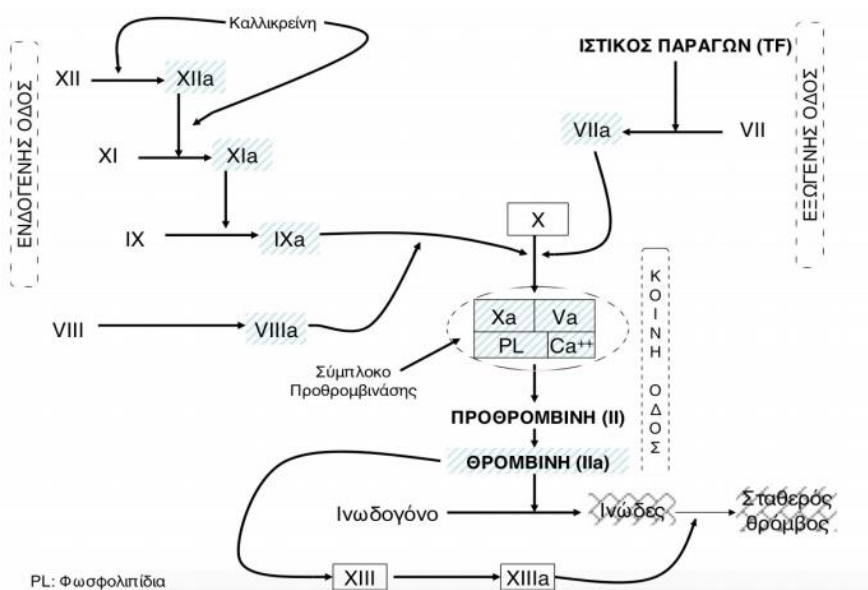
Εικόνα 32: Αρχική αιμόσταση

Δευτερογενής αιμόσταση

Το σύστημα της πήξης του αίματος αποτελείται από διάφορα ένζυμα, που συνήθως είναι πρωτεάσες σερίνης και από τους συμπαράγοντες, που είναι απαραίτητοι για να δράσουν τα ένζυμα (εικ. 37).

Η δράση των παραγόντων και συμπαράγοντων επιτελείται σε ενεργοποιημένα αιμοπετάλια ή τραυματισμένα ενδοθηλιακά κύτταρα, στην επιφάνεια των οποίων σχηματίζεται ο σταθερός θρόμβος ινώδους. Η διαδικασία της επιτελείται περισσότερο μέσω διαδοχικών και αλληλοκαλυπτόμενων σταδίων, παρά από συγκεκριμένες οδούς.

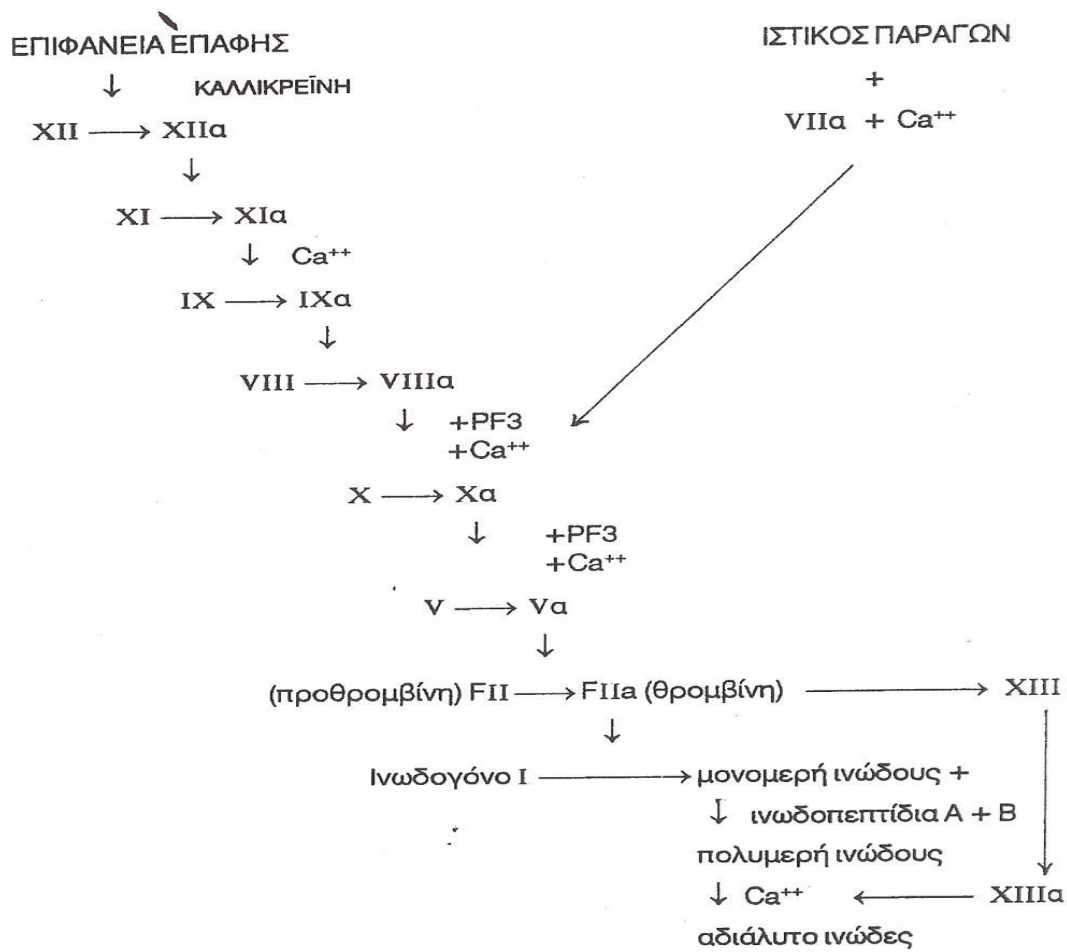
Πρόσφατα, η αντίληψη για τον πήκτικό μηχανισμό έχει αλλάξει από το κλασικό μοντέλο «καταρράκτη» σε ένα κυτταρικό μοντέλο, το οποίο επιτρέπει καλύτερα την κατανόηση της ρύθμισης της πήξης (εικ. 33,34,35,36). Η περιγραφή του μοντέλου αυτού έχει γίνει από τους Andre Amaral, Steven M. Opal και Jean-Lois Vincent [60].



Εικόνα 33: Το κλασικό μοντέλο του «καταρράκτη» της πήξης μέσω δύο διαφορετικών οδών της εξωγενούς οδού (extrinsic pathway), με ενεργοποίηση του ιστικού παράγοντα και της ενδογενούς οδού (intrinsic pathway) με ενεργοποίηση του συστήματος επαφής.

ΕΝΔΟΓΕΝΕΣ ΣΥΣΤΗΜΑ

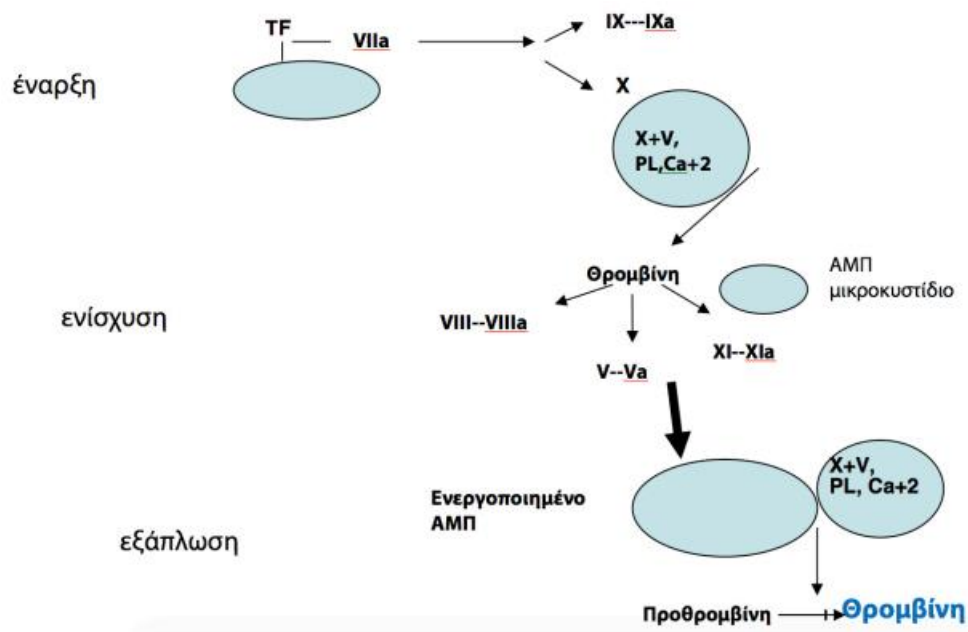
ΕΞΩΓΕΝΕΣ ΣΥΣΤΗΜΑ



* Καταράκτης του Macfarlane. Μηχανισμός της πήξης.

Εικ. 34: Μηχανισμός της πήξης – καταράκτης του Macfarlane

Η έναρξη της πήξης συμβαίνει όταν ο ιστικός παράγοντας (TF) εκλύεται από τους ινοβλάστες (μετά από τραύμα ή έγκαιμα), είτε από μονοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα, τα οποία ενεργοποιούνται από τις κυτταροκίνες (σήψη).



Εικόνα 35: Το κυτταρικό μοντέλο της πήξης

Ο παράγοντας VII του αίματος συνδέεται άμεσα με τον ιστικό παράγοντα, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του VII (Vlla) και τον σχηματισμό του συμπλέγματος τενάσης TF/Vlla (εξωγενής οδός).

Το ενεργό σύμπλεγμα TF/Vlla ενεργοποιεί τον παράγοντα IX (IXa) και εν μέρει τον X (Xa).

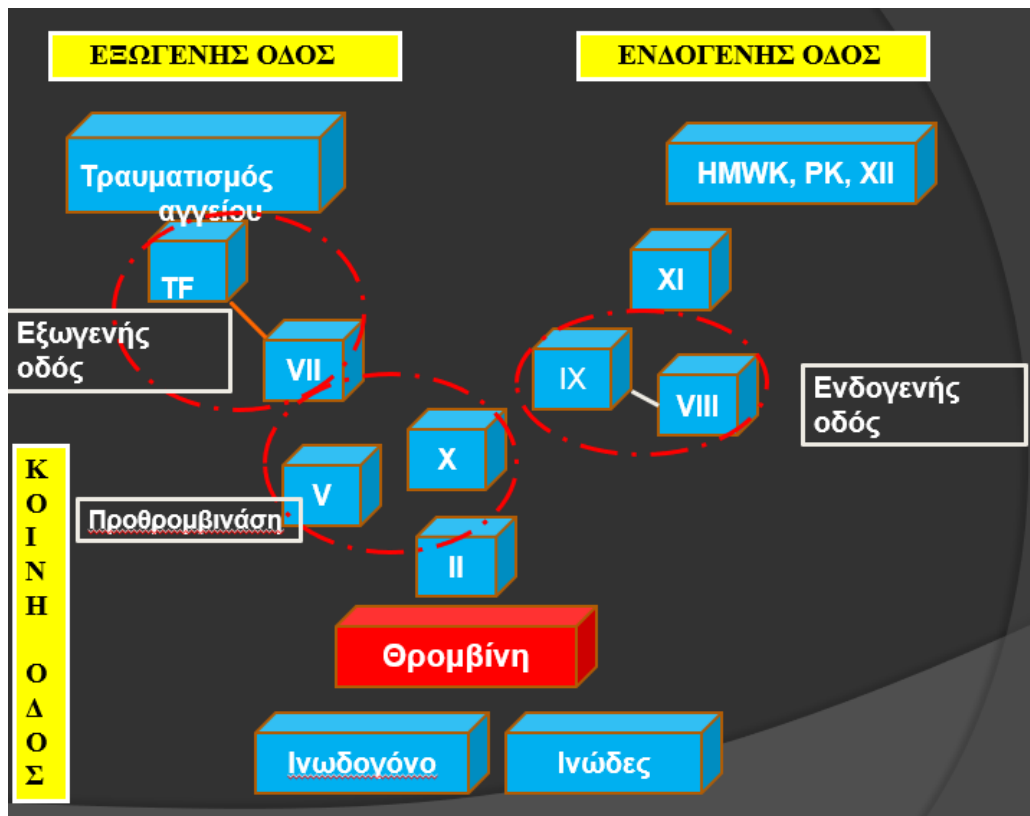
Ο IXa σχηματίζει σύμπλεγμα με τον παράγοντα VIIIa και ενεργοποιεί επίσης τον παράγοντα X (Xa) (ενδογενής οδός).

Ο ενεργοποιημένος παράγοντας X (Xa), παρουσία ιόντων Ca²⁺ και φωσφολιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης, συνδέεται με τον παράγοντα Va, ο οποίος έχει ενεργοποιηθεί από την θρομβίνη.

Το σύμπλεγμα Xa/Va (σύμπλεγμα προθρομβινάσης) μετατρέπει ταχύτατα την προθρομβίνη σε μεγάλη ποσότητα θρομβίνης.

Η τελική δράση της θρομβίνης συνίσταται στη μετατροπή του ινωδογόνου σε ασταθές ινώδες και στην ενεργοποίηση του παράγοντα XIII (XIIIa), που συμμετέχει στη δημιουργία σταθερού θρόμβου.

Η συμμετοχή των αιμοπεταλίων στον αιμοστατικό θρόμβο προσδίδει σε αυτόν ακόμη σταθερότερη δομή.



Εικόνα 36: Μηχανισμός της πήξης

Παράγοντες της πήξης

- FI** - Ινωδογόνο
- FII** - Προθρομβίνη
- FIII**- Ιστικός παράγων
- FIV** - Ασβέστιο
- FV** - Προαξελερίνη
- FVII**- Προκουμβερίνη
- FVIII**- Αντι αιμορροφιλική σφαιρίνη A
- FIX** - Αντι αιμορροφιλική σφαιρίνη B
- FX** - Παρ. **STUART PROWER**.
- FXI** - Πρόδρομος θρομβοπλαστίνης
- FXII**- Παρ. επαφής. **HAGEMAN**
- FXIII**- Σταθεροποιητής του ινώδους

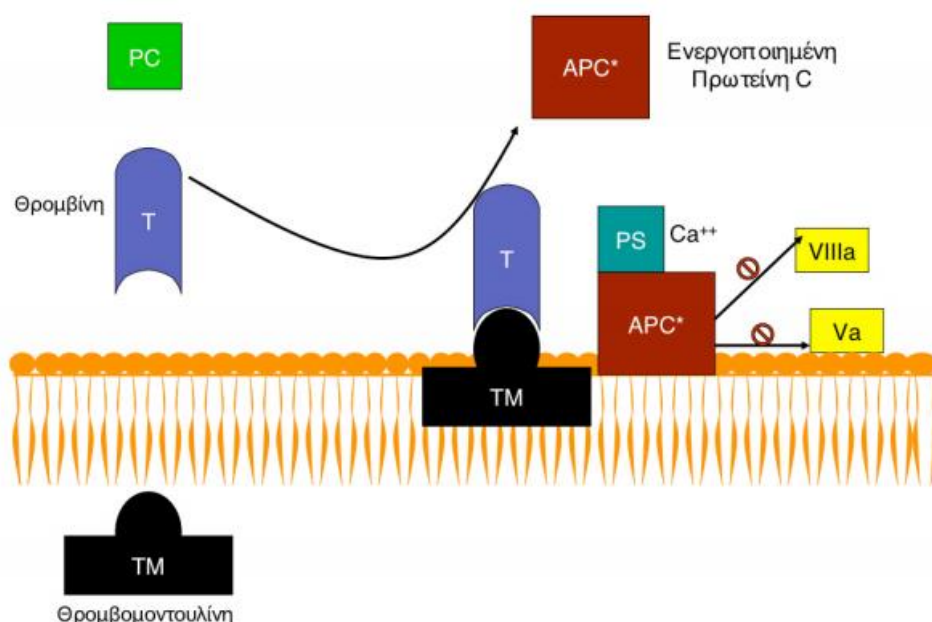
Εικόνα 37: Παράγοντες της πήξης

Το σύστημα της πήξης του αίματος έχει την ικανότητα να ρυθμίζει τα ένζυμα της αιμόστασης, έτσι ώστε το ινώδες να περιορίζεται στο σημείο της βλάβης και να μην γενικεύεται η όλη διαδικασία της πήξης.

Οι μηχανισμοί που αποτρέπουν τη γενίκευση της πήξης του αίματος περιλαμβάνουν τους φυσικούς αναστολείς της πήξης, όπως είναι η αντιθρομβίνη (AT), η πρωτεΐνη C (PC), η πρωτεΐνη S (PS), και ο αναστολέας της οδού του ιστικού παράγοντα (TFPI, tissue factor pathway inhibitor). Οι πρωτεΐνες C και S είναι K- βιταμινοεξαρτώμενες πρωτεΐνες.

Η αντιθρομβίνη (AT), όπως και άλλοι αναστολείς, ανήκει στην οικογένεια των σερπινών (serpins-serine protease inhibitors). Η αναστολή της θρομβίνης από την αντιθρομβίνη χωρίς την παρουσία συμπαραγόντων είναι ήπια. Επιταχύνεται όμως 2000 φορές με την παρουσία ηπαρίνης ή θειϊκής ηπαράνης της επιφάνειας των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Με την παρουσία της θρομβομοντουλίνης, που είναι πρωτεΐνη συνδεδεμένη στο ενδοθήλιο, η θρομβίνη ενεργοποιεί την PC, που με τη σειρά της, διασπά και αναστέλλει τη δράση των παραγόντων VIII και V. Η αντίδραση αυτή επιταχύνεται από τον συμπαραγόνα PS (εικ. 38).

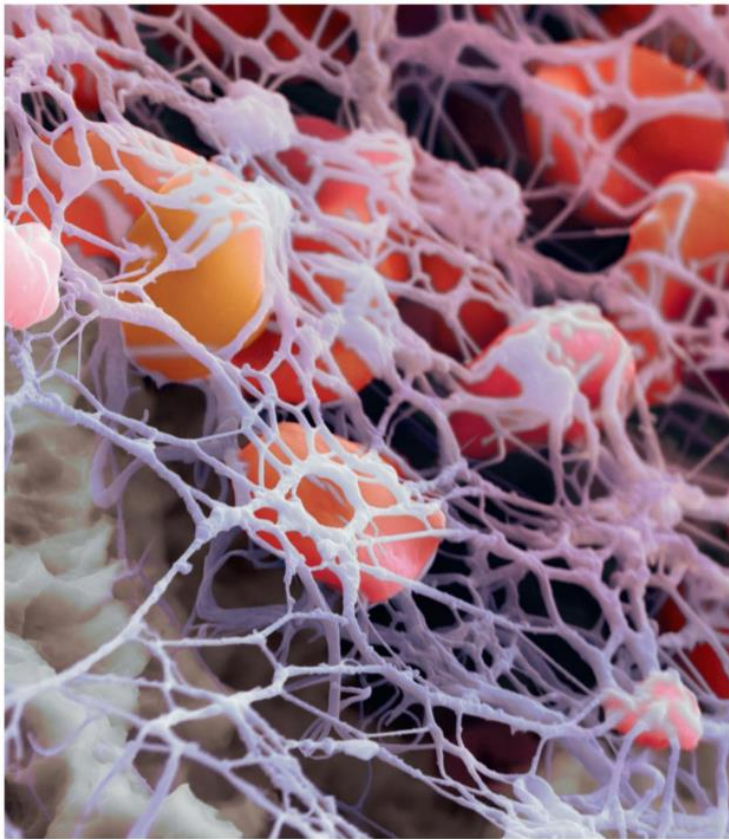


Εικόνα 38: Η οδός της πρωτεΐνης C

Οι φυσικοί αναστολείς της πήξης περιορίζουν και αδρανοποιούν σε μεγάλο βαθμό τη θρομβίνη, έτσι ώστε να μην είναι σε θέση να δημιουργήσει ινώδες (θρόμβο).

Έτσι το προθρομβωτικό στάδιο χαρακτηρίζεται από δημιουργία θρομβίνης, που αδρανοποιείται από φυσικούς ανασταλτικούς μηχανισμούς.

Κατά το θρομβωτικό στάδιο, η παραγωγή της θρομβίνης μεγιστοποιείται, ενώ οι φυσικοί αναστολείς της πήξης δεν επαρκούν για να την αδρανοποιήσουν, με επακόλουθο την δημιουργία θρόμβου (εικ. 39).



Carolina Biological Supply Co/Visuals Unlimited, Inc.

Εικόνα 39: Ερυθροκύτταρα παγιδευμένα στο πλέγμα ιώδους ενός θρόμβου.

Έλεγχος του μηχανισμού πήξης – Μηχανισμός ινωδόλυσης

Παράλληλα με τη δημιουργία του θρόμβου, δραστηριοποιείται το ινωδολυτικό σύστημα (εικ. 40).

Το ινωδολυτικό σύστημα και το σύστημα μεταλλοπρωτεΐναιών συμμετέχουν στο τελευταίο στάδιο της αιμόστασης. Πρόκειται για ένα σύνολο ενζύμων και αναστολέων που αποτελούν τον κύριο αμυντικό μηχανισμό, ο οποίος προστατεύει από τη θρόμβωση.

Περιλαμβάνει ένα ανενεργό προένζυμο, το πλασμινογόνο, το οποίο, αφού μετατραπεί σε ενεργό ένζυμο (πλασμίνη), διασπά την ινική σε διαλυτά προϊόντα.

