

# Genç Olgularda Retinal Ven Oklüzyonu: MTHFR ve PAI-1 Mutasyonu Birlikteliği

## Retinal Vein Occlusion in Young Patients: Combined MTHFR and PAI-1 Mutations

Mesut ERDURMUŞ<sup>1</sup>, Serdal ÇELEBİ<sup>2</sup>, Selma DÜZENLİ GEPTİREMEN<sup>3</sup>, Harika ÇELEBİ<sup>4</sup>

### ÖZ

Bu olgu sunumunda retinal ven oklüzyonu gelişen 3 genç hasta rapor edildi. Ayrıntılı sistemik araştırmalar sonucunda hiçbir olguda bir risk faktörü saptanamadı. Yapılan genetik analizlerde, her 3 olguda da metilentetrahidrofolat redüktaz C677T ve A1298C ile plazminojen aktivatör inhibitör-1 heterozigot gen mutasyonları saptandı. Retinal ven oklüzyonlu genç hastalarda trombofilik risk faktörlerinin varlığı dikkate alınmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Retinal ven oklüzyonu, genç erişkinler, trombofilik risk faktörleri.

### ABSTRACT

In this case presentation, we reported 3 young patients with retinal vein occlusion. None of the patients showed any risk factors at the end of detailed systemic examinations. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C with plasminogen activator inhibitor-1 heterozygote gene mutations were detected in all patients on genetic analysis. The presence of thrombophilic risk factors should be considered in young patients with central retinal vein occlusion.

**Key Words:** Retinal vein occlusion, young adults, thrombophilic risk factors.

### GİRİŞ

Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) homosistein metabolizmasında yer alan önemli bir enzimdir. Bu enzim, 5,10-metilentetrahidrofolatın 5-metil tetrahidrofolata indirgenme reaksiyonunu katalize eder. MTHFR geninde iki tip mutasyon karakterize edilmiştir.<sup>1,2</sup> C677T mutasyonu, MTHFR enziminde alanin ile valin aminoasitinin yer değiştirmesi sonucu oluşur ve enzim aktivitesinde azalmaya neden olur. A1298C mutasyonu da aynı zamanda azalmış MTHFR aktivitesi ile ilişkilidir.<sup>3,4</sup> MTHFR aktivitesindeki azalma; serum folat düzeyinde azalmaya ve homosistein düzeyinde artışa neden olur.<sup>5,6</sup> Artmış serum homosistein düzeyi ise retinal vasküler oklüzif hastalıklar için bir risk faktörüdür.

Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1) fibrinolizin ana inhibitörüdür. PAI-1 gen mutasyonu, serum PAI-1 düzeyinde artışa neden olmaktadır. Artmış serum PAI-1 düzeyi ise artmış intravasküler trombozla ilişkilidir.<sup>7</sup>

Bu olgu sunumunda MTHFR C677T ve A1298C ile PAI-1 heterozigot mutasyonlarına sahip olan 3 genç hastada gelişen retinal ven oklüzyonu (RVO) rapor edilmiştir.

- 1- M.D. Asistant Professor, Abant İzzet Baysal University, Department of Ophthalmology, Bolu/TURKEY  
ERDURMUŞ M., merdurmus@yahoo.com
- 2- M.D. Professor, Abant İzzet Baysal University, Department of Ophthalmology, Bolu/TURKEY  
ÇELEBİ S., scelebi\_63@yahoo.com
- 3- M.D., Asistant Professor, Abant İzzet Baysal University, Department of Medical Genetics, Bolu/TURKEY  
DÜZENLİ GEPTİREMEN S., duzenlis@gmail.com
- 4- M.D. Professor, Yıldırım Bayazıt Training and Research Hospital Hematologies Clinic, Ankara/TURKEY  
ÇELEBİ H., scelebi\_63@yahoo.com

Geliş Tarihi - Received: 16.03.2011  
Kabul Tarihi - Accepted: 28.12.2011  
Ret-Vit 2012;20:54-58

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D. Asistant Professor,  
Mesut ERDURMUŞ  
Abant İzzet Baysal University, Department of Ophthalmology, Bolu/TURKEY  
Phone: +90 312 203 50 91  
E-Mail: merdurmus@yahoo.com

