

# Psödoeksfolyasyon Glokomunda Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1) Gen 4G/5G Poliformizminin Araştırılması

Oya TEKELİ\*, Emine ÇATAK\*\*, Duygu ÖZEL\*\*\*, Nejat AKAR\*\*\*\*

## ÖZET

**Amaç:** Psödoeksfolyasyon (PEX) glokomu ve PAI-1 gen polimorfizmi arasındaki olası birlikteliği araştırmak.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya PEX glokomlu 78 hasta ve 100 kontrol alındı. Tüm olgulara tam bir oftalmolojik muayene yapıldı. PAI-1 gen polimorfizmi polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Hasta ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. PAI-1 gen polimorfizmi PEX glokom hastaları ve kontrol olguları arasında anlamlı fark göstermedi ( $p=0.566$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada PAI-1 4G/5G gen polimorfizmi ile PEX glokom arasında herhangi bir bağ bulamadık.

## Anahtar Kelimeler:

Psödoeksfolyasyon,  
Glokom, Plazmin,  
Plazminojen aktivatör  
inhibitör-1

## Investigation of Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) Gene 4G/5G Polymorphism in Pseudoexfoliation Glaucoma

## SUMMARY

**Aim:** To investigate the possible association between the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene polymorphism and pseudoexfoliation (PEX) glaucoma.

**Material and Method:** This study consisted of 78 patients with PEX glaucoma, and 100 controls. All participants underwent a complete ophthalmic examination. PAI-1 gene polymorphism was evaluated with the polymerase chain reaction method.

**Results:** There was no statistically significant difference in patient and control groups for the age and sex. PAI-1 gene polymorphism did not show significant difference between the patients with PEX glaucoma.

**Conclusion:** In this study, we could not find any association between PAI-1 4G/5G gene polymorphism and PEX glaucoma.

## Key Words:

Pseudoexfoliation,  
Glaucoma,  
Plasmin, Plasminogen  
activator inhibitor-1

## Giriş

Psödoeksfolyasyon (PEX) açık açılı glokomun sık nedenlerinden biridir. Patogenezi halen belirsiz olmakla beraber sistemik bir hastalık olduğuna dair veriler artmaktadır.<sup>1,2</sup> Glokomlu olgularda aköz plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) konsantrasyonu normal olgulara göre daha yüksek saptanmıştır.<sup>3</sup> PAI-1 fibrinolitik sistemin asıl

düzenleyicisi olup, plazminojen aktivitesini azaltır. Domuz silier epitelyuminden salınan PAI-1 ile, fibrin/ fibrinolitik sistemin komponentlerinin aköz humor dışı akımında rol oynayabileceği öne sürülmüştür.<sup>4</sup> 4G/5G polimorfizmi PAI-1 seviyesini belirleyen faktörlerden biridir. Bu çalışmada PEX glokom ve PAI-1 gen polimorfizmi arasındaki olası birliktelik araştırılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya PEX glokomu olan 78 hasta ve 100 kontrol olgusu alındı. Tüm olgulara görme keskinliği, biomikroskopik muayene, gonioskopi, aplanasyon tonometrisi, optik sinir incelemesi ve görme alanını (Humphrey 750) içeren detaylı oftalmolojik muayene yapıldı. PEX glokom tanısı, pupil kenarında ve/veya pupil dilate edildikten sonra lens üzerinde ve/veya gonioskopide açıda eksfoliyasyon materyali görülmesi, GİB'nın 21 mmHg üzerinde olması, glokomatöz optik sinir hasarı ile glokomatöz görme alanı değişikliğinin saptanması ile kondu. Kontrol grubunu (Grup 2) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran, kırılma kusuru, katarakt dışında göz patolojisi bulunmayan ve ailede glokom öyküsü olmayan olgular oluşturdu.

Tüm hasta ve olgulardan periferik venöz kan alındı. Genomik DNA izolasyonu standart fenol kloroform ekstraksiyonu ile yapıldı. Polimeraz zincir reaksiyonu tanımlanan metoda<sup>5</sup> göre 5'-CACAGAGAGAGTCTGGC-CACGT-3' ve 5'-CCAACAGAGGACTCTTGGTCT-3' primerleri kullanılarak yapıldı. İstatistiksel olarak verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi kullanıldı.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

PEX glokom grubunda 33 kadın, 45 erkek, kontrol grubunda 45 kadın, 55 erkek vardı. Cinsiyet ve yaş ortalamaları (PEX:  $65.7 \pm 6.21$ , kontrol  $63.6 \pm 7.46$ ) açısından 2 grup arasında anlamlı fark yoktu (Sırası ile  $p: 0.719$ ,  $P: 0.721$ ). PAI-1 gen polimorfizmi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p: 0.566$ ). PEX glokom grubunun %17.9'da 4G/4G, %57.7'de 4G/5G, %24.4'de 5G/5G saptanırken, kontrolün %18'de 4G/4G, %64'de 4G/5G, %18'de 5G/5G belirlendi (Tablo 1). 4G/5G allel frekansı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ( $p: 0.548$ ).