Με την τοπική ή συστηματική παραγωγή του κύριου ενζύμου της ινωδολύσης, της πλασμίνης, επιτυγχάνεται η λύση του θρόμβου και σε συνεργασία με το σύστημα μεταλλοπρωτεϊνασών, η αποκατάσταση της βλάβης του αγγείου.

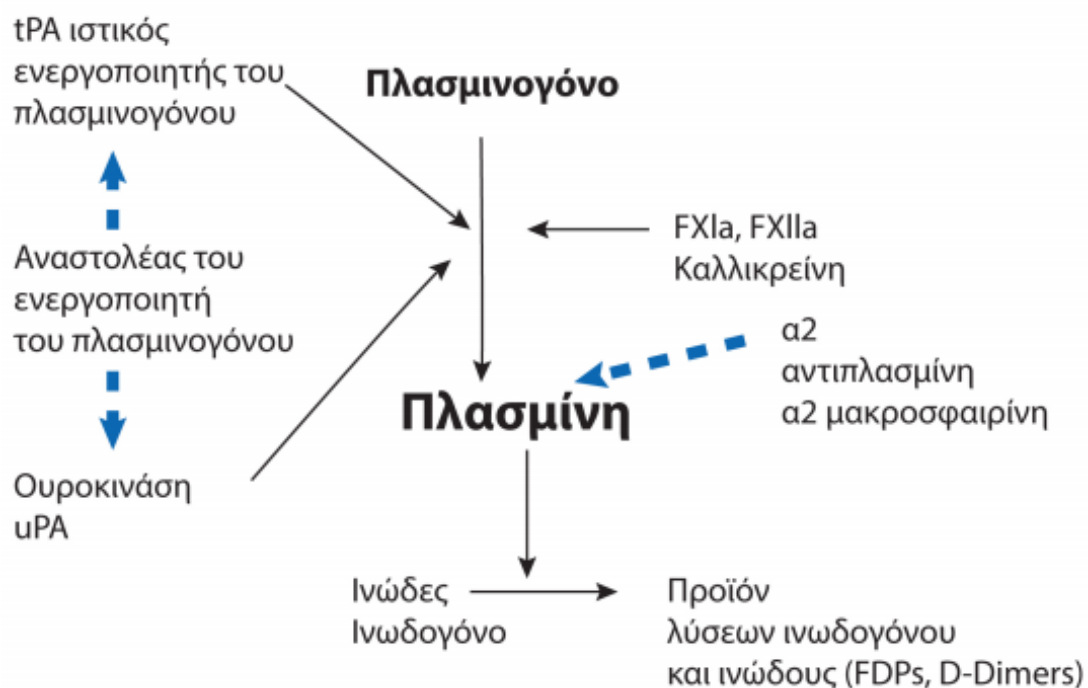
Η πλασμίνη παράγεται από μία ανενεργή ζυμογόνο δομή, το πλασμινογόνο,, όπως είναι ο ιστικός (t-PA) και ο ενεργοποιητής πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης (u-PA).

Η ενεργοποίηση του πλασμινογόνου γίνεται με τη δράση μιας σειράς από πρωτεάσες, οι οποίες είναι γνωστές ως ενεργοποιητές πλασμινογόνου, προκειμένου να σχηματισθεί η πλασμίνη. Ενεργοποιητές του πλασμινογόνου είναι;

(α) Ο ιστικός ενεργοποιητής (tPA), που παράγεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων.

(β) Ο ενεργοποιητής τύπου ουροκινάσης (uPA), που παράγεται στα νεφρικά κύτταρα.

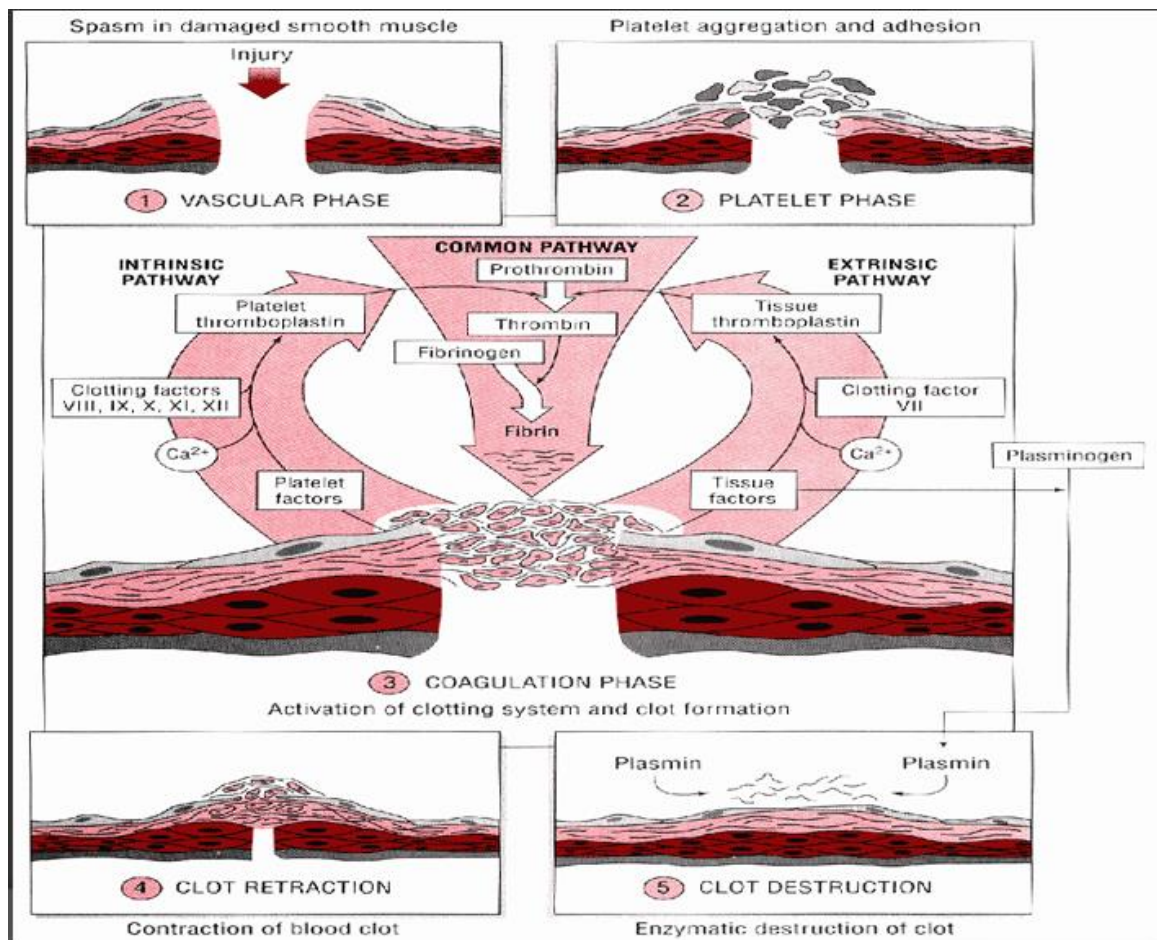
(γ) Πλασματικοί ενεργοποιητές, όπως οι παράγοντες XI, XII, το υψηλού μοριακού βάρους κινογόνο (HMWK) και η καλλικρεΐνη.



Εικόνα 40: Ρύθμιση του ινωδολυτικού μηχανισμού

Ο αιμοστατικός μηχανισμός, με τον οποίο επιτυγχάνεται η επίσχεση της αιμορραγίας, είναι ένας φυσιολογικός μηχανισμός άμυνας του οργανισμού (εικ. 41).

Ανεπάρκεια των παραγόντων πήξης ή αυξημένη δραστηριότητα του ινωδολυτικού συστήματος εκδηλώνεται ως αιμορραγικό σύνδρομο, ενώ ανεπάρκεια των αναστολέων της αιμόστασης ή αυξημένη δραστηριότητα του πηκτικού μηχανισμού οδηγεί κλινικά σε θρόμβωση [63].



Εικόνα 41: Μηχανισμός πήξης και ινωδόλυση – Δημιουργία και αποδόμηση θρόμβου.

ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ

Θρομβοφιλία είναι η προδιάθεση σχηματισμού θρόμβων στη αρτηριακό και φλεβικό αγγειακό δίκτυο. Η θρομβοφιλία αφορά βλάβες του μηχανισμού της αιμόστασης και όχι διαταραχές του αγγειακού τοιχώματος και της αιματικής ροής [63].

Υπόνοια θρομβοφιλικής διάθεσης τίθεται στις εξής περιπτώσεις:

1. Όταν παρουσιάζονται θρομβοεμβολικά επεισόδια σε ηλικία < 50 ετών
2. Σε υποτροπιάζοντα θρομβοεμβολικά επεισόδια
3. Σε θετικό ιστορικό θρομβώσεων
4. Σε απουσία εμφανούς προδιαθεσικού παράγοντα για εμφάνιση θρομβωτικού επεισοδίου (κύηση, λήψη αντισυλληπτικών, παχυσαρκία, επεμβάσεις).

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

Κληρονομικές θρομβοφιλικές διαταραχές

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

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

Επίκτητες θρομβοφιλικές διαταραχές

- Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
- Δρεπανοκυτταρική αναιμία
- Οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία
- Νεοπλασίες
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Αθηρωμάτωση
- Αρτηριακή υπέρταση
- Παθήσεις του ήπατος
- Νεφρωσικό σύνδρομο
- Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία
- Έλλειψη βιταμίνης Κ
- Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
- Σηψαιμία
- Φάρμακα (αντισυλληπτικά, βαρφαρίνη)

Παθογενετική συσχέτιση θρομβοφιλίας και απόφραξης φλέβας αμφιβληστροειδούς

Η παθογενετική συσχέτιση της θρομβοφιλίας με τις φλεβικές αμφιβληστροειδικές αποφράξεις αποτελεί σημείο διχογνωμίας και έρευνας την τελευταία δεκαετία.

Ο ρόλος των θρομβοφιλικών παραγόντων κινδύνου δεν είναι ξεκάθαρος. Ωστόσο, η συχνότητα ορισμένων διαταραχών αυξημένης πήκτικότητας του αίματος, που σχετίζονται με την εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων, είναι ιδιαίτερα υψηλή σε ασθενείς με οφθαλμικές αμφιβληστροειδικές ή και χοριοειδικές αποφράξεις, συμπεριλαμβανομένης και της απόφραξης κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς.

Οι διαταραχές αυτές περιλαμβάνουν την αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (σύνδρομο καρδιολιπίνης), την υπερομοκυστεϊναιμία, την ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, την ανεπάρκεια πρωτεΐνης S, την ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III, την παρουσία του παράγοντα V Leiden, την μετάλλαξη του γονιδίου προθρομβίνης G20210A, καθώς και τις διαταραχές λόγω υψηλών επιπέδων παραγόντων VII, IX και XI [66- 68].

Πρωτεΐνη C

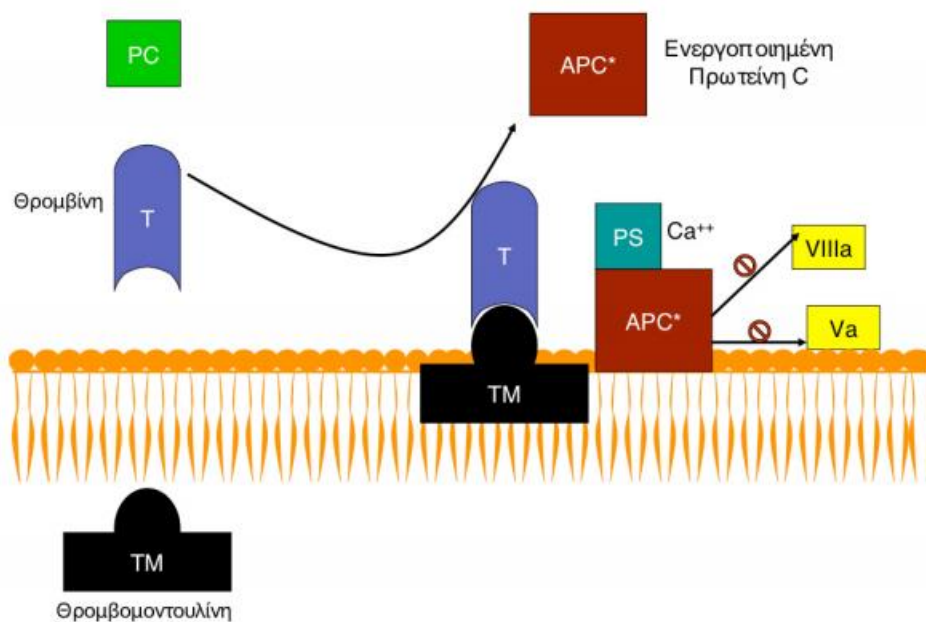
Είναι γνωστό ότι η πρωτεΐνη C συμμετέχει στον φυσιολογικό αντιπηκτικό μηχανισμό με ταυτόχρονη αντιφλεγμονώδη και νευροπροστατευτική δράση (εικ. 38) [69].

Η σύνθεσή της γίνεται στο ήπαρ και εξαρτάται από τη βιταμίνη K. Κυκλοφορεί ως προένζυμο και ενεργοποιείται από το σύμπλεγμα θρομβίνης- θρομβομοντουλίνης.

Με τους συμπαράγοντες πρωτεΐνη S και τα φωσφολιπίδια, απενεργοποιεί και συμμετέχει στην αποδόμηση των ενεργοποιημένων παραγόντων πήξης Va και VIIIa, ρυθμίζοντας τον σχηματισμό θρόμβου σε εστίες αγγειακής βλάβης [62].

Η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C αποτελεί σπάνια θρομβοφιλική γενετική διαταραχή που προδιαθέτει σε θρόμβωση κυρίως φλεβική [70].

Κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και η επίπτωσή της στον πληθυσμό κυμαίνεται από 0,2% - 0,5% [70].]



Εικόνα 38: Η οδός της πρωτεΐνης C

Επίκτητη ανεπάρκεια πρωτεΐνης C παρατηρείται σε διάφορες παθήσεις, όπως στην ηπατική νόσο, στη διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη και τη σηψαιμία [65].

Η παρουσία της αντίστασης στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C είναι αιμοστατική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από έλλειψη ανταπόκρισης στη δράση της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C [71]. Ευνοεί τη δημιουργία θρομβώσεων στον οργανισμό.

Μπορεί να είναι κληρονομική ή επίκτητη.

Η κληρονομική μορφή είναι ο γενετικός πολυμορφισμός του παράγοντα V Leiden V:Q506, ενώ η επίκτητη μορφή οφείλεται κυρίως σε αυξημένες συγκεντρώσεις του παράγοντα VIII [72- 74].

Η διαταραχή κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο και οι προσβεβλημένοι ασθενείς δεν παρουσιάζουν φυσιολογική αντιπηκτική απάντηση στο ενεργοποιημένο ένζυμο.

Η ανίχνευση του παράγοντα V:Q506 δεν ανευρίσκεται σε όλες τις περιπτώσεις απόφραξης φλέβας του αμφιβληστροειδούς, αλλά είναι συχνότερη σε ασθενείς με επαναλαμβανόμενες αμφιβληστροειδικές αποφράξεις και σε νέα άτομα με απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς [73-76].

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (σύνδρομο καρδιολιπίνης)

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (σύνδρομο καρδιολιπίνης) είναι μια θρομβοφιλική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από συστηματικές θρομβώσεις, αυτόματες αποβολές, αμφιβληστροειδικές αρτηριακές ή και φλεβικές αποφράξεις και την παρουσία κυκλοφορούντων αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (APL).

Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα διακρίνονται σε αντισώματα έναντι της καρδιολιπίνης (ACL) και στο αντιπηκτικό του λύκου (LA).

Ο αντιπηκτικός παράγοντας του λύκου είναι μια κυκλοφορούσα ανοσοσφαιρίνη, που προκαλεί επιβράδυνση της διαδικασίας πήξης του αίματος, αλλά συνδέεται παραδόξως με τις θρομβώσεις. Ανιχνεύεται σε ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, αλλά μπορεί να ανιχνευθεί και σε άτομα που δεν πάσχουν από την πάθηση. Τα άτομα αυτά παρουσιάζουν κατά κανόνα θετική τη δοκιμασία για τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και ψευδώς θετική τη δοκιμασία VDRL και έχουν 3-10 φορές αυξημένο κίνδυνο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό για επανειλημμένα θρομβωτικά επεισόδια [73].

Η θρομβοφιλική διάθεση που παρουσιάζεται στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο οφείλεται στην παρέμβαση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων στη φυσιολογική ενεργοποίηση και λειτουργία της πρωτεΐνης C και στην απενεργοποίηση των παραγόντων Va και VIIIa [77].

Υπερομοκυστεϊναιμία

Η ομοκυστεΐνη, ένα αμινοξύ που περιέχει θείο, συντίθεται από τον μεταβολισμό της μεθειονίνης και συμμετέχει σε μεταβολικές οδούς σχηματισμού άλλων αμινοξέων.

Η υπερομοκυστεϊναιμία έχει συσχετιστεί με αθηρωμάτωση και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ψωρίαση, σχιζοφρένεια, όγκους και επιπλοκές κύησης [78].

Μια μετα-ανάλυση των θρομβοφιλικών παραγόντων κινδύνου διαπίστωσε ότι μόνο τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης και αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων σχετίζονται με την απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς [66].

Άλλη όμως πρόσφατη μελέτη του Di Carua και συνεργατών δεν βρήκε συσχέτιση μεταξύ απόφραξης φλέβας αμφιβληστροειδούς και θρομβοφιλικών παραγόντων κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων ομοκυστεΐνης και αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων [56].

Τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντιφατικά όσον αφορά τον ρόλο των θρομβοφιλικών παραγόντων κινδύνου και της αυξημένης πηκτικότητας με την απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδούς και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ

Τα γονίδια είναι η κύρια φυσική και λειτουργική μονάδα κληρονομικότητας [79-81].

- Περιέχονται σε κάθε χρωμόσωμα και αποτελούνται από DNA.
- Κάθε άνθρωπος έχει δύο αντίγραφα κάθε γονιδίου.
- Τα γονίδια που έχουν περισσότερες από μια μορφές ονομάζονται αλληλόμορφα.
- Κατά την σύγκριση του γονιδιώματος δύο διαφορετικών ατόμων παρουσιάζονται διαφορές μόλις στο 1% των DNA αλληλουχιών τους, από τις οποίες το 0.02 % είναι αυτές που συμβάλουν στην μοναδικότητα των φυσικών χαρακτηριστικών κάθε ανθρώπου.

Οι γενετικοί πολυμορφισμοί (**SNPs**) είναι μεταβολές γονιδίων που συμβαίνουν τουλάχιστον στο 1% του πληθυσμού.

- Υπάρχουν περίπου 1,5 εκατομμύριο SNPs στο σύνολο του ανθρώπινου γονιδιώματος.
- Ένας ή περισσότεροι «σημειακοί νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί» (SNPs) μπορεί να καθορίζουν μια σειρά από χαρακτηριστικά
 - *την πιθανότητα εκδήλωσης συγκεκριμένων ασθενειών*
 - *τον βαθμό απόκρισής μας σε μια φαρμακευτική αγωγή*
 - *την ευαισθησία μας απέναντι σε εξωγενείς περιβαλλοντικούς παράγοντες*
 - *την επιρρέπεια σε μολύνσεις*
- Μπορεί να υπάρχει συσχέτιση της σύγχρονης παρουσίας πολλαπλών SNPs με την εκδήλωση των πολυπαραγοντικών παθήσεων (καρδιαγγειακά νοσήματα, σακχαρώδης διαβήτης και συγκεκριμένοι τύποι καρκίνου).

Σπάνιοι σημειακοί νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί οδηγούν σε μεταβολή στις ιδιότητες μιας κωδικοποιούμενης πρωτεΐνης (μέσω αντικατάστασης ενός αμινοξέος), που εμπλέκεται στη διαδικασία της πήξης και αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβωτικού επεισοδίου.

Οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί, που αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβωτικού επεισοδίου, επηρεάζοντας τις πρωτεΐνες που εμπλέκονται στη διαδικασία της πήξης, έχουν μελετηθεί εκτενώς ως πιθανοί παράγοντες κινδύνου για την απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδούς.

Βιβλιογραφικά, τα τελευταία χρόνια έχει βρεθεί ότι αιτιολογική συσχέτιση με την απόφραξη φλέβας έχουν οι εξής γονιδιακοί πολυμορφισμοί:

- οι πολυμορφισμοί του παράγοντα V G1691 A και H1299R
- ο πολυμορφισμός της προθρομβίνης G 20210
- ο πολυμορφισμός της αναγωγάσης του 5,1-methylenetetra-hydrofolate (MTHFR) C677T
- ο πολυμορφισμός του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου -1 (PAI -1) 4G/5G
- ο πολυμορφισμός του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE) I/D
- ο πολυμορφισμός του τύπου 1 υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II (AGTR1) A1166C
- ο πολυμορφισμός του συμπλέγματος της αναγωγάσης του υποξειδίου της βιταμίνης K subunit I G-1639A
- ο πολυμορφισμός της αδιπονεκτίνης +276G/T
- ο πολυμορφισμός της γλυκοπρωτεΐνης των αιμοπεταλίων Ia/IIa C807T/G873A
- ο πολυμορφισμός της μεταλλοπρωτεΐνάσης της μεσοκυττάριας ουσίας 2 (MMP2) 1306C/T.

Τα αποτελέσματα των μελετών είναι όμως αντιφατικά.

Θα αναφερθούμε στους κάτωθι πολυμορφισμούς, γιατί αυτοί δεν έχουν μελετηθεί στον ελληνικό πληθυσμό:

1. Στον πολυμορφισμό του συμπλέγματος της αναγωγάσης του υποξειδίου της βιταμίνης K subunit I (VKORCI)G-1639A
2. Στον πολυμορφισμό του τύπου 1 υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II (AGT1R) A1166C
3. Στον πολυμορφισμό της αδιπονεκτίνης +276G/T
4. Στον πολυμορφισμό της γλυκοπρωτεΐνης των αιμοπεταλίων Ia/IIa C807T/G873A
5. Στον πολυμορφισμό της μεταλλοπρωτεΐνάσης της μεσοκυττάριας ουσίας 2 (MMP2) 1306C/T

1. Πολυμορφισμός του συμπλέγματος της αναγωγής του υποξειδίου της βιταμίνης K subunit I G-1639A

Οι πρωτεΐνες που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K (vitamin K-dependent proteins), όπως οι παράγοντες πήξης II, VII, IX και X, η πρωτεΐνη C και S, παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην διαδικασία της πήξης και στην διατήρηση της αιματικής ροής.

Το ένζυμο **αναγωγή του υποξειδίου της βιταμίνης K** μεσολαβεί στην μετατροπή του υποξειδίου της βιταμίνης K 2,3 σε βιταμίνη K hydroquinone, που είναι σημαντική για την καρβοξυλίωση των παραγόντων πήξης.

Στο γονίδιο που κωδικοποιεί **το σύμπλεγμα της αναγωγής του υποξειδίου της βιταμίνης K subunit I** αναγνωρίστηκε πρόσφατα **ένας νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός (VKORCI G-1639A)**, ως πιθανός παράγοντας κινδύνου εμφάνισης απόφραξης της φλέβας του αμφιβληστροειδούς, σε πληθυσμούς της Τουρκίας και της Αυστρίας [82-84].

2. Πολυμορφισμός του τύπου 1 υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II (AGT1R) A1166C

Η **αγγειοτενσίνη II (AngII)** δρα ως ενδοκρινής, αυτοκρινής/παρακρινής και εσωκρινής ορμόνη. Είναι έντονο αγγειοσυσταλτικό. Διεγείρει κυρίως τον **τύπου 1 υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II (AGT1R)** και ρυθμίζει την συστηματική αρτηριακή πίεση και τον αγγειακό τόνο.

Η ενεργοποίηση του AGT1R προκαλεί επίσης ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αυξάνει την αγγειακή φλεγμονή και εμπλέκεται στην διαδικασία της αθηρογένεσης [85-86].

Ο πολυμορφισμός στο γονίδιο του τύπου 1 υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II (AGT1R) A1166C (rs5186) έχει αναγνωριστεί στην μη μεταφρασμένη περιοχή και έχει συσχετιστεί με την αρτηριακή υπέρταση, με αυξημένη διαστολική πίεση, καρδιακή υπερτροφία, παχυσαρκία, αρτηριακή δυσκαμψία, αθηροσκλήρωση και αυξημένο κίνδυνο απόφραξης κλάδου φλέβας αμφιβληστροειδούς [87-91].

3. Πολυμορφισμός της αδιπονεκτίνης +276G/T

Η **αδιπονεκτίνη** είναι μια πρωτεϊνική ορμόνη που ρυθμίζει διάφορες μεταβολικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της ρύθμισης της γλυκόζης και της οξείδωσης των λιπαρών οξέων. Έχει επίσης αγγειοπροστατευτικές ιδιότητες, όπως αντιφλεγμονώδεις, αντιαθηρωματικές και αντιδιαβητικές ιδιότητες.

Οι αγγειοπροστατευτικές ιδιότητες περιλαμβάνουν την πρόκληση αγγειοδιαστολής, την μείωση της πάχυνσης του ενδοθηλίου και την αναστολή έκφρασης μορίων πρόσφυσης [92-96].

Η συγκέντρωση της αδιπονεκτίνης στον ορό έχει ισχυρή γενετική συσχέτιση και η κληρονομικότητα εκτιμάται στο 88% [97].

Διάφορες μελέτες υποστηρίζουν τον σημαντικό παθογενετικό ρόλο των χαμηλότερων επιπέδων της αδιπονεκτίνης στο πλάσμα στην δυσκαμψία και την σκληρότητα των αρτηριών, υποστηρίζοντας ότι η αδιπονεκτίνη είναι αγγειοπροστατευτική ορμόνη [98].

Αντιθέτως η υψηλότερη συγκέντρωση της αδιπονεκτίνης στο πλάσμα σε πληθυσμούς με αυξημένο κίνδυνο καρδιοαγγειακών επεισοδίων συσχετίστηκε με μειωμένη εμφάνιση καρδιακών προσβολών. Ως εκ τούτου, η αδιπονεκτίνη έχει αντίστροφα συσχετιστεί με το εύρος του αυλού των αμφιβληστροειδικών αρτηριών σε υπερτασικούς ασθενείς και τα επίπεδά της στο πλάσμα μπορεί να θεωρηθούν ως δείκτης της αγγειακής νόσου ή δυσλειτουργίας σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου [99-100].

Επιπλέον, μελέτες αποκάλυψαν ότι **οι πολυμορφισμοί της αδιπονεκτίνης +276G/T** σχετίζονται με χαμηλότερα επίπεδα της αδιπονεκτίνης στο πλάσμα, καθώς και με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης απόφραξης κλάδου φλέβας του αμφιβληστροειδούς [91].

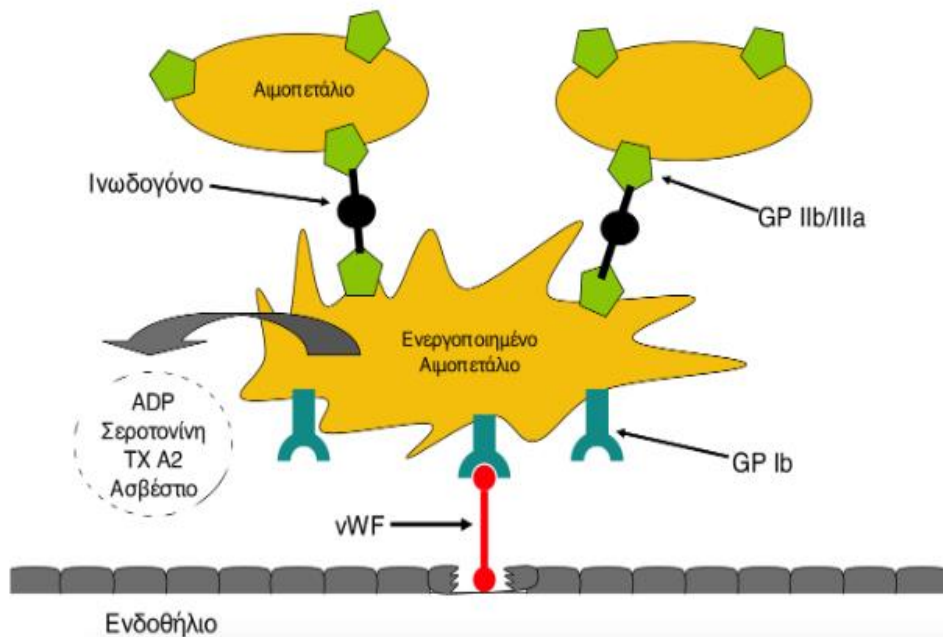
4. Πολυμορφισμός της γλυκοπρωτεΐνης των αιμοπεταλίων Ia/IIa C807T/G873A

Η **αιμοπεταλιακή γλυκοπρωτεΐνη Ia/IIa (GpIa/IIa)** είναι γλυκοπρωτεΐνη της επιφάνειας των αιμοπεταλίων και αποτελεί μεμβρανικό μοριακό σύμπλεγμα, που μεσολαβεί ως υποδοχέας για την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο υποενδοθηλιακό κολλαγόνο τύπου I και τύπου III (εικ. 42). Είναι το κλειδί για την έναρξη της θρόμβωσης.

Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία είναι πιθανόν να παίζει κάποιο ρόλο στην απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς. Η υπερομοκυστεϊναιμία και το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο μπορεί να προκαλέσουν ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και θρόμβωση.

Πρόσφατα βρέθηκε ότι η πυκνότητα της επιφανειακής έκφρασης των υποδοχέων της αιμοπεταλιακής γλυκοπρωτεΐνης Ia/IIa καθορίζεται από δύο συνδεδεμένους πολυμορφισμούς γονιδίου (C807T/G873A)

- Ο γονότυπος CC/GG σχετίζεται με μικρότερη **κυτταρική πυκνότητα των υποδοχέων της αιμοπεταλιακής γλυκοπρωτεΐνης Ia/IIa.**
- Ο γονότυπος CT/GA σχετίζεται με μεσαία **κυτταρική πυκνότητα των υποδοχέων της αιμοπεταλιακής γλυκοπρωτεΐνης Ia/IIa.**
- Ο γονότυπος TT/AA σχετίζεται με μεγαλύτερη **κυτταρική πυκνότητα των υποδοχέων της αιμοπεταλιακής γλυκοπρωτεΐνης Ia/IIa.**



Εικόνα 42: Ενεργοποίηση και προσκόλληση των αιμοπεταλίων

Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι πολυμορφισμοί αυτοί σχετίζονται με την αύξηση της πυκνότητας του υποδοχέα στα αιμοπετάλια, την επακόλουθη σταθεροποίηση των αιμοπεταλίων και την εμφάνιση θρομβοεμβολικής νόσου και απόφραξης φλέβας του αμφιβληστροειδούς [101, 102].

5. Πολυμορφισμός της μεταλλοπρωτεΐνάσης της μεσοκυττάριας ουσίας 2 (MMP2) 1306C/T

Οι μεταλλοπρωτεΐνάσες της μεσοκυττάριας ουσίας (MMPs) είναι μεγάλες ομάδες πρωτεασών, που εξαρτώνται από τον ψευδάργυρο και είναι υπεύθυνες για την μετατροπή της εξωκυττάριας πρωτεΐνης σε συνδετικό ιστό.

Παίζουν σημαντικό ρόλο σε πολλές παθήσεις, όπως στον καρκίνο, στην αγγειογένεση, στην αρτηριοσκλήρυνση, στη λειτουργία των αιμοπεταλίων και στις αγγειακές νόσους [103, 104].

Επίσης, βρέθηκε ότι η έκφραση των MMPs ήταν υψηλή κατά τη διάρκεια της αρχικής φάσης θρόμβωσης, σε ένα πειραματικό μοντέλο κουνελιού με τραυματική εν τω βάθει θρόμβωση.

Η ενεργοποίησή τους και η ενδογενής αναστολή τους σχετίζεται με τη νεοαγγείωση σε πολλές αμφιβληστροειδικές παθήσεις (ηλικιακή εκφύλιση ωχράς υγρού τύπου, παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς), όπως διαπιστώθηκε μετά από υαλοειδεκτομή [105].

Η συγκέντρωση αιμοπεταλίων μπορεί να ενεργοποιείται μέσω της απελευθέρωσης της MMP-2 από τα αιμοπετάλια [104].

Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι ο **MMP2-1306C/T πολυμορφισμός** είναι παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη απόφραξης φλέβας αμφιβληστροειδούς [105].

Ενώ η συσχέτιση μεταξύ αμφιβληστροειδικής ισχαιμίας και νεοαγγείωσης έχει μελετηθεί εκτενώς [106], δεν είναι ακόμα γνωστό, ποιοι μοριακοί ή γενετικοί παράγοντες καθορίζουν την ανάπτυξη νεοαγγείωσης, καθώς επίσης και την έκταση και εντόπιση της ισχαιμίας, που παρουσιάζεται μετά την ΑΦΑ.

Επίσης κανένας γονιδιακός πολυμορφισμός δεν έχει συσχετιστεί με την ισχαιμική μορφή της απόφραξης φλέβας αμφιβληστροειδούς.

Η αμφιβληστροειδική ισχαιμία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών λόγω της νεοαγγείωσης και απώλειας της όρασης. Ως εκ τούτου, η παρουσία ισχαιμίας αμφιβληστροειδούς και η έκτασή της μετά από ΑΦΑ έχει μεγάλη προγνωστική σημασία και σημαντικές επιπτώσεις για την θεραπευτική αντιμετώπιση [107- 109].

Η μεταλλοπρωτεΐνάση της εξωκυττάριας ουσίας 2 (MMP2), μια μεταλλοπρωτεΐνάση που έχει περισσότερο μελετηθεί από άλλες, έχει εμπλακεί στην αγγειακή ανάπλαση (110-111) και στην πρόωμη διάλυση των φλεβικών θρόμβων [112].

Δεδομένου ότι η MMP2 θεωρείται ότι αποτελεί το έναυσμα για την δυσλειτουργία των μικρών αγγείων, που προκαλείται από την ισχαιμία στα μεταβολικά απαιτητικά όργανα[113], παραμένει να διερευνηθεί η πιθανή συσχέτιση του πολυμορφισμού MMP2-1306C/T με την ισχαιμική μορφή της ΑΦΑ.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι:

A. Η εκτίμηση της ύπαρξης γενετικής προδιάθεσης στην απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς και ιδιαίτερα η διερεύνηση της ύπαρξης πιθανής αιτιολογικής συσχέτισης των σημειακών νουκλεοτιδικών πολυμορφισμών 5 γονιδίων, σχετικών με την πήξη και την αρτηριοσκλήρωση, με την απόφραξη κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς (ΑΚΦΑ) και την απόφραξη κλάδου κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς (ΑΚΚΦΑ) σε έναν ελληνικό πληθυσμό, συμπεριλαμβανομένων:

1. του πολυμορφισμού της αναγωγάσης του υποξειδίου της βιταμίνης K complex subunit I VKORC1 G-1639A
2. του πολυμορφισμού του τύπου 1 υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II (AGTR1) A1166C,
3. του πολυμορφισμού της αδιπονεκτίνης +276G/T,
4. του πολυμορφισμού της γλυκοπρωτεΐνης των αιμοπεταλίων Gp1a/IIa C807T/G873A και
5. του πολυμορφισμού της μεταλλοπρωτεΐνάσης της μεσοκυττάριας ουσίας 2 (MMP2) 1306C/T.

Οι γονιδιακοί αυτοί πολυμορφισμοί δεν έχουν μελετηθεί στον ελληνικό πληθυσμό.

B. Η διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης του πολυμορφισμού MMP2-1306C/T με την ισχαιμική μορφή της ΑΦΑ.

ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΣ

Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν συνολικά 69 ασθενείς με διάγνωση απόφραξης φλέβας αμφιβληστροειδούς, οι οποίοι προσήλθαν στην Πανεπιστημιακή Οφθαλμολογική Κλινική των Ιωαννίνων και 82 άτομα της ομάδας ελέγχου, του ίδιου ηλικιακού εύρους.

Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Νοσοκομείου και γραπτή συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης ελήφθη από όλους τους ασθενείς και τα άτομα της ομάδας ελέγχου. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη δήλωση του Elsiniki.

Το υλικό περιλάμβανε 45 ασθενείς με απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς (ΑΚΦΑ) και 24 ασθενείς με απόφραξη κλάδου κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς (ΑΚΚΦΑ).

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη οφθαλμολογική εξέταση, σε έμμεση οφθαλμοσκόπηση και σε εξέταση βυθού στη σχισμοειδή λυχνία υπό μυδρίαση. Η έγχρωμη φωτογραφία βυθού και η φλουοροαγγειογραφία ελήφθησαν με τη χρήση κάμερας βυθού (Topcon).

Η διάγνωση της ΑΚΦΑ καθορίστηκε με βάση την ανεύρεση της παρουσίας εκτεταμένων επιπολής φλογοειδών ή εν τω βάθει αμφιβληστροειδικών αιμορραγιών σε όλα τα τεταρτημόρια του αμφιβληστροειδούς, με ή χωρίς υπεραιμία ή οίδημα του οπτικού δίσκου, διαστολής και ελίκωσης φλεβών, οιδήματος του αμφιβληστροειδούς και οιδήματος της ωχράς και αποφραγμένων φλεβών.

Η ΑΚΚΦΑ διαγνώσθηκε με την εικόνα αμφιβληστροειδικών αιμορραγιών στο τεταρτημόριο του αμφιβληστροειδούς που αντιστοιχεί στην περιοχή άδρευσης του αποφραγμένου φλεβικού κλάδου και την παρουσία διάσπαρτων επιπολής και εν τω βάθει αμφιβληστροειδικών αιμορραγιών, διαστολής και ελίκωσης φλεβών, ενδοαμφιβληστροειδικών μικροαγγειακών ανωμαλιών (IRMA - intraretinal microvascular abnormalities) και αποφραγμένων φλεβών ή φλεβών με περιχειρίδες.

Παρόλο που οι αξιοσημείωτες, εκτεταμένες ενδοαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες, οι βαμβακόμορφες κηλίδες, το έλλειμμα του κορικού αντανακλαστικού και η χαμηλή οπτική οξύτητα υποδεικνύουν ισχαιμική ΑΦΑ, το αγγειακό έλλειμμα του τριχοειδικού δικτύου

(retinal capillary nonperfusion-RCNP), όπως αποκαλύπτεται με την φλουροαγγειογραφία (FA), είναι η βασική παράμετρος που χρησιμοποιείται για την διάκριση μεταξύ ισχαιμικής και μη ισχαιμικής μορφής ΑΦΑ.

Συγκεκριμένα, η συνολική περιοχή αγγειακού ελλείματος των τριχοειδικού δικτύου (RCNP) [114] μετρήθηκε με βάση την περιοχή – διάμετρο της οπτικής θηλής (disc area-DA). Η ισχαιμική ΑΦΑ διαχωρίστηκε από την μη ισχαιμική μορφή ΑΦΑ σύμφωνα με τα κριτήρια των μελετών CVOS και BVOS (ισχαιμική ΑΚΦΑ και ισχαιμική ΑΚΚΦΑ, >10DA and >5DA αντίστοιχα)[108- 109].

Προκειμένου να ξεπεραστεί η χαμηλή ποιότητα των εικόνων και η αδυναμία εκτίμησης του βαθμού απώλειας του τριχοειδικού δικτύου, λόγω των αμφιβληστροειδικών αιμορραγιών, έγινε επανάληψη της φλουροαγγειογραφίας σε εκείνες τις περιπτώσεις, σε μια επόμενη εξέταση (συνήθως μετά από 3 μήνες), όταν είχαν απορροφηθεί οι αιμορραγίες.

Όσον αφορά την ΑΚΚΦΑ, μόνο αποφράξεις των κύριων κλάδων της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς (που επηρεάζουν ένα τουλάχιστον τεταρτημόριο του αμφιβληστροειδούς) συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

Κριτήρια αποκλεισμού ασθενών από τη μελέτη αυτή αποτέλεσαν το ιστορικό οφθαλμικού τραύματος, ραγοειδίτιδας, καρκίνου και ηπατικής ή νεφρικής δυσλειτουργίας.

Κριτήρια αποκλεισμού ατόμων της ομάδας ελέγχου ήταν το ιστορικό απόφραξης αρτηρίας ή φλέβας αμφιβληστροειδούς, εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, πνευμονικής εμβολής, εμφράγματος του μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Σε όλους τους συμμετέχοντες έγινε καταγραφή της ηλικίας, του φύλου και της ύπαρξης αρτηριακής υπέρτασης, υπερλιπιδαιμίας, σακχαρώδους διαβήτη, γλαυκώματος, ιστορικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, της λήψης αντιπηκτικής αγωγής και του καπνίσματος.

Επίσης όλοι οι συμμετέχοντες ελέγχθηκαν για αποφρακτική άπνοια κατά τη διάρκεια του ύπνου έμμεσα, με τη συμπλήρωση ενός απλού ερωτηματολογίου (Epworth Sleepiness Scale- ESS), το οποίο υπολογίζει τον υποκειμενικό χρόνο υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας [115].

Όλα τα άτομα έπρεπε να βαθμολογήσουν πόσο πιθανό είναι να τους πάρει ο ύπνος σε διαφορετικές καταστάσεις. Κάθε απάντηση βαθμολογήθηκε με μια σκάλα από το 0 έως το 3.

Οι τιμές του ESS έχουν εύρος από το μηδέν (απίθανο να τους πάρει ο ύπνος σε οποιαδήποτε περίπτωση) έως το 24 (υψηλή πιθανότητα να τους πάρει ο ύπνος και στις 8 περιπτώσεις).

Με βάση το τελικό σκορ των ESS, οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε εκείνους με σκορ < 11 (χαμηλός κίνδυνος υπνηλίας και σε εκείνους με σκορ \geq 11 (υψηλός κίνδυνος υπνηλίας) [116].

Γονοτύπηση

Δείγματα αίματος ελήφθησαν σε σωλήνες που περιείχαν EDTA και αποθηκεύτηκαν στους -20°C μέχρι την περαιτέρω ανάλυση. Το DNA εξήχθη από το περιφερικό αίμα με τη χρήση του QIAamp DNA Blood mini kit (Qiagen), σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.

Ο γονότυπος AGTR1 A1166C (rs5186) καθορίστηκε με την αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR-RFLP, αλληλο-ειδική PCR) με την χρήση ειδικής αλληλουχίας primers, όπως περιγράφηκε προηγουμένως [117]. Τα primers που χρησιμοποιήθηκαν ήταν F: 5'GCACCATGTTTTGAGGTTG-3' και R:5'-CGACTACTGCTTAGCATA-3'. Το τελικό προϊόν PCR υπέστη πέψη με τη χρήση 0,5 U ενζύμου περιορισμού DdeI (NEB) στους 37°C κατά τη διάρκεια όλης της νύχτας. Το προϊόν της πέψης τοποθετήθηκε σε 2% ζελ αγαρόζης και οπτικοποιήθηκε με τη χρήση βρωμιούχου αιθιδίου. Η παρουσία του πολυμορφισμού κατέληξε σε μπάντες 412 bp, 118 bp and 10 bp. Ωστόσο, η απουσία του υποδείχτηκε από την παρουσία μιας μόνο μπάντας 530 bp.