Tablo 1: PEX glokom ve kontrol hastalarında genotip dağılımı

| Genotip | PEX glokom |      | Kontrol |    |
|---------|------------|------|---------|----|
|         | n          | %    | n       | %  |
| 4G/4G   | 14         | 17.9 | 18      | 18 |
| 4G/5G   | 45         | 57.7 | 64      | 64 |
| 5G/5G   | 19         | 24.4 | 18      | 18 |
| P       | 0.566      |      |         |    |

## Tartışma

Glokomlu olgularda aköz PAI-1 konsantrasyonu normal olgulara göre daha yüksek saptanmıştır.<sup>3</sup> Aköz dışı akım direncindeki muhtemel mekanizmalardan biri hücre dışı matriks komponentlerinin sentezi ve yıkımıdır.<sup>6</sup> Bu sistemin döngüsünde metalloproteinazlar (MMP) önemli rol oynar. Çoğu MMP latent form (proMMP) olarak salınır. Bu ön formların aktif hale geçebilmesi için proteolitik işlemlere gerek vardır. Genellikle bu aktivasyon plazmin tarafından başlatılır.<sup>7</sup> Plazmin oluşumu doku plazminojen aktivatörü ve ürokinaz plazminojen aktivatörü aracılığı ile olur. Bu 2 plazminojen aktivatörü PAI-1 tarafından inhibe edilir. Bazı klinik çalışmalar sağlıklı bireylerde, sistemik hipertansiyonda miyokard infarktüsünde veya arterioskleroziste 4G/5G polimorfizminin artmış PAI-1 aktivitesi ile birlikte olduğunu bildirmiştir.<sup>8,9</sup> PEX ise anormal elastik fibriler materyalin aşırı sentezi ve birikimi ile karakterize bir fibrozistir. Anormal matriks komponentlerinin aşırı üretimi ve birikimi matriks komponentlerinin azalmış döngüsü nedeniyle olabilir.<sup>10</sup> Yukarıdaki bilgilerin ışığı altında PEX glokomunda da PAI-1 gen polimorfizminin etkisi olabileceği düşünülerek bu çalışma planlanmıştır. Mossböck ve arkadaşları primer açık açılı glokomda 4G/5G polimorfizmi açısından kontrole göre anlamlı bir fark saptamamıştır.<sup>11</sup> Literatürde PEX glokomda bununla ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda da 4G/5G polimorfizminin dağılımı açısından 2 grup arasında anlamlı fark bulunamamış ve PEX glokomla PAI-1 gen polimorfizmi arasında bir birliktelik olmadığı düşünülmüştür.

## Kaynaklar

1. Ritch R. Exfoliation syndrome. Curr Opin Ophthalmol 2001; 12:124-30.
2. Netland PA, Ye H, Streeten BW, Hernandez MR. Elastosis of the lamina cribrosa in pseudoexfoliation syndrome with glaucoma. Ophthalmology 1995;102:878-86.
3. Dan J, Belyea D, Gertner G, Lehsem I, Lusky M, Miskin R. Plasminogen activator inhibitor-1 in the aqueous humor of patients with and without glaucoma. Arch Ophthalmol 2005; 123:220-4.
4. Meyer MW, Von Depka M, Wilhelm C, Schröder A, Erb C. Plasminogen activator inhibitor-1 mRNA expression in cultured pigmented ciliary epithelial cells of the porcine eye. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2002;240:679-86.
5. Akar N, Yılmaz E, Akar E, Avcu F, Yalçın A, Cin Ş. Effect of plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism in Turkish deep vein thrombotic patients with and without FV1691 G-A. Thromb Res 2000 ;15;97:227-30.
6. Acott TS. Trabecular extracellular matrix regulation. In:

- Drance SM, Van Buskirk EM, Neufeld AH, editors. Pharmacology of glaucoma. Baltimore;Williams and Wilkins. 1992;125-7.
7. Nagase H. mechanisms of matrix metalloproteinases. Biol Chem 1997;378:151-60.
8. Jeng JR. Association of PAI-1 gene promoter 4G/5G polymorphism with plasma PAI-1 activity in Chinese patients with and without hypertension. Am J Hypertens 2003;16:290-296.
9. Juhan-Vague I, Morange PE, Frere C, et al. The plasminogen activator inhibitor -1-675 4G/5G genotype influences the risk of myocardial infarction associated with elevated plasma proinsulin and insulin concentrations in men from Europe:the HIFMECH study. J Thromb Haemost 2003;1:2322-9.
10. Schlötzer-Schrehardt U, Lommatzsch J, Kuchle M, Konstas AG, Naumann O. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and primary open-angle glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:1117-25.
11. Mossböck G, Weger M, Faschinger C, Schmut O, Renner W. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G gene polymorphism and primary open-angle glaucoma. Mol Vis 2008;14:1240-4.

## Kimlik

Geliş Tarihi: 26.12.2007

Kabul Tarihi: 29.05.2008

\* Doç.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara

\*\* Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara

\*\*\* Biyolog, Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara

\*\*\*\* Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Moleküler Bilim Dalı, Ankara

✉: Bu çalışma 41. Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

**Yazışma Adresi:** Oya Tekeli, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara  
oyatekeli@tr.net