Ο πολυμορφισμός της αδιπονεκτίνης +276 G/T (rs1501299) επίσης καθορίστηκε με την πραγματοποίηση PCR-RFLP. Τα primers που χρησιμοποιήθηκαν ήταν F: 5'-GTCTAGGCCTTAGTTAATAATGAAGG-3' and R: 5' -GTGAGAAAGGAGATCCAGGTAA-3' όπως περιγράφηκε προηγουμένως. [118]. Το τελικό προϊόν PCR υπέστη περιοριστική πέψη με τη χρήση 0,5 U ενζύμου StuI (NEB) στους 37°C κατά τη διάρκεια όλης της νύχτας. Το προϊόν της πέψης τοποθετήθηκε σε 2% ζελ αγαρόζης και έγινε ορατό με τη χρήση

βρωμιούχου αιθιδίου. Η παρουσία του αλληλόμορφου T κατέληξε σε μια μπάντα 106 bp. Ωστόσο, η παρουσία του αλληλόμορφου G υποδείχτηκε από την παρουσία των μπαντών 80 bp and 26 bp.

Η γονοτύπηση για τον πολυμορφισμό MMP2-1306 C/T (rs243865) πραγματοποιήθηκε μέσω μεθόδων PCR-RFLP όπως περιγράφηκε προηγουμένως. [119]. Οι αλληλουχίες των primers ήταν ως εξής: F: 5' -CTTCCTAGG CTGGTCCTTACTGA-3' και R: 5' -CTGAGACCT GAAGAG CTAAAGAGCT-3'. Η περιοριστική αντίδραση κάθε προϊόντος PCR πραγματοποιήθηκε με 5 U XspI (Fermentas). Η πέψη κατέληξε σε δύο κλάσματα με ένα μήκος των 188 bp και 5 bp για το αλληλόμορφο C και σε τρία κλάσματα με ένα μήκος των 162 bp, 26 bp και 5 bp για το αλληλόμορφο T.

Η PCR για τον πολυμορφισμό Gria/IIa πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη μέθοδο του Dodson και των συνεργατών [102]. Περιληπτικά, μια πολύπλοκη PCR δύο σταδίων πραγματοποιήθηκε, η πρώτη με τη χρήση ως αλληλουχίες primer εσώνιο G, εξώνιο 8, 807C και 807T, και η δεύτερη με τη χρήση εσωνίου G, εξωνίου 8, 873A και 873G. Εσώνιο GF: 5' -GATTTAACTTCCCAGCTGCCTTC-3', Εξώνιο 8 f: 5' -CTCAGTATATTGTCATGGTTGCATTG-3', 807 CF: 5' -GTGGGGACCTCACAACACATGC-3', 807 TF: 5' ATGGTGGGGACCTCAACAAACACATAT-3', 873 GF: 5' -GGTGGGCGACGAAGTGCTAGG-3' and 873 AF: 5' -GGTGGGCGACGAAGT GCTAGA-3'. Η ηλεκτροφόρηση πραγματοποιήθηκε σε ζελ αγαρόζης 2% και έγινε χρώση με βρωμιούχο αιθίδιο.

Η γονοτύπηση για τον πολυμορφισμό VKORC1 G-1639A (rs9923231) πραγματοποιήθηκε με τη χρήση PCR-RFLP. Η αλληλουχία των νουκλεοτιδίων σε ειδικούς primers για τον μονονουκλεοτιδικό πολυμορφισμό VKORC1 G-1639A ήταν ως ακολούθως: F: 5' -GCCAGCAGGAGAGGGAAATA-3' και R: 5' - AGTTTGGACTACAGGTGCCT-3'. [120]. Για την περιοριστική ανάλυση, τα προϊόντα της ενίσχυσης επώαστηκαν στους 37°C κατά τη διάρκεια όλης της νύχτας με 5 U MspI (HpaII) (Thermo Fisher Scientific, USA). Στην περίπτωση του G στη θέση -1639 του ενισχυμένου κλάσματος, που αποτελείτο από 290, bps χωρίστηκαν σε δύο κλάσματα των 168 και 122 bps. Η αντικατάσταση από G σε A οδήγησε στην απώλεια της θέσης περιορισμού, και κλάσμα του προωθητή (290 bps) δεν μπορούσε να διασπαστεί.

Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα αναλύθηκαν με τη χρήση SPSS 22.0 (SPSS, Inc).

Συνεχή δεδομένα εκφράστηκαν ως μέση τιμή \pm SD.

Τεστ κανονικότητας πραγματοποιήθηκαν για την ηλικιακή κατανομή, και Mann-Whitney τεστ εφαρμόστηκε για την σύγκριση διάμεσης τιμής μεταξύ ατόμων ελέγχου και ασθενών με απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς.

Τα δεδομένα παρουσιάστηκαν ως τιμές και εκατοστιαίες αναλογίες.

Το χ^2 τεστ ή το τεστ ακριβούς κατανομής του Fisher χρησιμοποιήθηκαν επίσης για να συγκρίνουν την κατανομή των πολυμορφισμών AGTR1 A1166C, +276 G/T της αδιπνεκτίνης, MMP2- 1306C/T, Grla/IIa C807T/G873A, VKORCI G-1639A μεταξύ ασθενών με απόφραξη κλάδου ή κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς και ατόμων της ομάδας ελέγχου.

Ο λόγος πιθανοτήτων (Odds ratios -OR) και τα διαστήματα εμπιστοσύνης (confidence intervals -CIs) 95% υπολογίστηκαν με το χ^2 τεστ ή το τεστ ακριβούς κατανομής του Fisher, όταν υπήρχε στατιστική σημαντικότητα.

Οι τιμές σημαντικής πιθανότητας επίσης διορθώθηκαν με πολλαπλές δοκιμές (Bonferroni correction; P_c).

Το ισοδύναμο του Hardy-Weinberg, όσον αφορά την κατανομή των γονότυπων στην ομάδα ελέγχου εκτιμήθηκε με το χ^2 τεστ.

Για να καθοριστεί η συσχέτιση των γονότυπων (CC και AC σε σχέση με AA) του πολυμορφισμού AGTR1 A1166C, των γονότυπων (CT/GA + TT/AA vs. CC/GG) του πολυμορφισμού Grla/IIa C807T/G873A, του σακχαρώδους διαβήτη και της λήψης αντιπηκτικής αγωγής με την ΑΚΦΑ, εφαρμόστηκε ένα μοντέλο παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών.

Επίσης μοντέλο παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών εφαρμόστηκε για τον καθορισμό της συσχέτισης των γονότυπων (CC και AC vs. AA) του πολυμορφισμού AGTR1 A1166C, των γονότυπων (CT/GA + TT/AA vs. CC/GG) του πολυμορφισμού Grla/IIa C807T/G873A, των γονότυπων (GT και TT vs. GG) του πολυμορφισμού της αδιπνεκτίνης + 276 G/T και της λήψης αντιπηκτικής αγωγής με την απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδούς σε ασθενείς > 75 ετών.

Οι τιμές P που βρέθηκαν ήταν two-tailed και καθορίστηκε ότι είναι σημαντικές όταν P<0.05.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ατόμων της μελέτης παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Δεν βρέθηκε στατιστική διαφορά μεταξύ των ομάδων ως προς την ηλικία και το φύλο.

Οι συχνότητες του σακχαρώδη διαβήτη και της λήψης αντιπηκτικής αγωγής ήταν μεγαλύτερες στην ομάδα με ΑΚΦΑ από την ομάδα ελέγχου.

Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με ΑΚΚΦΑ ή ΑΚΦΑ και των ατόμων της ομάδας ελέγχου όσον αφορά την αρτηριακή υπέρταση, την υπερλιπιδαιμία, το ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, την κατάσταση του καπνίσματος, ή την υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας.

Υπήρχαν στατιστικά σημαντικά περισσότεροι γλαυκωματικοί ασθενείς μεταξύ των ασθενών με ΑΚΚΦΑ σε σύγκριση με τα άτομα της ομάδας ελέγχου, ενώ δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ύπαρξη γλαυκώματος μεταξύ των ασθενών με ΑΚΦΑ και των ατόμων της ομάδας ελέγχου.

Η κατανομή του γονότυπου και η συχνότητα των αλληλόμορφων στους πολυμορφισμούς AGTR1 A1166C, αδιπονεκτίνης +276 G/T, MMP2-1306C/T, Gp1a/IIa C807T/G873A και VKORC1 G-1639A στους ασθενείς με ΑΚΚΦΑ ή ΑΚΦΑ και στα άτομα της ομάδας ελέγχου παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Οι παρατηρούμενες και οι αναμενόμενες συχνότητες των πολυμορφισμών στις ομάδες ελέγχου ήταν σύμφωνες με το ισοδύναμο των Hardy–Weinberg.

Πίνακας 1 Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΑΦΑ και των ατόμων της ομάδας ελέγχου.

| | ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ (82) | ΑΚΚΦΑ (24) | * | ΑΚΦΑ (45) | † |
|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|--------|----------------------|---------|
| ΗΛΙΚΙΑ | 71.3±13.3 | 71.9±8.9 | | 71.5±9.5 | |
| ΦΥΛΟ (Γ/Α) | 33/49 | 11/13 | 0.625 | 20/25 | 0.646 |
| ΥΠΕΡΤΑΣΗ | 71(86.6) | 19 (79.2) | 0.352 | 44 (97.8) | 0.055 |
| ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ | 68 (82.9) | 18 (75) | 0.365 | 43 (95.5) | 0.057 |
| ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ | 2 (2.4) | 4 (16.7) | 0.007 | 11 (24.4) | <0.0001 |
| ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ | 1 (1.1) | 0 (0) | 1.0 | 4 (8.9) | 0.053 |
| ΓΛΑΥΚΩΜΑ | 2 (2.2) | 5 (20.8) | 0.0046 | 5 (11.1) | 0.053 |
| ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ | 1(1.1) | 7 (29.2) | 0.0001 | 13 (28.9) | <0.001 |
| ΚΑΠΝΙΣΜΑ | 3 (3.4) | 3 (12.5) | 0.109 | 5 (11.1) | 0.599 |
| ΥΠΝΗΛΙΑ (ESS) | 9.27±1.45 | 9.42 ±2.2 | 0.695 | 9.38±1.40 | 0.952 |
| <u>ESS > 11</u> | 13 (15.85) | 6 (25) | 0.351 | 9 (20) | 0.555 |

* *Statistical significance συγκρίνοντας ΑΚΚΦΑ και ομάδα ελέγχου.*

† *Statistical significance συγκρίνοντας ΑΚΦΑ και ομάδα ελέγχου.*

Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέση τιμή ± SD ή ως αριθμός ασθενών (ποσοστό)

Πίνακας 2: Κατανομή των γονοτύπων και των αλληλόμορφων στους 5 γονιδιακούς πολυμορφισμούς μεταξύ των ατόμων της ομάδας και των ασθενών με ΑΦΑ.

| | Άτομα ομάδας ελέγχου (n=82) | Ασθενείς με ΑΦΑ (n=69) | Ασθενείς με ΑΚΚΦΑ (n=24) | Ασθενείς με ΑΚΦΑ (n=45) |
|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| AGTR1 rs5186 | | | | |
| AA | 60 (73) | 33(47.8) | 15(62.5) | 18(40) |
| AC | 21 (25.6) | 24 (34.8) | 8 (33) | 16(35.5) |
| CC | 1 (1.2) | 12 (17.4) | 1(4) | 11(24.4) |
| P(Pc) | | 0.000282 (0.000846) | 0.321 | 0.000011 (0.000033) |
| A | 141 (86) | 90 (65.2) | 38 (79.2) | 52 (57.8) |
| C | 23 (14) | 48 (34.8) | 10 (28.2) | 38 (42.2) |
| P | | 0.000023 | 0.2624 | 0.00001 |
| OR (95% CI) | | 3.27 (1.86-5.74) | | 4.48 (2.44-8.23) |
| VKORCI G-1639A | | | | |
| AA | 11(13.4) | 6 (8.7) | 3(12.5) | 3(6.6) |
| GA | 38(46.3) | 33 (47.8) | 12(0.5) | 21(46.6) |
| GG | 33(40.2) | 30 (43.5) | 9(37.5) | 21(46.6) |
| P | | 0.653 | 0.522 | 0.948 |
| A | 60 (36.6) | 45 (32.6) | 18 (37.5) | 27 (30) |
| G | 104 (63.4) | 93 (67.4) | 30 (62.5) | 63 (70) |
| P | | 0.470 | 0.908 | 0.290 |
| adiponectin +276 G/T | | | | |
| GG | 41(50) | 29 (42) | 9(37.5) | 20(44.4) |
| GT | 32(39) | 33 (47.8) | 14(58.3) | 19(42.2) |
| TT | 9(10.9) | 7 (10.2) | 1(4.1) | 6(13.3) |
| P | | 0.545 | 0.214 | 0.839 |
| G | 114 (69.5) | 91 (65.9) | 32 (66.7) | 59 (65.6) |
| T | 50 (30.5) | 47 (34.1) | 16 (33.3) | 31 (34.4) |
| P | | 0.508 | 0.708 | 0.517 |

| | | | | |
|---------------------------------|------------|------------------------|------------------|---------------------|
| MMP2 1306C/T | | | | |
| CC | 40(48.7) | 33 (47.8) | 10(41) | 23(51.1) |
| CT | 35(42.6) | 34 (49.3) | 13(54.1) | 21(46.6) |
| TT | 7(8.5) | 2 (2.9) | 1(4.1) | 1(2.2) |
| P | | 0.307 | 0.629 | 0.444 |
| C | 115 (70.1) | 100 (72.4) | 33 (68.7) | 67 (75.3) |
| T | 49 (29.9) | 38 (27.6) | 15 (31.3) | 23 (24.7) |
| P | | 0.654 | 0.855 | 0.465 |
| Gp Ia/Ia C807T/G873A | | | | |
| CC/GG | 34(41.4) | 7 (10.1) | 4(16.6) | 3(6.6) |
| CT/GA | 39(47.5) | 57 (82.6) | 19(79.1) | 38(84.4) |
| TT/AA | 9(10.9) | 5 (7.3) | 1(4.1) | 4(8.8) |
| P(Pc) | | 0.000023 (0.000069) | 0.024 (0.072) | 0.00001 0.00003 |
| C/G | 214 (65.3) | 142 (51.4) | 54 (58.1) | 88 (48.9) |
| T/A | 114 (34.7) | 134 (48.6) | 39 (41.9) | 92 (51.1) |
| P | | 0.0006 | 0.2048 | 0.0004 |
| OR (95% CI) | | 1.77 (1.28-2.46) | | 1.96 (1.35-2.84) |

Τα δεδομένα εκφράζονται σαν αριθμοί ατόμων (ποσοστό)

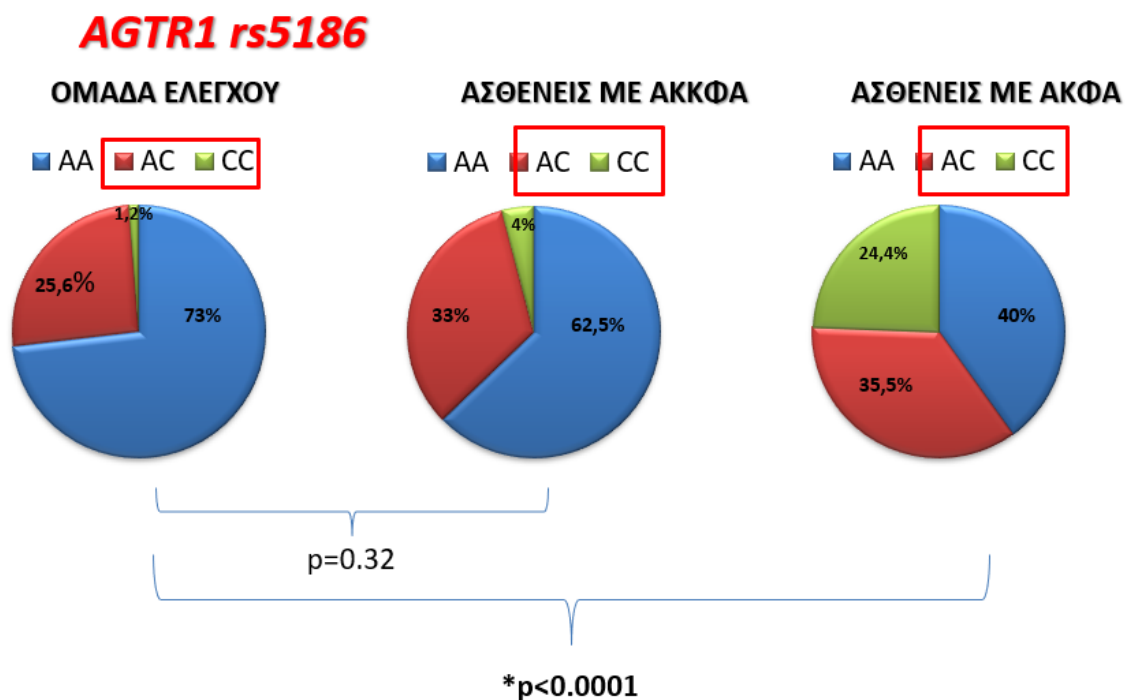
Οι τιμές P σε σύγκριση με τα άτομα ομάδας ελέγχου

Οι τιμές Odds ratio σε σύγκριση με τα άτομα ομάδας ελέγχου στις κατανομές των αλληλόμορφων

OR odds ratio, Pc P after Bonferroni correction, CI confidence interval

Οι συχνότητες των γονοτύπων AA, AC και CC στον πολυμορφισμό AGTR1 A1166C στους ασθενείς με ΑΚΦΑ ήταν 40, 35.5 και 24.4%, ενώ στα άτομα της ομάδας ελέγχου ήταν αντίστοιχα 73, 25.6 και 1% (εικ. 43). Οι συχνότητες των αλληλόμορφων A και C ήταν 57.8% and 42.2% στην ομάδα με ΑΚΦΑ και 86% και 14% στην ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα (πίνακας 3).

Οι φορείς του αλληλόμορφου C του πολυμορφισμού AGTR1 A1166C είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΚΦΑ σε σύγκριση με τους φορείς του αλληλόμορφου A ($P = 0.00001$, OR 4.48; 95% CI 2.44–8.23).



χ^2 test-Bonferroni correction

Εικόνα 43: Η κατανομή του γονότυπου στον πολυμορφισμό AGTR1 A1166C

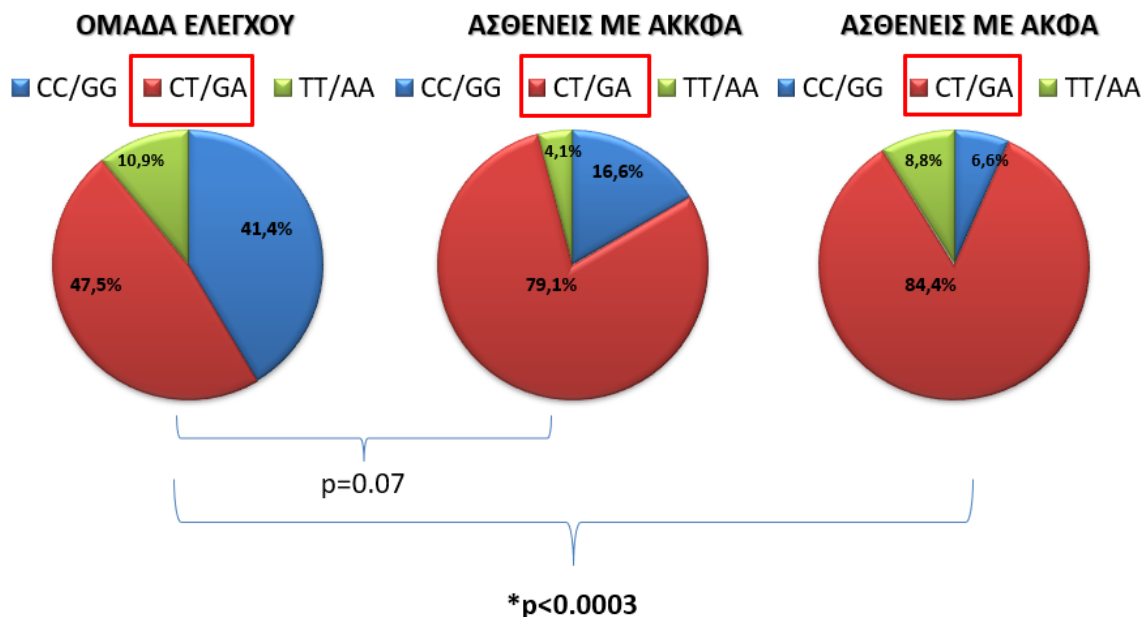
Πίνακας 3: Η συχνότητα των αλληλόμορφων στον πολυμορφισμό AGTR1 A1166C

| AGTR1 rs5186 (alleles) | Ομάδα ελέγχου (%) | Ασθενείς με ΑΚΚΦΑ (%) | Ασθενείς με ΑΚΦΑ (%) |
|---------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| A | 86 | 79 | 57.8 |
| C | 14 | 21 | 42.2 |
| P | | 0.26 | <0.0001 |
| OR (95% CI) | | | 4.48 (2.44-8.23) |

Οι συχνότητες των γονοτύπων CC/GG, CT/GA και TT/AA στον πολυμορφισμό Gr Ia/IIa C807T/G873A ήταν 6.6, 84.4 και 8.8% σε ασθενείς με ΑΚΦΑ, 16.6, 79.1 και 4.1% στους ασθενείς με ΑΚΚΦΑ, ενώ στα άτομα της ομάδας ελέγχου αυτοί ήταν 41.4, 47.5 και 10.9%, αντίστοιχα (εικ. 44). Οι συχνότητες των αλληλόμορφων C/G και T/A ήταν 48.9% και 51.1% στην ομάδα με ΑΚΦΑ και 65.3% και 34.7% στην ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα. (πίνακας 4).

Οι φορείς του αλληλόμορφου T/A του πολυμορφισμού Gr Ia/IIa C807T/G873A είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΚΦΑ, σε σύγκριση με τους φορείς του αλληλόμορφου C/G (P = 0.0004, OR 1.96; 95% CI 1.35–2.84).

Gp Ia/IIa C807T/G873A



X2 test-Bonferroni correction

Εικόνα 44: Η κατανομή του γονότυπου στον πολυμορφισμό *Gp Ia/IIa C807T/G873A*

Πίνακας 4: Η συχνότητα των αλληλόμορφων στον πολυμορφισμό *Gp Ia/IIa C807T/G873A*.

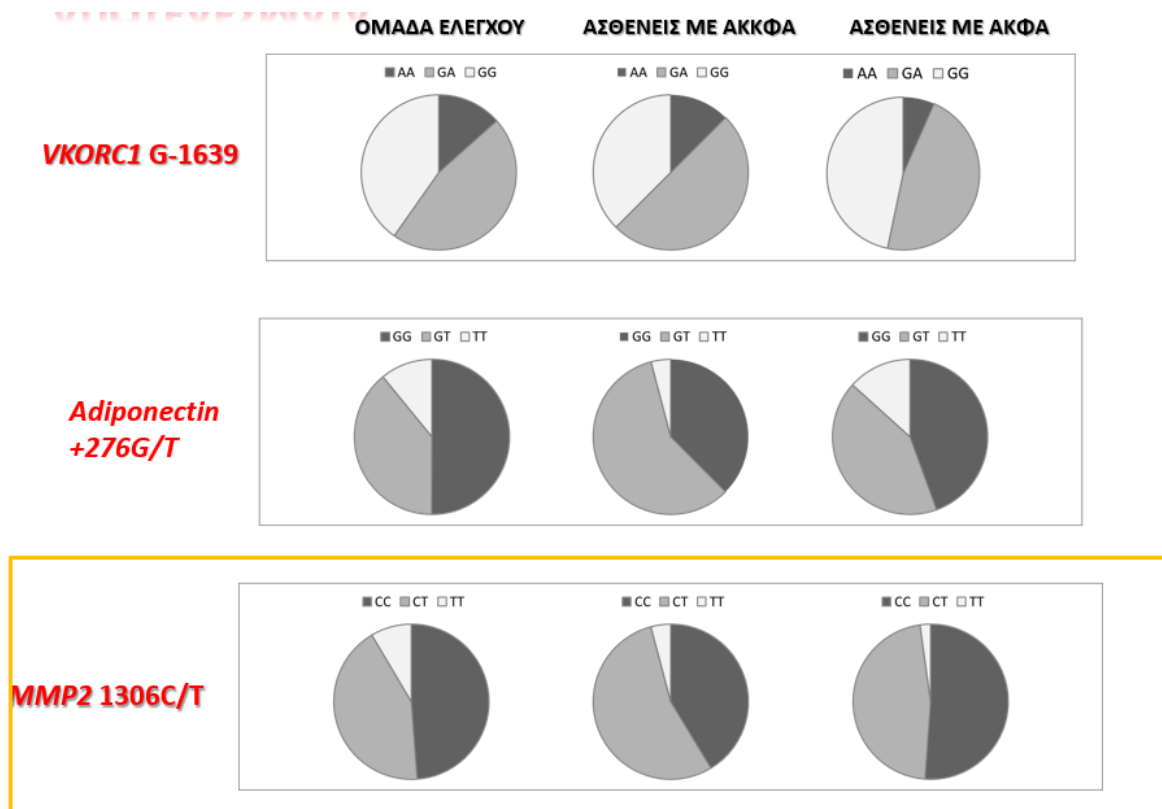
| <i>Gp Ia/IIa C807T/G873A</i> (alleles) | Ομάδα ελέγχου (%) | Ασθενείς με ΑΚΚΦΑ (%) | Ασθενείς με ΑΚΦΑ (%) |
|---|-------------------|-----------------------|----------------------|
| C/G | 65.3 | 58.1 | 48.9 |
| T/A | 34.7 | 41.9 | 51.1 |
| p | | 0.21 | 0.0004 |
| OR (95% CI) | | | 1.96 (1.36-2.84) |

X2 test

OR, odds ratio

CI, confidence interval

Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των κατανομών των γονοτύπων και των συχνοτήτων των αλληλόμορφων στους πολυμορφισμούς της αδιπονεκτίνης +276 G/T, της MMP2-1306C/T και της VKORC1 G-1639A, σε ασθενείς με ΑΚΦΑ, ΑΚΦΑ και στα άτομα της ομάδας ελέγχου (εικ. 45).



Εικόνα 45: Κατανομή των γονότυπων στους 3 γονιδιακούς πολυμορφισμούς μεταξύ των ατόμων της ομάδας ελέγχου και των ασθενών με ΑΦΑ.

Επίσης πραγματοποιήθηκε ανάλυση παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών χρησιμοποιώντας την ΑΚΦΑ ως ανεξάρτητη μεταβλητή, και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 5.

Αφού έγινε προσαρμογή για τον σακχαρώδη διαβήτη και την λήψη αντιπηκτικής αγωγής, διαπιστώθηκε ότι οι φορείς του αλληλόμορφου C (AC + CC) στον πολυμορφισμό AGTR1 A1166C, σε σύγκριση με τους AA ομοζυγώτες, είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΚΦΑ (B = 1.14; P = 0.016; OR 3.13; 95% CI 1.24–7.89).

Επιπρόσθετα, οι φορείς του αλληλόμορφου T/A στον πολυμορφισμό Gp Ia/IIa C807T/G873A (CT/GA + TT/ AA) σε σύγκριση με τους CC/GG είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν ΑΚΦΑ (B= 2.47; P = 0.001; OR 11.88; 95% CI 2.71–52.05).

Πίνακας 5: Ανάλυση παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών μεταξύ ασθενών με ΑΚΦΑ και ατόμων της ομάδας ελέγχου.

| Variable | B | P | Odds Ratio | 95% CI | |
|--|------|-------|------------|--------|--------|
| | | | | Lower | Upper |
| AGTR1 A1166C (CC +AC vs. AA) | 1.14 | 0.016 | 3.13 | 1.24 | 7.89 |
| <i>Gp Ia/IIa</i> C807T/G873A (CT/GA+TT/AA vs CC/GG) | 2.47 | 0.001 | 11.88 | 2.71 | 52.05 |
| Σακχαρώδης διαβήτης | 2.31 | 0.027 | 10.04 | 1.30 | 77.93 |
| Αντιπηκτική αγωγή | 2.76 | 0.004 | 15.77 | 2.44 | 102.05 |

CI, confidence interval

Με σκοπό την περαιτέρω ανάλυση της συσχέτισης της ηλικίας με την επίπτωση της απόφραξης φλέβας αμφιβληστροειδούς (ΑΚΦΑ και ΑΚΚΦΑ), καθώς επίσης και με τους πέντε γονιδιακούς πολυμορφισμούς που μελετήθηκαν, μετατρέψαμε συνεχή δεδομένα σε κατηγορίες, χωρίζοντας και τα άτομα της ομάδας ελέγχου και τους ασθενείς με ΑΦΑ ανάλογα με την ηλικία τους.

Ειδικότερα, επειδή η μέση τιμή της ηλικίας ήταν τα 74 έτη (όριο 43–87 έτη) για την ομάδα με ΑΦΑ και τα 75 έτη (όριο 36–89) για την ομάδα ελέγχου, επιλέξαμε να διαχωρίσουμε τα άτομα με ΑΦΑ και τα άτομα της ομάδας ελέγχου σε δύο ηλικιακές υποομάδες (<75, ≥75 ετών). Με τον τρόπο αυτό, κάθε υποομάδα συμπεριλάμβανε παρόμοιο αριθμό ατόμων.

Τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά των ατόμων της μελέτης, που διαχωρίστηκαν κατά ηλικία, παρουσιάζονται στον πίνακα 6.

Η συχνότητα του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) και η συχνότητα λήψης αντιπηκτικής αγωγής ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με ΑΦΑ σε σύγκριση με τα άτομα της ομάδας ελέγχου στην μικρότερη ηλικιακή υποομάδα (<75 ετών) και στην μεγαλύτερη ηλικιακή υποομάδα (≥ 75 ετών), αντίστοιχα.

Πίνακας 6: Κλινικά χαρακτηριστικά των ατόμων της ομάδας ελέγχου και των ασθενών με ΑΦΑ ανάλογα με την ηλικία

| | <75 ετών | | | ≥ 75 ετών | | |
|--------------------------------------|----------------------|------------------------|--------------|----------------------|------------------------|------------------|
| | ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ (n=38) | ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΦΑ (n=36) | * | ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ (n=44) | ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΦΑ (n=33) | † |
| ΦΥΛΟ :Γ/Α | 13/25 | 14/22 | 0.676 | 20/24 | 16/17 | 0.792 |
| ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ | 27 (71) | 30 (83.3) | 0.209 | 44 (100) | 33 (100) | 1.0 |
| ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ | 27 (71) | 30 (83.3) | 0.209 | 42 (95.4) | 31 (93.9) | 1.0 |
| ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ | 0 (0) | 9 (25) | 0.001 | 2 (4.5) | 6 (18.2) | 0.068 |
| ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ | 0 (0) | 2 (5.6) | 0.233 | 1 (2.3) | 2 (6.1) | 0.573 |
| ΓΛΑΥΚΩΜΑ | 1 (2.6) | 2 (5.6) | 0.610 | 1(2.3) | 3 (9.1) | 0.308 |
| ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ | 1 (2.6) | 6 (16.7) | 0.053 | 1(2.3) | 14 (42.4) | <0.001 |
| ΚΑΠΝΙΣΜΑ | 4 (10.5) | 3 (8.3) | 1.0 | 5 (11.4) | 5 (15.2) | 0.737 |
| ΥΠΝΗΛΙΑ (ESS) | 8.95 \pm 1.23 | 8.88 \pm 1.46 | 0.73 | 9.55 \pm 1.58 | 9.97 \pm 1.63 | 0.44 |
| ESS\geq 11 | 4 (10.52) | 5(16.67) | 0.44 | 9(20.45) | 9(27) | 0.48 |

*Statistical significance comparing between RVO and control subjects (<75 years old).

†Statistical significance comparing between RVO and control subjects (≥ 75 years old).

Data are expressed as number of subjects (percentage).

Η κατανομή του γονότυπου και η συχνότητα των αλληλόμορφων στους πολυμορφισμούς AGTR1 A1166C, αδιπονεκτίνης +276 G/T, MMP2-1306C/T, Gr1a/IIa C807T/G873A και VKORC1 G-1639A στους ασθενείς με ΑΦΑ και στα άτομα της ομάδας ελέγχου, στις δύο ηλικιακές υποομάδες παρουσιάζονται στον πίνακα 7.

Ειδικότερα, η συχνότητα των γονότυπων AGTR1 A1166C (AC + CC) και Gr 1a/IIa C807T (CT/GA + TT/AA) ήταν 52.8% και 88.9% σε ασθενείς με ΑΦΑ σε σύγκριση με τα άτομα της ομάδας ελέγχου (26.3% and 63.2%) στην μικρότερη ηλικιακή υποομάδα (P = 0.020 και P = 0.010, αντίστοιχα).

Παρομοίως, στην μεγαλύτερη ηλικιακή υποομάδα η συχνότητα των γονότυπων AGTR1 A1166C (AC + CC) και Gr1a/IIa C807T (CT/GA + TT/AA) ήταν 51.5% και 90.9% σε ασθενείς με ΑΦΑ σε σύγκριση με τα άτομα της ομάδας ελέγχου (27.3% and 54.5%) (P = 0.030 και P = 0.001, αντίστοιχα).

Πίνακας 7: Κατανομή των γονοτύπων και συχνότητα των αλληλόμορφων σε 5 διαφορετικούς γονιδιακούς πολυμορφισμούς μεταξύ των ασθενών με ΑΦΑ και των ατόμων της ομάδας ελέγχου, ανάλογα με την ηλικία.

| | <75 years old | | | | ≥75 years old | | | |
|-----------------------|-------------------------|------------------------|--------------|--------------------|-------------------------|------------------------|---------------|-------------------|
| | Control subjects (n=38) | RVO Patients (n=36) | * | OR (95% CI) | Control subjects (n=44) | RVO Patients (n=33) | † | OR (95% CI) |
| AGTR1 rs5186 | | | | | | | | |
| AC+CC: AA | 10 (26.3): 28(73.7) | 19 (52.8): 17(47.2) | 0.020 | 3.13 1.18-8.30 | 12 (27.3): 32(72.7) | 17 (51.5): 16(48.5) | 0.030 | 2.83 1.09-7.34 |
| A | 65 (85.5) | 46 (63.9) | 0.004 | 0.30 0.13-0.67 | 76 (86.4) | 44 (66.7) | 0.0055 | 0.32 0.14-0.70 |
| C | 11 (14.5) | 26 (36.1) | | 3.34 1.50- 7.43 | 12 (13.6) | 22 (33.3) | | 3.17 1.43-7.02 |
| VKORCI G-1639A | | | | | | | | |
| AA+GA: GG | 19(50) 19 (50) | 21 (58.3) 15 (41.7) | 0.472 | | 30 (68.2): 14 (31.8) | 18(54.5): 15 (45.6) | 0.222 | |
| A | 22 (28.9) | 25 (34.7) | 0.451 | | 38 (43.2) | 20 (30.3) | 0.103 | |
| G | 54 (71.1) | 47 (65.3) | | | 50 (56.8) | 46 (69.7) | | |

| | | | | | | | | |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------|----------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------|-----------------------------------|
| adiponectin +276 G/T | | | | | | | | |
| GT+TT: GG | 22 (57.9): 16 (42.1) | 17 (47.2): 19 (52.8) | 0.358 | | 19 (43.2): 25 (56.8) | 23 (69.7): 10 (30.3) | 0.021 | 3.03 1.17- 7.84 |
| G | 48 (68.6) | 55 (76.4) | 0.349 | | 66 (75) | 36 (48) | 0.0003 | 0.31 0.16-0.60 |
| T | 22 (31.4) | 17 (23.6) | | | 22 (25) | 39 (52) | | 3.25 1.68-6.30 |
| MMP2 1306C/T | | | | | | | | |
| CC vs CT+TT | 19 (50) 19 (50) | 16 (44.4) 20 (55.6) | 0.632 | | 21 (47.7) 23 (52.3) | 17 (51.5) 16 (48.5) | 0.742 | |
| C | 53 (69.7) | 50 (69.4) | 0.969 | | 62 (70.4) | 50 (75.8) | 0.465 | |
| T | 23 (30.3) | 22 (30.6) | | | 26 (29.6) | 16 (24.2) | | |
| Gp Ia/IIa C807T/G873A | | | | | | | | |
| CT/GA+TT/AA: CC/GG | 24 (63.2): 14 (36.8) | 32 (88.9): 4 (11.1) | 0.010 | 4.67 1.36-15.98 | 24 (54.5): 20 (45.5) | 30 (90.9): 3 (9.1) | 0.001 | 8.33 2.21- 31.41 |
| C/G | 50 (65.8) | 37 (51.4) | 0.075 | | 57 (64.8) | 34 (51.5) | 0.097 | |
| T/A | 26 (34.2) | 35 (48.6) | | | 31 (35.2) | 32 (48.5) | | |

Data are expressed as number of subjects (percentage).

*Statistical significance comparing between RVO and control subjects (<75 years old).

†Statistical significance comparing between RVO and control subjects (≥75 years old).

CI, confidence interval

Ο πολυμορφισμός της αδιπονεκτίνης + 276 G/T, όμως, βρέθηκε ότι συσχετίζεται με την επίπτωση της ΑΦΑ μόνο στη μεγαλύτερη ηλικιακή υποομάδα (≥ 75 έτη).

Συγκεκριμένα, η συχνότητα των γονοτύπων του πολυμορφισμού της αδιπονεκτίνης + 276 G/T (GT + TT) ήταν 69.7% σε ασθενείς με ΑΦΑ σε σύγκριση με 43.2% στα άτομα της ομάδας ελέγχου (P = 0.021).

Επιπλέον, οι φορείς του αλληλόμορφου T είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΦΑ σε σύγκριση με τους φορείς του G (P = 0.0003, OR 3.25; 95% CI 1.68–6.30) στην μεγαλύτερη ηλικιακή υποομάδα.

Η ανάλυση των πολυμορφισμών MMP2-1306C/T και VKORC1 G-1639A δεν αποκάλυψε καμία συσχέτιση με την επίπτωση της ΑΦΑ στις δύο ηλικιακές υποομάδες.

Επίσης διεξήχθη ανάλυση παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών (πίνακας 9) στην μεγαλύτερη ηλικιακή υποομάδα, χρησιμοποιώντας την ΑΦΑ ως την ανεξάρτητη μεταβλητή.

Μετά από προσαρμογή για την λήψη αντιπηκτικής αγωγής, οι φορείς του αλληλόμορφου *Gp1a/IIa* C807T/G873A T/A (AA/ TT + GA/CT) σε σύγκριση με τους φορείς του GG/CC είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΦΑ (B = 2.65; P = 0.003; OR 14.10; 95% CI 2.54–78.39).

Οι φορείς του αλληλόμορφου + 276 G/T T (GT + TT) σε σύγκριση με τους φορείς του GG είχαν επίσης σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΦΑ (B = 2.07; P = 0.004; OR 7.96; 95% CI 1.94–32.66).

Η ανάλυση παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών στην μικρότερη ηλικιακή υποομάδα, με τη χρήση της ΑΦΑ ως την ανεξάρτητη μεταβλητή, αποκάλυψε ότι οι φορείς του αλληλόμορφου T/A του πολυμορφισμού *Gp1a/IIa* C807T/G873A, όπως επίσης και οι φορείς του αλληλόμορφου C του πολυμορφισμού *AGTR1* A1166C, έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΦΑ (πίνακας 8).

Πίνακας 8: Ανάλυση παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών στην μικρότερη ηλικιακή υποομάδα < 75 ετών

| Variable | B | P | Odds Ratio | 95% CI | |
|--|------|--------|------------|--------|-------|
| | | | | Lower | Upper |
| <i>AGTR1</i> A1166C (CC +AC vs. AA) | 0.97 | 0.013 | 2.63 | 1.23 | 5.63 |
| <i>Gp Ia/IIa</i> C807T/G873A (CT/GA+TT/AA vs CC/GG) | 1.93 | 0.0001 | 6.87 | 2.57 | 18.36 |
| Σακχαρώδης διαβήτης | 2.44 | 0.005 | 11.42 | 2.12 | 61.51 |

CI, confidence interval

Πίνακας 9: Ανάλυση παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών στην μεγαλύτερη ηλικιακή υποομάδα ≥ 75 ετών.

| Variable | B | P | Odds Ratio | 95% CI | |
|--|------|-------|------------|--------|---------|
| | | | | Lower | Upper |
| <i>AGTR1</i> A1166C (CC +AC vs. AA) | 1.17 | 0.086 | 3.21 | 0.85 | 12.17 |
| <i>Gp Ia/IIa</i> C807T/G873A (CT/GA+TT/AA vs CC/GG) | 2.65 | 0.003 | 14.10 | 2.54 | 78.39 |
| <i>adiponectin</i> +276 G/T (GT+TT vs GG) | 2.07 | 0.004 | 7.96 | 1.94 | 32.66 |
| Αντιπηκτική αγωγή | 4.56 | 0.001 | 95.69 | 6.02 | 1520.64 |

CI, confidence interval

Με σκοπό την ανάλυση της συσχέτισης της κατανομής του γονότυπου (CC, CT, και TT) και των συχνοτήτων των αλληλόμορφων του πολυμορφισμού MMP2-1306C/T με την επίπτωση της ισχαιμικής μορφής της απόφραξης φλέβας αμφιβληστροειδούς (ΑΚΦΑ και ΑΚΚΦΑ), οι ασθενείς με ΑΦΑ χωρίστηκαν ανάλογα με την παρουσία ισχαιμικής ή μη ισχαιμικής μορφής ΑΦΑ.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ισχαιμική και μη ισχαιμική ΑΦΑ παρουσιάζονται στον πίνακα 10.

Η συχνότητα της ΑΚΦΑ ήταν υψηλότερη στην ομάδα με την ισχαιμική μορφή ΑΦΑ σε σχέση με την ομάδα με την μη ισχαιμική μορφή ΑΦΑ ($p = 0.035$), ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με ισχαιμική και μη ισχαιμική μορφή απόφραξης φλέβας ως προς τις άλλες κλινικές παραμέτρους (πίνακας 10).

Πίνακας 10: Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ισχαιμική και μη ισχαιμική ΑΦΑ.

| | ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΑΦΑ (26) | ΜΗ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΑΦΑ (43) | p |
|--------------------------------|--------------------|-----------------------|-------|
| ΑΚΦΑ/ΑΚΚΦΑ | 21/5 | 24/19 | 0.03 |
| Ηλικία (έτη)(mean ± SD) | 72.9 ± 8.3 | 70.6 ± 10.1 | 0.30 |
| Φύλο Α/Γ | 7/18 | 23/21 | 0.05 |
| Υπέρταση | 25 (96.1) | 38 (88.4) | 0.39 |
| Υπερλιπιδαιμία | 25 (96.1) | 36 (83.7) | 0.24 |
| Σακχαρώδης Διαβήτης | 8 (30.8) | 7 (16.3) | 0.157 |
| Εγκεφαλικό επεισόδιο | 3 (11.5) | 1 (2.3) | 0.14 |
| Γλαύκωμα | 4 (15.4) | 1 (2.3) | 0.06 |
| Αντιπηκτική αγωγή | 10 (38.5) | 10 (23.3) | 0.17 |
| Κάπνισμα | 5 (19.2) | 3 (6.9) | 0.14 |
| | | | |

Τα δεδομένα εκφράζονται σε αριθμό ατόμων (ποσοστό)

Η κατανομή του γονότυπου (CC, CT, και TT) και οι συχνότητες των αλληλόμορφων του πολυμορφισμού MMP2-1306C/T στις ομάδες με ισχαιμική και μη ισχαιμική ΑΦΑ παρουσιάζονται στον πίνακα 11.

Οι παρατηρούμενες και αναμενόμενες συχνότητες των γονότυπων του πολυμορφισμού σε όλες τις ομάδες ήταν σύμφωνες με το ισοδύναμο των Hardy - Weinberg.

Οι φορείς του αλληλόμορφου T του πολυμορφισμού MMP2-1306C/T (CT + TT) είχαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικής ΑΦΑ σε σύγκριση με τους ομοζυγώτες CC ($p = 0.027$, OR = 3.12; 95% CI: 1.12-8.75) (εικ. 46).

Πίνακας 11: Κατανομή των γονοτύπων του πολυμορφισμού MMP2 και της συχνότητας των αλληλόμορφων μεταξύ των ασθενών με ισχαιμική και μη ισχαιμική ΑΦΑ.

| | iRVO 26 | Non-iRVO 43 | <i>p</i> (<i>Pe</i>) | OR (95% CI) |
|---------------------|------------|-------------|------------------------|------------------|
| <i>MMP2</i> 1306C/T | | | | |
| CC | 8 (30.77) | 25 (58.14) | reference | |
| CT | 17 (65.38) | 17 (39.53) | 0.029 (0.087) | |
| TT | 1 (3.85) | 1 (2.33) | 0.454 | |
| (CT+TT) | 18 (69.23) | 18 (41.86) | 0.027 | 3.12 (1.12–8.75) |
| CC | 8 (30.77) | 25 (58.14) | | |
| Allele Frequency | | | | |
| C | 33 (63.46) | 67 (77.91) | 0.065 | |
| T | 19 (36.54) | 19 (22.09) | | |

Pe, Bonferroni correction; OR, Odds ratio; CI, confidence interval.

Data are expressed as number of subjects (percentage).

Επίσης πραγματοποιήθηκε ανάλυση παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών με τη χρήση της ισχαιμικής ΑΦΑ ως ανεξάρτητη μεταβλητή και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 12.

Μετά από προσαρμογή για τον τύπο της ΑΦΑ (ΑΚΦΑ/ ΑΚΚΦΑ), διαπιστώθηκε ότι οι φορείς του αλληλόμορφου T του πολυμορφισμού MMP2-1306C/T (CT + TT) είχαν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικής μορφής ΑΦΑ σε σύγκριση με τους ομοζυγώτες CC ($B = 1.52$; $p = 0.015$; OR = 3.91; 95% CI:1.30-11.79). (πίνακας 12)

Πίνακας 12: Ανάλυση παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών μεταξύ ασθενών με ισχαιμική και μη ισχαιμική ΑΦΑ.

| Variable | B | <i>p</i> | Odds ratio | 95% CI lower | upper |
|------------------------------------|------|----------|------------|--------------|-------|
| <i>MMP2</i> -1306C/T (CT+TT) vs CC | 1.52 | 0.015 | 3.91 | 1.30 | 11.79 |
| CRVO vs BRVO | 1.84 | 0.020 | 4.24 | 1.25 | 14.41 |

CI, confidence interval.

Οι ασθενείς με ΑΦΑ χωρίστηκαν στη συνέχεια σε δύο ηλικιακές υποομάδες (≥ 75 ετών και < 75 ετών), με σχεδόν ίσο αριθμό ατόμων σε κάθε υποομάδα και έγινε περαιτέρω ανάλυση της συσχέτισης της ηλικίας με την κατανομή των γονοτύπων του πολυμορφισμού της MMP2.

Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σχετικά με τις κλινικές παραμέτρους που μελετήθηκαν μεταξύ των ασθενών με ισχαιμική και μη ισχαιμική ΑΦΑ στην ηλικιακή ομάδα <75 ετών (Πίνακας 13).

Πίνακας 13. Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με ισχαιμική και μη ισχαιμική ΑΦΑ <75 ετών.

| | Ισχαιμική ΑΦΑ (9) | Μη ισχαιμική ΑΦΑ (27) | * |
|--|----------------------------------|--------------------------------------|----------|
| ΑΚΦΑ/ΑΚΚΦΑ | 8/1 | 15/12 | 0.114 |
| ΦΥΛΟ : Γ/Α | 3/6 | 11/16 | 1.0 |
| ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ | 9 | 21 | 0.303 |
| ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ | 9 | 22 | 0.302 |
| ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ | 3 | 6 | 0,660 |
| ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ | 1 | 1 | 0.443 |
| ΓΛΑΥΚΩΜΑ | 1 | 1 | 0.443 |
| ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ | 2 | 4 | 0,627 |
| ΚΑΠΝΙΣΜΑ | 2 | 1 | 0.148 |

*ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΗΤΑ ΜΕΤΑΞΥ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΗ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗΣ ΑΦΑ
ΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΕΚΦΡΑΖΟΝΤΑΙ ΩΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

Η κατανομή των γονοτύπων του MMP2-1306C/T και οι συχνότητες των αλληλόμορφων σε ασθενείς με ΑΦΑ <75 ετών παρουσιάζονται στον πίνακα 14.

Πίνακας 14: Κατανομή των γονοτύπων του πολυμορφισμού MMP2 και της συχνότητας των αλληλόμορφων μεταξύ των ασθενών με ισχαιμική και μη ισχαιμική ΑΦΑ <75 ετών.

| <i>MMP2 1306C/T</i> | Non-iRVO | | <i>p(Pc)</i> | OR (95% CI) |
|---------------------|-----------------|------------|--------------------|---------------------|
| T | iRVO 11 | 26 | | |
| CC | 1 (9.09) | 15 (57.69) | reference | |
| CT | 9 (81.82) | 10 (38.46) | 0.0098 (0.0294) | 13.50 (1.47–123.75) |
| TT | 1 (9.09) | 1 (3.85) | 0.2157 | |
| (CT+TT) | 10 (90.91) | 11 (42.31) | 0.01 | 13.64 (1.51–122.82) |
| CC | 1 (9.09) | 15 (57.69) | | |
| Allele | | | | |
| Frequency | | | | |
| C | 11 (50) | 40 (76.92) | 0.022 | 0.30 (0.10–0.86) |
| T | 11 (50) | 12 (23.08) | | 3.33 (1.16–9.58) |

Pc, Bonferroni correction; OR, Odds ratio; CI, confidence interval; y/o, years old.

Data are expressed as number of subjects (percentage).

Η συχνότητα του γονότυπου CT ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με ισχαιμική μορφή ΑΦΑ σε σύγκριση με τους ασθενείς με μη ισχαιμική μορφή ΑΦΑ ($p = 0.029$, OR = 13.50; 95% CI:1.47-123.75, στατιστική δύναμη > 0.8).

Οι φορείς του αλληλόμορφου T του πολυμορφισμού MMP2-1306C/T (CT+TT) είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικής ΑΦΑ σε σύγκριση με τους ομοζυγώτες CC ($p = 0.01$, OR = 13.64; 95% CI:1.51-122.82, στατιστική δύναμη > 0.8). (Εικόνα 46).

Οι φορείς του αλληλόμορφου T είχαν στατιστικά σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικής ΑΦΑ, όταν συγκρίθηκαν με τους φορείς του αλληλόμορφου C ($p = 0.022$, OR =3.33, 95% CI:1.16-9.58).

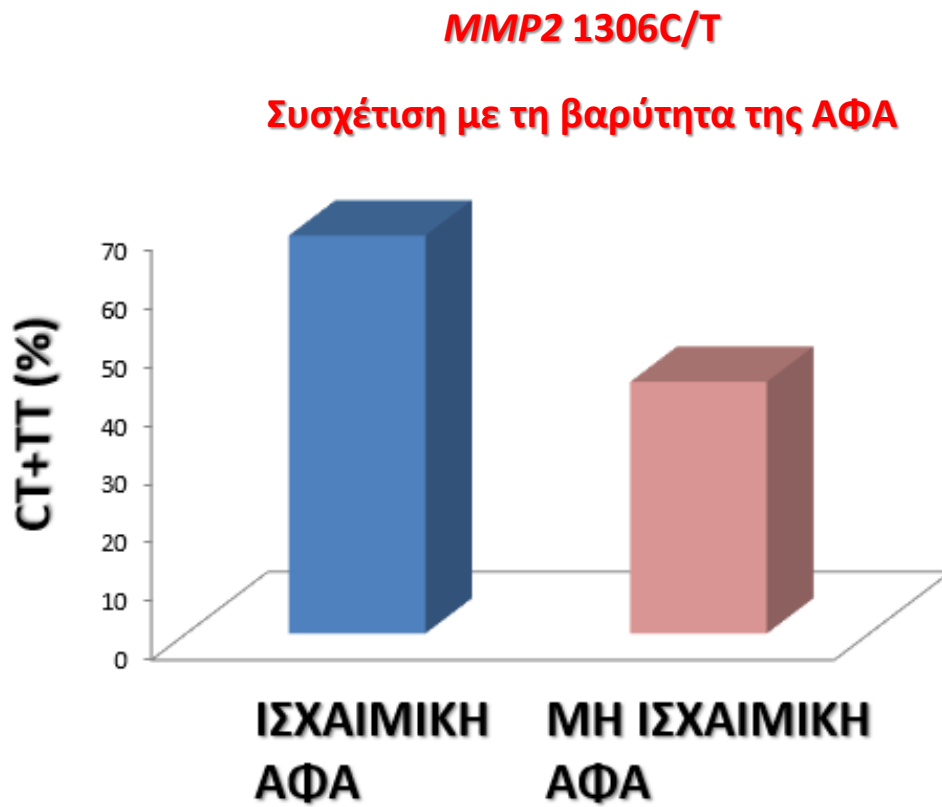
Τέλος, σχετικά με την ηλικιακή ομάδα ≥ 75 ετών, η διαφορά στις συχνότητες των γονοτύπων μεταξύ μη ισχαιμικής και ισχαιμικής μορφής ΑΦΑ δεν ήταν στατιστικά σημαντική. (Πίνακας 15)

Πίνακας 15: Κατανομή των γονοτύπων του πολυμορφισμού MMP2 και της συχνότητας των αλληλόμορφων μεταξύ των ασθενών με ισχαιμική και μη ισχαιμική ΑΦΑ ≥ 75 ετών.

| MMP2 1306C/T | Ischemic RVO (16) | Non ischemic RVO (17) | * |
|-------------------------|--------------------------|------------------------------|----------|
| CC | 7 (43.7) | 10 (58.8) | 0.387 |
| CT | 9 (56.3) | 7 (41.2) | |
| Allele Frequency | | | |
| C | 23 (71.9) | 27 (79.4) | 0.570 |
| T | 9 (28.1) | 7 (20.6) | |

*Statistical significance comparing between iRVOs and non iRVOs

Data are expressed as number of subjects (percentage).



***p=0.027**

* Στατιστική σημαντικότητα μεταξύ ισχαιμικής και μη ισχαιμικής ΑΦΑ

Εικόνα 46: Κατανομή των γονοτύπων του πολυμορφισμού MMP2 και της συχνότητας των αλληλόμορφων μεταξύ των ασθενών με ισχαιμική και μη ισχαιμική ΑΦΑ.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη, διερευνήθηκε αν οι πολυμορφισμοί AGTR1 A1166C, adiponectin + 276 G/T, MMP2-1306C/T, Grla/IIa C807T/G873A και VKORC1 G-1639A είναι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΑΚΦΑ και ΑΚΚΦΑ σε έναν ελληνικό πληθυσμό.

Διαπιστώθηκε ότι οι πολυμορφισμοί AGTR1 A1166C και Grla/IIa C807T/G873A σχετίζονται με την επίπτωση της ΑΚΦΑ.

Ειδικά, οι φορείς του αλληλόμορφου C του πολυμορφισμού AGTR1 A1166C (AC + CC), σε σύγκριση με τους ομοζυγώτες AA και οι φορείς του αλληλόμορφου T/A του πολυμορφισμού Grla/IIa C807T/G873A (CT/GA + TT/AA) σε σύγκριση με τους ομοζυγώτες CC/GG, έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΚΦΑ.

Επί πλέον, ο πολυμορφισμός της αδιπονεκτίνης + 276 G/T βρέθηκε ότι σχετίζεται με την επίπτωση της ΑΦΑ, αλλά μόνον στην μεγαλύτερη ηλικιακή υποομάδα (≥ 75 έτη). Συγκεκριμένα, οι φορείς του αλληλόμορφου T του πολυμορφισμού της αδιπονεκτίνης + 276 G/T σε σύγκριση με τους φορείς του αλληλόμορφου G είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΦΑ, αν η ηλικία τους ήταν ≥ 75 έτη.

Η ανάλυση των πολυμορφισμών MMP2-1306C/T και VKORC1 G-1639A δεν αποκάλυψε συσχέτιση με την εμφάνιση της ΑΦΑ.

Οι αμφιβληστροειδικές φλέβες και αρτηρίες έχουν κοινό έλυτρο μέσα στο ηθμοειδές πέταλο. Ως εκ τούτου, η αρτηριακή δυσκαμψία επηρεάζει την γειτονική φλέβα και ο συνδυασμός της συμπίεσης της φλέβας, των αιμοδυναμικών μεταβολών, των εκφυλιστικών μεταβολών στα τοιχώματα της φλέβας και της υπερπηκτικότητας μπορεί να είναι παθογενετικός για την εμφάνιση ΑΦΑ, σύμφωνα με την τριάδα του Virchow [121]. Σε αυτό το πλαίσιο, οι διαταραχές του αίματος που επηρεάζουν τη δημιουργία θρόμβου και η αρτηριοσκλήρωση θεωρούνται οι κύριοι αιτιολογικοί παράγοντες για τις αποφράξεις φλέβας αμφιβληστροειδούς [50].

Όταν συμβαίνει τραυματισμός του αγγείου, τα αιμοπετάλια προσκολλώνται στην βασική μεμβράνη ή σε άλλα συστατικά του συνδετικού ιστού, τα οποία εντοπίζονται κάτω από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, και αυτές οι αλληλεπιδράσεις αιμοπεταλίων – κολλαγόνου θεωρείται ότι είναι ο πιο πιθανός παράγοντας δημιουργίας θρόμβου στο αγγειακό τοίχωμα. [122].

Η γλυκοπρωτεΐνη (Gr) Ia/IIa είναι μια γλυκοπρωτεΐνη της επιφάνειας του αιμοπεταλίου και υποδοχέας για το κολλαγόνο τύπου I και III. Ο πολυμορφισμός της γλυκοπρωτεΐνης Gr Ia/IIa C807T έχει διαπιστωθεί ότι αυξάνει την πυκνότητα του υποδοχέα στα αιμοπετάλια και έτσι αυξάνει την αλληλεπίδρασή του με το κολλαγόνο και την επακόλουθη σταθεροποίηση των αιμοπεταλίων [101, 123].

Ο πολυμορφισμός Gr Ia/IIa C807T έχει διερευνηθεί ως πιθανός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση απόφραξης φλέβας αμφιβληστροειδούς σε διάφορες μελέτες [82, 102, 124], όμως οι μελέτες αυτές έχουν αντικρουόμενα συμπεράσματα.

Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι φορείς του T/A του πολυμορφισμού Gr Ia/IIa C807T/G873A βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΚΦΑ και αυτό το εύρημα συμφωνεί με τα αποτελέσματα που αναφέρει η μελέτη των Dodson και συνεργατών [102].

Δύο άλλες μελέτες δεν επιβεβαιώνουν την συσχέτιση αυτού του πολυμορφισμού με την ΑΦΑ [82, 124], αλλά περιλαμβάνουν μόνον ασθενείς με ΑΚΚΦΑ, ενώ στη μελέτη μας δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ΑΚΚΦΑ.

Η αγγειοτενσίνη II (AngII), ένα έντονο αγγειοσυσταλτικό, ενεργοποιεί κυρίως τον υποδοχέα της αγγειοτενσίνης 1 (AGT1R) και ρυθμίζει την συστηματική αρτηριακή πίεση και τον αγγειακό τόνο. Η ενεργοποίηση του AGT1R προκαλεί δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, αυξάνει την αγγειακή φλεγμονή, και εμπλέκεται στην αθηρογενετική διαδικασία [85,86].

Ο πολυμορφισμός της αγγειοτενσίνης A1166C αναγνωρίστηκε στην μη μεταφρασμένη περιοχή, και συσχετίστηκε με παχυσαρκία, αρτηριακή υπέρταση, αριστερή κοιλιακή μάζα, αρτηριακή δυσκαμψία και αρτηριοσκλήρωση [87- 90].

Συγκεκριμένα, έχει αναφερθεί ότι οι γονότυποι CC and AC του πολυμορφισμού AGT1R A1166C συσχετίζονται με ευαισθησία στην υπέρταση [125], ενώ πρόσφατα τεκμηριώθηκε ότι οι φορείς του αλληλόμορφου C βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης έντονης αρτηριακής σκλήρυνσης κατά τη διάρκεια της γήρανσης, ιδιαίτερα μετά την ηλικία των 55 ετών [126]. Είναι αξιοσημείωτο ότι η επίπτωση της ΑΦΑ επίσης αυξάνεται μετά την ηλικία των 50 ετών.

Στη μελέτη μας διαπιστώθηκε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού AGTR1 A1166C και της ΑΚΦΑ αλλά όχι με την ΑΚΚΦΑ.

Ο Demir και οι συνεργάτες του [91] απέδειξαν μια συσχέτιση μεταξύ του σημειακού νουκλεοτιδικού πολυμορφισμού AGTR1 A1166C με την ΑΚΚΦΑ αλλά όχι με την ΑΚΦΑ.

Εθνικές διαφορές και ο μικρός αριθμός των ασθενών με ΑΚΚΦΑ, όπως επίσης και ο υψηλότερος αριθμός των υπερτασικών ατόμων στις ομάδες της μελέτης μας, σε σύγκριση με τη μελέτη του Demir και των συνεργατών, [91], μπορεί να ευθύνονται για την ανομοιογένεια των αποτελεσμάτων.

Η αδιπονεκτίνη θεωρείται ότι ασκεί διάφορες επιδράσεις στην αγγειακή δομή και λειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της συμβολής της στη μείωση της πάχυνσης του ενδοθηλίου [93], την πρόκληση αρτηριακής αγγειοδιαστολής [92] και την αναστολή της έκφρασης των μορίων πρόσφυσης [94- 96].

Η συγκέντρωση της αδιπονεκτίνης του ορού έχει ισχυρή γενετική προδιάθεση και η κληρονομικότητα εκτιμάται στο 88% [97]. Ωστόσο, συσχετίσεις μεταξύ των παραλλαγών του τόπου των γονιδίων της αδιπονεκτίνης και της συγκέντρωσης της αδιπονεκτίνης σε πληθυσμιακές μελέτες δεν επιβεβαιώνονται πάντα, πιθανώς λόγω της ταυτόχρονης ρύθμισης από τη διατροφή, τις ορμόνες, τη φλεγμονώδη κατάσταση, τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής ή από τεχνικά θέματα [97].

Τα χαμηλά επίπεδα της αδιπονεκτίνης στην κυκλοφορία έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης της αρτηριακής δυσκαμψίας [98], υποστηρίζοντας την άποψη ότι η αδιπονεκτίνη του πλάσματος είναι μια αγγειοπροστατευτική ορμόνη.

Αντιθέτως, η υψηλότερη συγκέντρωση της αδιπονεκτίνης στο πλάσμα σε πληθυσμούς με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων, συσχετίστηκε με μειωμένη επίπτωση καρδιακών επεισοδίων [99]. Επιπλέον, η αδιπονεκτίνη έχει αντιστρόφως συσχετιστεί με το εύρος του αυλού των αμφιβληστροειδικών αρτηριών, που μετρήθηκε με αμφιβληστροειδογραφία σε ηλικιωμένους υπερτασικούς συμμετέχοντες, υποδηλώνοντας ότι η αδιπονεκτίνη του πλάσματος μπορεί να αποτελεί δείκτη αγγειακής νόσου ή δυσλειτουργίας σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου [100].

Σχετικά με τον πολυμορφισμό της αδιπονεκτίνης + 276 G/T, η συγκέντρωση της αδιπονεκτίνης έχει βρεθεί ότι αυξάνει προοδευτικά από τους ομοζυγώτες GG στους ετεροζυγώτες και στους ομοζυγώτες TT, αλλά η στατιστική σημαντικότητα αυτής της συσχέτισης έχει αναφερθεί ότι είναι οριακή [97].

Στην μελέτη μας, δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού της αδιπονεκτίνης +276 G/T και της επίπτωσης της ΑΦΑ στο σύνολο των ηλικιακών ομάδων.

Η κατηγοριοποίηση ανάλογα με την ηλικία, όμως, επέτρεψε την ανίχνευση μιας στατιστικά σημαντικής συσχέτισης στην ομάδα υψηλού κινδύνου, που αποτελείται από ηλικιωμένους, υπερτασικούς συμμετέχοντες. Εφόσον το αλληλόμορφο T σχετίζεται με αυξημένη συγκέντρωση της αδιπονεκτίνης στο πλάσμα και υπάρχει αυξημένη συσχέτιση μεταξύ της αδιπονεκτίνης και των μεταβολών των αμφιβληστροειδικών αγγείων με την ηλικία [99, 100], η παρουσία του θα μπορούσε να συνεισφέρει σε μια υψηλότερη συχνότητα της ΑΦΑ μόνον στα πιο ηλικιωμένα, υψηλού κινδύνου άτομα των ομάδων της μελέτης.

Αυτά τα ευρήματα θα μπορούσαν να υποστηρίξουν την υπόθεση ότι η ηλικία μεταβάλλει την συσχέτιση μεταξύ της αδιπονεκτίνης του πλάσματος και του εύρους του αυλού των αρτηριών [100], και επιπλέον, ότι αυτή η συσχέτιση θα μπορούσε να προδιαθέτει σε εμφάνιση της ΑΦΑ. Δεν μετρήθηκε, όμως, η αδιπονεκτίνη στο πλάσμα ή το εύρος του αυλού των αμφιβληστροειδικών αγγείων στα άτομα που μελετήθηκαν, ώστε να επιβεβαιωθεί αυτή η υπόθεση και αυτό αποτελεί έναν περιορισμό της μελέτης μας.

Η MMP2 έχει βρεθεί ότι εμπλέκεται στην αθηρογένεση [103] και την λειτουργία των αιμοπεταλίων [104], που παίζουν και τα δύο σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ΑΦΑ.

Από προηγούμενη μελέτη έχει διαπιστωθεί ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού MMP2-1306C/T και του κινδύνου εμφάνισης ΑΦΑ [106].

Στη μελέτη μας δεν αποκαλύφθηκε καμία συσχέτιση.

Ωστόσο, ο πολυμορφισμός MMP2-1306C/T παρουσιάζει σημαντικές διαφορές μεταξύ των διάφορων εθνικών ομάδων [127, 128]. Σύμφωνα με αυτό, η κατανομή των γονοτύπων του πολυμορφισμού MMP2-1306C/T στην ομάδα ελέγχου της μελέτης μας διέφερε σημαντικά από εκείνη που αναφέρεται στη μελέτη του Ortak και των συνεργατών [106]. Η συχνότητα του αλληλόμορφου T του πολυμορφισμού της MMP2, για παράδειγμα, ήταν χαμηλότερη στον τουρκικό πληθυσμό (9%) [106], σε σύγκριση με τον ελληνικό πληθυσμό (29.88%).

Η μελέτη μας δεν αποκάλυψε καμία συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού VKORC1 G-1639A και της συχνότητας εμφάνισης της ΑΦΑ επίσης.

Αυτό το εύρημα ευθυγραμμίζεται με τα αποτελέσματα που αναφέρονται από τον Weger και τους συνεργάτες [83], αλλά βρίσκεται σε αντίθεση με εκείνα που αναφέρονται

από τον Ortak και τους συνεργάτες [84], ενώ δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των γονοτύπων CC και GG των σημειακών νουκλεοτιδικών πολυμορφισμών VKORC1 C1173T, G-1639A και της ΑΦΑ.

Στην ομάδα ελέγχου της μελέτης μας, όμως, η συχνότητα των γονοτύπων GG ήταν 40.2%, παρόμοια με το 36.9% που αναφέρεται στη μελέτη του Weger και των συνεργατών, αλλά διαφορετική από το 21% που αναφέρεται στη μελέτη του Ortak και των συνεργατών [84].

Οι διαφορές στις συχνότητες των γονοτύπων μεταξύ των μελετών τονίζουν πιθανώς τις διαφορές μεταξύ των εθνικοτήτων, οι οποίες μπορεί να είναι υπεύθυνες για τα αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Επίσης, μελετήθηκε η συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού MMP2-1306C/T και του κινδύνου εμφάνισης ισχαιμικής απόφραξης φλέβας αμφιβληστροειδούς (ΑΦΑ).

Διαπιστώθηκε ότι οι φορείς του αλληλόμορφου T (CT + TT) βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικής ΑΦΑ σε σύγκριση με τους εκείνους που φέρουν τον γονότυπο CC στην συνολική ομάδα της ΑΦΑ.

Περαιτέρω ανάλυση αποκάλυψε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΑΦΑ ισχαιμικής μορφής είναι στατιστικά σημαντικός μόνον σε ασθενείς < 75 ετών, υποδεικνύοντας ότι η γενετική προδιάθεση μπορεί να είναι πιο έντονη, όταν άλλοι παράγοντες κινδύνου, δεν είναι τόσο συχνοί, όπως συμβαίνει στους πιο ηλικιωμένους ασθενείς.

Τα ευρήματά μας υποστηρίζουν ότι οι φορείς του αλληλόμορφου T του πολυμορφισμού MMP2-1306C/T έχουν σημαντική προδιάθεση να αναπτύξουν ισχαιμία στην περίπτωση εμφάνισης απόφραξης φλέβας του αμφιβληστροειδούς σε ηλικία μικρότερη των 75 ετών.

Η μετάβαση C->T στον πολυμορφισμό MMP2-1306 προκαλεί διάσπαση στη θέση SP1 στην περιοχή του υποκινητή του γονιδίου και στη συνέχεια χαμηλότερη έκφραση του γονιδίου (129, 130).

Η παρουσία του αλληλόμορφου T είναι αρκετή για να προκαλέσει μείωση της έκφρασης του MMP2, υποδεικνύοντας ότι οι γονότυποι CT και TT παρουσιάζουν παρόμοιο φαινότυπο σε σχέση με την χαμηλότερη έκφραση του MMP2 συγκριτικά με τον γονότυπο CC (130- 132).

Σύμφωνα με τη μελέτη που πραγματοποιήσαμε, ο γονότυπος CC του πολυμορφισμού MMP2-1306C/T (που σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα της MMP2) είναι προστατευτικός ως προς την ανάπτυξη ισχαιμικής ΑΦΑ, γεγονός που φαίνεται παράδοξο δεδομένου της αυξημένης έκφρασης και δραστηριότητας της MMP2 στις νεοαγγειακές αμφιβληστροειδικές παθήσεις (105).

Παρόλα αυτά, οι μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs), ως ενδοπρωτεϊνάσες με πολλαπλούς στόχους, μπορούν να μεταβάλλουν το εξωκυττάριο μικροπεριβάλλον και να τροποποιήσουν την δραστηριότητα διαφόρων βιολογικά ενεργών μορίων. Από αυτή την άποψη, κάποια από αυτά τα προϊόντα της διάσπασης μπορεί να προφυλάσσουν από την ισχαιμία και επί πλέον, να εμποδίζουν την ανάπτυξη νεοαγγείωσης (133).

Είναι αξιοσημείωτο να αναφερθεί, ότι η SDF-1, μια χημειοκίνη που είναι γνωστό ότι διασπάται και απενεργοποιείται από την MMP2 (134), βρέθηκε πρόσφατα ότι επιτελεί έναν ζωτικό ρόλο στην ανάπτυξη των νεοαγγειακών μεταβολών κατά τη διάρκεια της ΑΦΑ (135).

Λόγω του ευρέος φάσματος των υποστρωμάτων, απαιτείται συντονισμένη δραστηριότητα των μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs). Ως εκ τούτου μια συνεχής δυναμική ισορροπία των λειτουργιών των μεταλλοπρωτεϊνών είναι κρίσιμη για την αγγειακή ανάπλαση και την ιστική απάντηση στην αγγειακή δυσλειτουργία.

Στο πλαίσιο αυτό, η διάσπαση στη δεσμευτική θέση SP1 (σε φορείς του αλληλόμορφου T), μεταβάλλοντας το επίπεδο και την ειδικότητα της μεταγραφής της MMP2, (136), μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη δραστηριότητα της πρωτεϊνάσης στον προσβεβλημένο από την απόφραξη φλέβας αγγειακό ιστό, με έναν τρόπο που ευνοεί την απώλεια των τριχοειδών. Περαιτέρω πειραματικά δεδομένα είναι απαραίτητα ωστόσο, για να αποσαφηνιστεί ο πιθανός μηχανισμός.

Η μελέτη μας εστίασε στην επίδραση του πολυμορφισμού της MMP2 στην εμφάνιση ισχαιμικής απόφραξης φλέβας αμφιβληστροειδούς κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών από την απόφραξη.

Ωστόσο, έχει αναφερθεί ότι η μη ισχαιμική μορφή της ΑΚΦΑ μπορεί να μετατραπεί σε ισχαιμική μορφή της ΑΚΦΑ μετά από μήνες από την εμφάνιση της νόσου(10).

Δεν συμπεριλήφθηκαν τέτοιες περιπτώσεις στη μελέτη μας, διότι όλα τα περιστατικά ασθενών με μη ισχαιμική μορφή ΑΦΑ και οίδημα της ωχράς, μετά τη διάγνωσή τους, έλαβαν θεραπεία, η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει την μετατροπή της μη ισχαιμικής μορφής σε ισχαιμική μορφή ΑΦΑ.

Με αυτόν τον τρόπο, τα ευρήματά μας ίσως αντανakλούν την επίδραση του πολυμορφισμού της MMP2 στις εκδηλώσεις που λαμβάνουν χώρα σε μοριακό επίπεδο κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της νόσου και οι οποίες πιθανώς προδιαθέτουν στην ανάπτυξη ισχαιμικής ΑΦΑ. Η συσχέτιση των πολυμορφισμών της MMP2 με την εξέλιξη της νόσου, όμως, δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί στην παρούσα μελέτη.

Ειδικότερα, μόνον Έλληνες συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη και διαπιστώθηκε ότι οι παραλλαγές των γονιδίων διαφέρουν μεταξύ των πληθυσμών λόγω εθνικών διαφορών.

Δεν βρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των σημειακών νουκλεοτιδικών πολυμορφισμών των MMP2 και VKORC1 και της ΑΦΑ. Ωστόσο, μόνον ένας πολυμορφισμός αυτών των γονιδίων εκτιμήθηκε σε αυτή τη μελέτη.

Επίσης, αναλύθηκε μόνον ένας πολυμορφισμός της MMP2, ενώ άλλοι πολυμορφισμοί των MMPs ή TIMP μπορεί να παίζουν κάποιο ρόλο.

Τελικά, παρόλο που τα αποτελέσματά μας είχαν στατιστική δύναμη μεγαλύτερη από 0.8 σε ένα επίπεδο σημαντικότητας των 0.05, λόγω του σχετικά μικρού μεγέθους του δείγματός μας, μάλλον θα πρέπει να επιβεβαιωθούν σε μεγαλύτερες ομάδες του πληθυσμού και σε υποομάδες με διαφορετικούς τύπους απόφραξης φλέβας αμφιβληστροειδούς επίσης. Ειδικά, όσον αφορά την ομάδα ασθενών με ΑΚΚΦΑ, δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα από αυτά τα δεδομένα.

Συμπέρασμα:

Συμπερασματικά, διαπιστώθηκε ότι:

1. Οι πολυμορφισμοί AGTR1 A1166C και Grla/IIa C807T/G873A είναι πιθανώς προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της ΑΚΦΑ.
2. Ο ρόλος τους για την εμφάνιση της ΑΦΑ διαπιστώθηκε ότι είναι ισχυρότερος σε ασθενείς μικρότερους από 75 ετών, υποδεικνύοντας ότι η γενετική προδιάθεση που καθορίζεται από το πλαίσιο των πολυμορφισμών της AGTR1 και της Grla/IIa μπορεί να είναι πιο έντονη, όταν δεν επικρατούν οι άλλοι παράγοντες, όπως συμβαίνει στα πιο ηλικιωμένα άτομα.
3. Ο σημειακός νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός της αδιπονεκτίνης + 276 G/T είναι πιθανόν να προδιαθέτει σε ΑΦΑ σε πιο ηλικιωμένα άτομα, ωστόσο, περαιτέρω μελέτες με μεγαλύτερα μεγέθη δειγμάτων απαιτούνται για την επιβεβαίωση αυτών των ευρημάτων.
4. Επίσης, τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι ο πολυμορφισμός MMP2-1306C/T είναι πιθανός προδιαθεσικός παράγοντας για την εμφάνιση ισχαιμικής μορφής ΑΦΑ σε ασθενείς < 75 ετών.

Συνολικά, πρόκειται για την πρώτη μελέτη που επιχειρεί να διαπιστώσει συσχέτιση ενός γονιδιακού πολυμορφισμού με την επίπτωση της ισχαιμικής απόφραξης φλέβας αμφιβληστροειδούς και να ρίξει φως στην πιθανή συσχέτιση των γονιδιακών πολυμορφισμών με την σοβαρότητα της ΑΦΑ.

Ηθική έγκριση Όλες οι διαδικασίες που πραγματοποιήθηκαν στις μελέτες και συμπεριλαμβάνουν συμμετέχοντες ήταν σύμφωνες με τα ηθικά πρότυπα της Επιτροπής Θεσμικής και/ή εθνικής έρευνας και με τη δήλωση του Ελσίνκι του 1964 και τις τελευταίες της τροπολογίες ή συγκρίσιμα εθνικά πρότυπα.

Όλοι οι ασθενείς, που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη, ενημερώθηκαν και έδωσαν τη συγκατάθεσή τους.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός

1. Η διερεύνηση της ύπαρξης πιθανής αιτιολογικής συσχέτισης των σημειακών νουκλεοτιδικών πολυμορφισμών 5 γονιδίων με την απόφραξη κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς (ΑΚΦΑ) και την απόφραξη κλάδου κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς (ΑΚΚΦΑ) σε έναν ελληνικό πληθυσμό.
2. Η διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης του πολυμορφισμού MMP2-1306C/T με την ισχαιμική μορφή της ΑΦΑ.

Υλικό & Μέθοδος

Συνολικά 69 ασθενείς με απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδούς-ΑΦΑ (24 με ΑΚΚΦΑ και 45 με ΑΚΦΑ) και 82 άτομα ομάδας ελέγχου συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Καταγράφηκε σε όλους η ύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη, υπερχολιστερολαιμίας, γλαυκώματος, πιθανότητα φορέων β-μεσογειακής αναιμίας, η λήψη αντιπηκτικών, το ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και το κάπνισμα. Η γονοτύπηση των πολυμορφισμών AGTR1 A1166C (rs5186), adiponectin +276 G/T (rs1501299), MMP2 1306C/T, Gr Ia/IIa C807T/G873A και VKORC1 G-1639A πραγματοποιήθηκε με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης RFLP ή αλληλοειδική.

Αποτελέσματα

Το ποσοστό των φορέων του αλληλόμορφου AGTR1 1166 C καθώς και των αλληλόμορφων Gr Ia/IIa C807T/G873A T/A ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς με ΑΚΦΑ (24.4% και 51.1% αντίστοιχα) σε σχέση με ομάδα ελέγχου (1.2% $p < 0.0001$ και 34.7%, $p = 0.0004$ αντίστοιχα). Δεν αναγνωρίστηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά κατανομής αυτών των πολυμορφισμών μεταξύ των ασθενών με ΑΚΚΦΑ και της ομάδας ελέγχου. Η ανάλυση παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών ανέδειξε αυξημένο κίνδυνο για ΑΚΦΑ σε φορείς των αλληλόμορφων AGTR1 1166 C και C807T/G873A T/A. Η ανάλυση της κατανομής των

γονοτύπων και της συχνότητας των αλληλόμορφων των υπόλοιπων πολυμορφισμών δεν ανέδειξε κάποια σημαντική διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς με ΑΦΑ και τους μάρτυρες. Οι φορείς του αλληλόμορφου T του πολυμορφισμού MMP2-1306C/T (CT + TT) είχαν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικής μορφής ΑΦΑ σε σύγκριση με τους ομοζυγώτες CC (B = 1.52; p = 0.015; OR = 3.91; 95% CI:1.30-11.79).

Μετά από διαχωρισμό σε ηλικιακές ομάδες, οι φορείς του αλληλόμορφου T είχαν στατιστικά σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικής ΑΦΑ, όταν συγκρίθηκαν με τους φορείς του αλληλόμορφου C σε ασθενείς με ΑΦΑ <75 ετών (p = 0.022, OR =3.33, 95% CI:1.16-9.58).

Συμπεράσματα

Οι σημειακοί νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί AGTR1 A1166C και Gr Ia/IIa C807T/G873A φαίνεται να αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΑΚΦΑ. Ο σημειακός νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός της αδιπονεκτίνης + 276 G/T είναι πιθανόν να προδιαθέτει σε ΑΦΑ σε πιο ηλικιωμένα άτομα. Επίσης, τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι ο πολυμορφισμός MMP2-1306C/T είναι πιθανός προδιαθεσικός παράγοντας για την εμφάνιση ισχαιμικής μορφής ΑΦΑ σε ασθενείς < 75 ετών. Πρόκειται για την πρώτη μελέτη που επιχειρεί να διαπιστώσει συσχέτιση ενός γονιδιακού πολυμορφισμού με την επίπτωση της ισχαιμικής απόφραξης φλέβας αμφιβληστροειδούς.

SUMMARY

Purpose

1. To investigate possible associations of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) from five genes with branch retinal vein occlusion (BRVO) and central retinal vein occlusion (CRVO).
2. To investigate the possible association of the matrix metalloproteinase 2 (MMP2)-1306C/T polymorphism with the risk of ischemic retinal vein occlusion (iRVO).

Methods

A total of 69 patients with retinal vein occlusion-RVO (24 with BRVO and 45 with CRVO), and 82 controls, were enrolled in this study. All subjects were screened for hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, glaucoma, anticoagulant medication, smoking status and history of stroke. The genotyping of AGTR1-A1166C, adiponectin + 276 G/T, MMP2-1306C/T, Gpla/Ila-C807T/G873A and VKORC1-G1639A polymorphisms was performed using restriction fragment length polymorphism or allele-specific polymerase chain reaction.

Results

The percentage of the AGTR1-A1166C C allele carriers and Gpla/Ila-C807T/G873A T/A carriers was significantly higher in the CRVO patients than in the controls ($P = 0.00001$ and $P = 0.0004$, respectively). At the multiple logistic regression analysis, the AGTR1-A1166C C allele carrier status and the Gpla/ Ila-C807T/G873A T/A allele carrier status were found to be associated with an increased risk of CRVO. Moreover, adiponectin + 276 G/T T allele carriers had a significantly increased risk of RVO in subjects > 75 years old. There was no significant difference between the BRVO patients and controls concerning the genotype or the allele frequency distributions of these SNPs. The genotype distributions or allelic frequencies of the other evaluated polymorphisms did not significantly differ between the patients with RVO and the control subjects. MMP2-1306C/T T allele carriers (CT+TT) were

statistically significant associated with a higher risk of iRVO compared to CC genotype in the overall RVO group (odds ratio 5 3.91, p 5 0.015, 95% confidence interval:1.30e11.79). Analysis, following stratification by age revealed that T allele carriers had a statistically significant increased risk of iRVO compared to C allele carriers only in RVO patients < 75 years old.

Conclusions

AGTR1 A1166C and Gpla/Ila C807T/ G873A polymorphisms are likely to be risk factors for CRVO. Adiponectin + 276 G/T SNP is likely to predispose to RVO in older subjects. Our results demonstrated that MMP2-1306C/T polymorphism is a likely predisposing factor for iRVO in patients <75 years old. This is the first study attempting association of a gene polymorphism with the prevalence of iRVO.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P (2006) Tenyear incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 124(5):726–732. <https://doi.org/10.1001/archopht.124.5.726>
2. McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010; 117:1113e1123.e15.
3. Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010;117:1094e1101.e5.
4. Λαδάς Ι.Δ.: Αγγειακές Παθήσεις Αμφιβληστροειδούς. Εκδόσεις Πασχαλίδης 2005 pp 225-273.
5. Weinber DV: Venous occlusive diseases of the retina. In Gragoudas ES, D' Amico DJ (eds): *Retina and vitreous*. In Albert DM, Jakobiec FA, Azar DT, Gragoudas ES (eds): *Principles and practice of Ophthalmology*. Ed 2, vol 3, WB Saunders, Philadelphia, 2000, pp 1887-900.
6. Hayreh SS: Optic disc vasculitis. *British J Ophthalmol* 56: 652, 1972.
7. Παπαστρατηγάκης Β.Ν.: Εγχειρίδιο παθήσεων της ωχράς. Εκδόσεις Λίτσας 2010 pp 151-182.
8. Beaumont P, Kang HK: Clinical characteristics of retinal venous occlusions occurring at different sites. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(5):572-80.
9. Chopdar A. Dual trunk central retinal vein incidence in clinical practice. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(1):85-7.
10. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, et al. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol* 1994;117(4):429-41.
11. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, et al; SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(9):1115-28.

12. Ehlers JP, Fekrat S (2011) Retinal vein occlusion: beyond the acute event. *Surv Ophthalmol* 56(4):281–299. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2010.11.006>
13. Rehak J, Rehak M (2008) Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res* 33(2):111–131. <https://doi.org/10.1080/02713680701851902>
14. Cheung N, Klein R, Wang JJ, et al. Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(10):4297-302.
15. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2000; 98:133-41.
16. Mitchell P, Smith W, Chang A, Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(10):1243-7.
17. Zegarra H, Gutman FA, Conforto J: The natural course of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 86:1931, 1979.
18. Hayreh SS: Management of central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 217:167,2003.
19. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, et al: Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol* 117:603-624,1994.
20. Hayreh SS: Classification of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 90:458-474,1983.
21. Central Retinal Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(4):486-91, [Erratum in *Arch Ophthalmol*. 1997;115(10):1275].
22. The Central Retinal Vein Occlusion Study Group: Baseline and early natural history report. *Arch Ophthalmol* 111:1087-1095,1993.
23. Magargal LE, Sanborn GE, Kimmel AS, Annesley WH: Temporal branch retinal vein obstruction. *Ophthalm Surg Reviews* 17: 240-246,1986.

24. Schatz H et al. Clinicopathologic correlation of retinal to choroidal venous collaterals of the optic nerve head. *Ophthalmology*. 1991;98(8):1287-93.
25. Bonnet P: Le «signe de Prethrombose» observe sur les vaisseaux de la retine dans l' hypertension arterielle. Sa valeur semiologique. *Arch ophthalmol (Paris)* 11:12-34, 1951.
26. Branch Vein Occlusion Study Group: Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion: a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 104: 34-41, 1986.
27. Finkelstein D, Clarkson JG, Branch Vein Occlusion Study Group: Branch and central retinal vein occlusions. In American Academy of Ophthalmology (ed): Focal points: Clinical Modules for Ophthalmologists. 1987, Vol V, Module 12.
28. Takeda M, Tanabe H, Kimura S, et al: Fluorescein angiographic analysis of late changes after retinal branch vein occlusion. *Jpn J Clin Ophthalmol* 34:309,1980.
29. Thompson HS, Corbett JJ, Cox TA: How to measure the relative afferent papillary defect. *Surv Ophthalmol* 26:39-42, 1981.
30. Barber C, Galloway NR, Reagher M, et al: The role of the electroretinogram in the management of central retinal vein occlusion. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 40:149, 1984.
31. Kaye SB, Harding SP: Early electroretinography in unilateral central retinal vein occlusion as a predictor of rubeosis iridis. *Arch Ophthalmol* 106:353, 1988.
32. Sabates R, Hirose T, McMeel JW: Electroretinography in the prognosis and classification of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 101:232, 1983.
33. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 1999. 127(6):688-93.
34. Scott IU et al. SCORE Study report 1: baseline associations between central retinal thickness and visual acuity in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2009. 116(3):504-12.
35. Klein BA, Olwin JH: A survey of the pathogenesis of retinal venous occlusion. *Arch Ophthalmol*. 56:207-247,1956.
36. Klein BA: Sidelights on retinal venous occlusion. *Am J Ophthalmol*. 61:25-35,1966.

37. Green WR, Chan CC, Hutchins GM, et al. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1981;79:371-422.
38. Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 1996;114(5):545-54.
39. Δημητράκος Σ.Α. και συνεργάτες. Συνήθειες παθήσεις της ωχράς κηλίδας. Θεσσαλονίκη – Αθήνα 2012.
40. Fong AC, Schatz H. Central retinal vein occlusion in young adults. *Surv Ophthalmol.* 1993;38(1):88.
41. Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res.* 2005;24(4):493-519.
42. Kuo J, Lai C, Ong F, et al. Central retinal vein occlusion in a young Chinese population: risk factors and associated morbidity. *Retina.* 2010;30:479-84.
43. Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2009;116(1):87-93.
44. Prisco D, Marcucci R. Retina vein thrombosis: risk factors, pathogenesis and therapeutic approach. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002;32(5-6):308-11.
45. Pe'er J, Folberg R, Itin A, et al. Vascular endothelial growth factor upregulation in human central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 1998;105(3):412-6.
46. Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res.* 2008;33:111-31.
47. Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD, et al. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Ophthalmology.* 1993;100(3):423-8.
48. Arıturk N, Oge Y, Erkan D, et al. Relation between retinal vein occlusions and axial length. *Br J Ophthalmol.* 1996;80(7):633-6.

49. Kumar B, Yu DY, Morgan WH, et al. The distribution of angioarchitectural changes within the vicinity of the arteriovenous crossing in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*.1998;105(3):424-7.
50. Frangieh GT, Green WR, Barraquer-Somers E, Finkelstein D (1982) Histopathologic study of nine branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol* 100(7):1132–1140
51. Rosendaal FR, Reitsma PH (2009) Genetics of venous thrombosis. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* 7(Suppl 1):301–304. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03394.x>
52. Funk M, Kriechbaum KF, Prager F, et al. Intraocular concentrations of growth factors and cytokines in retinal vein occlusion and the effect of therapy with bevacizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(3):1025-32.
53. Λαδάς ΙΔ, Δημητριάδης Ε, Ζεντέλης Μ, και συν.: Συστηματικές και οφθαλμολογικές διαταραχές ως προδιαθεσικοί παράγοντες απόφραξης αμφιβληστροειδικής φλέβας. *ΔΕΟΕ 62 (Παράρτ.)* :80, 1993.
54. Janssen MC, den Heijer M, Cruysberg JR, Wollersheim H, Bredie SJ (2005) Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A metaanalysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost* 93(6):1021–1026. <https://doi.org/10.1160/TH04-11-0768>
55. O’Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol* 2008;126(5):692-9.
56. Di Capua M, Coppola A, Albisinni R, et al. Cardiovascular risk factors and outcome in patients with retinal vein occlusion. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;30(1):16-22.
57. Gutman FA: Evaluation of a patient with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 90:481,1983.
58. Frucht J, Sapiro A, Merin S: Intraocular pressure in retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 68: 26-28,1984.
59. Glueck CJ, Wang P, Hutchins R, et al. Ocular vascular thrombotic events: central retinal vein and central retinal artery occlusions. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2008;14(3):286-94.

60. Λουκόπουλος Δ., Μαριάννα Πολίτη, 2015. *Μαθήματα αιματολογίας*, κεφάλαιο 17: 214-227.
61. Schulze, H., Shivdasani, R.A.(2005) Mechanisms of thrombopoiesis. *J Thromb Haemost* 3:1717-1724.
62. Furie, B., Furie, B.C. (2008) Mechanisms of Thrombus Formation. *N Engl J Med* 359:938-949.
63. Vine AK, Samama MM: The role of abnormalities in the anticoagulant and fibrinolytic systems in retinal vascular occlusions. *Surv. Ophthalmol* 37:283,1993.
64. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ: Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: Prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 90:1004,1993.
65. Matei D, Brenner B, Marder VJ. Acquired thrombophilic syndromes. *Blood Rev.* 2001 Mar; 15(1): 31-48.
66. Rehak M, Rehak J, Muller M, et al. The prevalence of activated protein C (APC) resistance and factor V Leiden is significantly higher in patients with retinal vein occlusion without general risk factors. Case-control study and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2008;99(5):925-9.
67. Russo PD, Damante G, Pasca S, Turello M, Barillari G (2015) Thrombophilic mutations as risk factor for retinal vein occlusion: a case-control study. *Clin Appl Thromb Hemost* 21(4):373–377. <https://doi.org/10.1177/1076029614522544>
68. Larsson J, Olafsdohir E, Bauer B: Activated protein C resistance in young adults with central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 80:200,1996.
69. Esmon CT. The protein C anticoagulant pathway. *Arteriosclerosis Thromb* 1992 ;12:135-145.
70. 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.
71. Svensson PJ, Dahlback B: Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 330:517,1994.

72. Cheng T, Liu D, Griffin JH, Fernandez 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
73. Schafer AI. The hypercoagulable states. *Ann Intern Med.* 1985 June;102(6):814-28.
74. Alice DMA, Abrams CMS: Activated protein C resistance factor V Leiden and retinal vessel occlusion. *Retina* 18:297,1998.
75. Zoller B, Dahlback B: Linkage between inherited resistance to activated protein C and factor V gene mutation in venous thrombosis. *Lancet* 343: 1536,1994.
76. Simioni P, Prandoni P, Lensing AWA, et al: The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg506-Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Engl J Med* 336:399,1997.
77. 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.
78. 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.
79. Νικολάου Χ. Ανάλυση της γενετικής ποικιλομορφίας. Κεφ. 10: 364-400
80. Russell. *iGenetics: A Mendelian Approach.* 2006
81. Lynch. *The Origins of Genome Architecture.* 2007
82. Weger M, Renner W, Steinbrugger I, Cichocki L, Temmel W, Stanger O, El-Shabrawi Y, Lechner H, Schmut O, Haas A (2005) Role of thrombophilic gene polymorphisms in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*112(11):1910–1915. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2005.05.019>
83. Weger M, Steinbrugger I, Renner W, Poschl EM, Brockmann T, Rabensteiner DF, El-Shabrawi Y, Haas A (2013) Role of the vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1)–1639G[A gene polymorphism in patients with retinal vein occlusion. *Curr Eye Res* 38(12):1278–1282. <https://doi.org/10.3109/02713683.2013.820329> 123 *Int Ophthalmol*

84. Ortak H, Sogut E, Demir H, Ardagil A, Benli I, Sahin S (2012) Predictive value of the vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 G-1639A and C1173T single nucleotide polymorphisms in retinal vein occlusion. *Clinical & experimental ophthalmology* 40(7):743–748. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2012.02780.x>
85. Brasier AR, Recinos A 3rd, Eledrisi MS (2002) Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22(8):1257–1266
86. Benigni A, Cassis P, Remuzzi G (2010) Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Mol Med* 2(7):247–257. <https://doi.org/10.1002/emmm.201000080>
87. Osterop AP, Kofflard MJ, Sandkuijl LA, ten Cate FJ, Krams R, Schalekamp MA, Danser AH (1998) AT1 receptor A/C1166 polymorphism contributes to cardiac hypertrophy in subjects with hypertrophic cardiomyopathy. *Hypertension* 32(5):825–830
88. Takami S, Katsuya T, Rakugi H, Sato N, Nakata Y, Kamitani A, Miki T, Higaki J, Ogihara T (1998) Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with increase of left ventricular mass but not with hypertension. *Am J Hypertens* 11(3 Pt 1):316–321
89. Alavi-Shahri J, Behravan J, Hassany M, Tatari F, Kasaian J, Ganjali R, Tavallaie S, Sabouri S, Sahebkar A, Oladi M, Mirhosseini N, Shakeri MT, Montaser-Kouhsari S, Omidvar Tehrani S, Ghayour-Mobarhan M, Visvikis-Siest S, Ferns G (2010) Association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and metabolic syndrome in a young female Iranian population. *Arch Med Res* 41(5):343–349. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2010.06.007>
90. Plat AW, Stoffers HE, de Leeuw PW, van Schayck CP, Soomers FL, Kester AD, Aretz K, Kroon AA (2009) The association between arterial stiffness and the angiotensin II type 1 receptor (A1166C) polymorphism is influenced by the use of cardiovascular medication. *J Hypertens* 27(1):69–75
91. Demir S, Ortak H, Benli I, Alim S, Butun I, Gunes A, Ates O (2015) Genetic association between arterial stiffness-related gene polymorphisms in Brvo and Crvo patients in a Turkish population. *Retina* 35(10):2043–2051. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000580>

92. Fernandez-Real JM, Castro A, Vazquez G, Casamitjana R, Lopez-Bermejo A, Penarroja G, Ricart W (2004) Adiponectin is associated with vascular function independent of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 27(3):739–745
93. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, Kumada M, Okamoto Y, Nagaretani H, Nishizawa H, Kishida K, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Nagai R, Funahashi T, Matsuzawa Y (2002) Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipovascular axis. *J Biol Chem* 277(40):37487–37491. <https://doi.org/10.1074/jbc.m206083200>
94. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Tenner AJ, Tomiyama Y, Matsuzawa Y (2000) Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 96(5):1723–1732
95. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Kumada M, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Shimomura I, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y (2002) Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 105(24):2893–2898
96. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M, Kuriyama H, Kishida K, Nishizawa H, Hotta K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y (2001) Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 103(8):1057–1063
97. Menzaghi C, Trischitta V, Doria A (2007) Genetic influences of adiponectin on insulin resistance, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes* 56(5):1198–1209. <https://doi.org/10.2337/db06-0506>
98. Youn JC, Kim C, Park S, Lee SH, Kang SM, Choi D, Son NH, Shin DJ, Jang Y (2013) Adiponectin and progression of arterial stiffness in hypertensive patients. *Int J Cardiol* 163(3):316–319. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.06.061>

99. Wilson SR, Sabatine MS, Wiviott SD, Ray KK, De Lemos JA, Zhou S, Rifai N, Cannon CP, Morrow DA, Group TS (2011) Assessment of adiponectin and the risk of recurrent cardiovascular events in patients presenting with an acute coronary syndrome: observations from the Pravastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Trial-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22). *Am Heart J* 161(6):1147–1155 e1141. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.02.014>
100. Beltrami-Moreira M, Qi L, Maestri MK, Fuchs FD, Pakter HM, Moreira LB, Gus M, Matte US, Tavares AM, Oliveira MM, Fuchs SC (2015) Association between plasma adiponectin and arteriolar vessel caliber among elderly hypertensive subjects. *J Am Soc Hypertens JASH* 9(8):620–627 e621. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2015.05.008>
101. Kunicki TJ, Kritzik M, Annis DS, Nugent DJ (1997) Hereditary variation in platelet integrin alpha 2 beta 1 density is associated with two silent polymorphisms in the alpha 2 gene coding sequence. *Blood* 89(6):1939–1943.
102. Dodson PM, Haynes J, Starczynski J, Farmer J, Shigdar S, Fegan G, Johnson RJ, Fegan C (2003) The platelet glycoprotein Ia/IIa gene polymorphism C807T/G873A: a novel risk factor for retinal vein occlusion. *Eye* 17(6):772–777. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6700452>
103. Li Z, Li L, Zielke HR, Cheng L, Xiao R, Crow MT, StetlerStevenson WG, Froehlich J, Lakatta EG (1996) Increased expression of 72-kd type IV collagenase (MMP-2) in human aortic atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 148(1):121–128
104. Fernandez-Patron C, Martinez-Cuesta MA, Salas E, Sawicki G, Wozniak M, Radomski MW, Davidge ST (1999) Differential regulation of platelet aggregation by matrix metalloproteinases-9 and -2. *Thromb Haemost* 82(6):1730–1735.
105. Campochiaro PA. Molecular pathogenesis of retinal and choroidal vascular diseases. *Prog Retin Eye Res* 2015; 49:67e81
106. Ortak H, Demir S, Ates O, Sogut E, Alim S, Benli I (2013) Association of MMP2-1306C/T and TIMP2G-418C polymorphisms in retinal vein occlusion. *Exp Eye Res* 113:151–155. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2013.06.009>
107. Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010;117:1094e1101.

108. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group N report. *Ophthalmology* 1995;102:1434e1444.
109. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. Branch Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol* 1986;104:34e41.
110. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res* 2003;92:827e839.
111. Deatrck KB, Luke CE, Elflin MA, et al. The effect of matrix metalloproteinase 2 and matrix metalloproteinase 2/9 deletion in experimental post-thrombotic vein wall remodeling. *J Vasc Surg* 2013;58: 1375e1384 e2.
112. Deatrck KB, Eliason JL, Lynch EM, et al. Vein wall remodeling after deep vein thrombosis involves matrix metalloproteinases and late fibrosis in a mouse model. *J Vasc Surg* 2005;42:140e148.
113. Granger DN, Kvietys PR. Reperfusion therapy-What's with the obstructed, leaky and broken capillaries? *Pathophysiology* 2017;24: 213e228.
114. Chan CK, Ip MS, Vanveldhuisen PC, et al. SCORE Study report #11: incidences of neovascular events in eyes with retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2011;118:1364e1372.
115. Johns MW (1991) A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14(6):540–545
116. Silva GE, Vana KD, Goodwin JL, Sherrill DL, Quan SF (2011) Identification of patients with sleep disordered breathing: comparing the four-variable screening tool, STOP, STOP-Bang, and Epworth Sleepiness Scales. *J Clin Sleep Med* 7(5):467–472. <https://doi.org/10.5664/JCSM.1308>
117. Singh A, Srivastava N, Amit S, Prasad SN, Misra MP, Ateeq B (2018) Association of AGTR1 (A1166C) and ACE (I/D) polymorphisms with breast cancer risk in North Indian population. *Transl Oncol* 11(2):233–242. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2017.12.007>
118. Fang WL, Zhou B, Wang YY, Chen Y, Zhang L (2010) Analysis of adiponectin gene polymorphisms in Chinese population with systemic lupus erythematosus. *J Biomed Biotechnol* 2010:401537. <https://doi.org/10.1155/2010/401537>.

119. Li Y, Sun DL, Duan YN, Zhang XJ, Wang N, Zhou RM, Chen ZF, Wang SJ (2010) Association of functional polymorphisms in MMPs genes with gastric cardia adenocarcinoma and esophageal squamous cell carcinoma in high incidence region of North China. *Mol Biol Rep* 37(1):197–205. <https://doi.org/10.1007/s11033-009-9593-4>.
120. Dubovyk YI, Harbuzova VY, Ataman AV (2016) G-1639A but not C1173T VKORC1 gene polymorphism is related to ischemic stroke and its various risk factors in ukrainian population. *Biomed Res Int* 2016:1298198. <https://doi.org/10.1155/2016/1298198>.
121. Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, Chatziralli IP (2013) Branch retinal vein occlusion: epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature. *Retina* 33(5):901–910. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3182870c15>.
122. Harsfalvi J, Stassen JM, Hoylaerts MF, Van Houtte E, Sawyer RT, Vermylen J, Deckmyn H (1995) Calin from *Hirudo medicinalis*, an inhibitor of von Willebrand factor binding to collagen under static and flow conditions. *Blood* 85(3):705–711
123. Kritzik M, Savage B, Nugent DJ, Santoso S, Ruggeri ZM, Kunicki TJ (1998) Nucleotide polymorphisms in the alpha2 gene define multiple alleles that are 26. Brasier AR, Recinos A 3rd, Eledrisi MS (2002) Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22(8):1257–1266.
124. Salomon O, Moisseiev J, Vilganski T, Dardik R, Kurtz S, Shpringer E, Steinberg DM, Rosenberg N (2006) Role of five platelet membrane glycoprotein polymorphisms in branch retinal vein occlusion. *Blood Coag Fibrinol* 17(6):485–488. <https://doi.org/10.1097/01.mbc.0000240922.57683.a8>
125. Yang Y, Tian T, Lu J, He H, Xing K, Tian G (2017) A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene contributes to hypertension susceptibility: evidence from a meta-analysis. *Acta Cardiol* 72(2):205–215. <https://doi.org/10.1080/00015385.2017.1291211>
126. Benetos A, Giron A, Joly L, Temmar M, Nzietchueng R, Pannier B, Bean K, Thomas F, Labat C, Lacolley P (2013) Influence of the AGTR1 A1166C genotype on the progression of arterial stiffness: a 16-year longitudinal study. *Am J Hypertens* 26(12):1421–1427. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpt141>

127. Srivastava P, Lone TA, Kapoor R, Mittal RD (2012) Association of promoter polymorphisms in MMP2 and TIMP2 with prostate cancer susceptibility in North India. *Arch Med Res* 43(2):117–124. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.02.006>
128. Zhang LY, Ren KW (2011) Meta-analysis of MMP2-1306T allele as a protective factor in digestive cancer. *Arch Med Res* 42(3):239–243. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2011.04.013>
129. Price SJ, Greaves DR, Watkins H. Identification of novel, functional genetic variants in the human matrix metalloproteinase-2 gene: role of Sp1 in allele-specific transcriptional regulation. *J Biol Chem* 2001;276:7549e7558.
130. Yu C, Zhou Y, Miao X, et al. Functional haplotypes in the promoter of matrix metalloproteinase-2 predict risk of the occurrence and metastasis of esophageal cancer. *Cancer Res* 2004;64:7622e7628.
131. Goncalves FM, Martins-Oliveira A, Lacchini R, et al. Matrix metalloproteinase (MMP)-2 gene polymorphisms affect circulating MMP-2 levels in patients with migraine with aura. *Gene* 2013;512:35e40.
132. Jacob-Ferreira AL, Lacchini R, Gerlach RF, et al. A common matrix metalloproteinase (MMP)-2 polymorphism affects plasma MMP-2 levels in subjects environmentally exposed to mercury. *Sci Total Environ* 2011;409:4242e4246.
133. Rundhaug JE. Matrix metalloproteinases and angiogenesis. *J Cell Mol Med* 2005;9:267e285.
134. Zhang K, McQuibban GA, Silva C, et al. HIV-induced metalloproteinase processing of the chemokine stromal cell derived factor-1 causes neurodegeneration. *Nat Neurosci* 2003;6:1064e1071.
135. Szigeti A, Ecsedy M, Schneider M, et al. Stromal Cell-Derived Factor 1 Polymorphism in Retinal Vein Occlusion. *PloS one* 2016;11: e0166544.
136. Alfonso-Jaume MA, Bergman MR, Mahimkar R, et al. Cardiac ischemia-reperfusion injury induces matrix metalloproteinase-2 expression through the AP-1 components FosB and JunB. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H1838eH1846