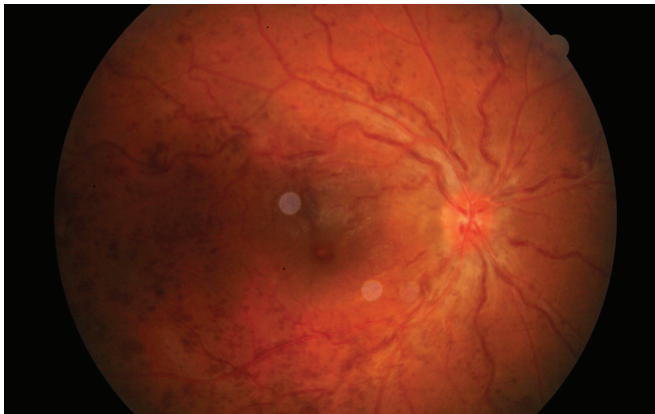
## GİRİŞ

Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) homosistein metabolizmasında yer alan önemli bir enzimdir. Bu enzim, 5,10-metilentetrahidrofolatın 5-metil tetrahidrofolata indirgenme reaksiyonunu katalize eder. MTHFR geninde iki tip mutasyon karakterize edilmiştir.<sup>1,2</sup> C677T mutasyonu, MTHFR enziminde alanin ile valin aminoasitinin yer değiştirmesi sonucu oluşur ve enzim aktivitesinde azalmaya neden olur. A1298C mutasyonu da aynı zamanda azalmış MTHFR aktivitesi ile ilişkilidir.<sup>3,4</sup> MTHFR aktivitesindeki azalma; serum folat düzeyinde azalmaya ve homosistein düzeyinde artışa neden olur.<sup>5,6</sup> Artmış serum homosistein düzeyi ise retinal vasküler oklüzif hastalıklar için bir risk faktörüdür. Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1) fibrinolizin ana inhibitörüdür. PAI-1 gen mutasyonu, serum PAI-1 düzeyinde artışa neden olmaktadır. Artmış serum PAI-1 düzeyi ise artmış intravasküler trombozla ilişkilidir.<sup>7</sup> Bu olgu sunumunda MTHFR C677T ve A1298C ile PAI-1 heterozigot mutasyonlarına sahip olan 3 genç hastada gelişen retinal ven oklüzyonu (RVO) rapor edilmiştir.

## OLGU SUNUMU

### Olgu 1

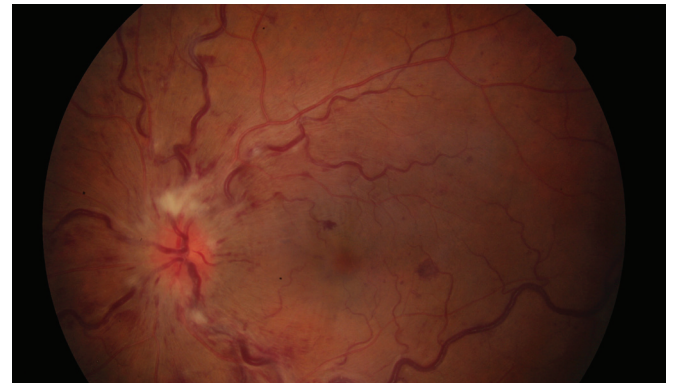
Yirmi dokuz yaşında bayan hasta sağ gözde görmede azalma şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Özgeçmiş ve soygeçmiş sorgulamasında belirgin bir özellik yoktu. Yapılan oftalmolojik muayenede görme keskinliği sağ gözde 4/20 ve sol gözde 20/20 düzeyindedi. Göz içi basıncı sağ gözde 18 mmHg ve sol gözde 16 mmHg idi. Direkt ve indirekt ışık reaksiyonları normaldi ve rölatif aferent pupil defekti (RAPD) izlenmedi. Biyomikroskopi muayenesinde ön segment bulguları normal olarak değerlendirildi. Fundus muayenesinde sağ gözde venöz dilatasyon ve tortuozite artışı, retinal ödem, yaygın intraretinal hemoraji ve



**Resim 1:** Santral retinal ven oklüzyonu olan genç bayan hastanın intravitreal enjeksiyon sonrası birinci ayda fundus görünümü. Hemorajilerin ve yumuşak eksudaların gerilediği, venöz tortuozitenin azaldığı gözlenmektedir.

yumuşak eksudalar izlendi. Sol göz fundus bulguları normal sınırlardaydı. Bu bulgularla hastaya sağ santral retinal ven oklüzyonu (SRVO) tanısı konuldu ve yoğun maküla ödemi nedeniyle intravitreal 1.25 mg/0.05 ml bevacizumab (Altuzan, Genentech Inc., San Francisco, ABD) enjeksiyonu yapıldı. Ayrıca, 100 mg oral asetilsalisilik asit (Coraspin 100 mg, Bayer, Türkiye) tedavisi başlandı. Hastanın genç olması ve bilinen bir sistemik veya oküler hastalığı olmaması nedeniyle etiyojiye yönelik inceleme yapıldı. Rutin kan sayımı, kan biyokimyası, eritrosit sedimentasyon oranı ve C-reaktif protein düzeyi normal sınırlardaydı. Arteriyel kan basıncı 115/75 mmHg idi. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (31.5 sn), INR (1.02) ve protrombin zamanı (13.5 sn) normal sınırlardaydı. Protein C düzeyi %51 (normal 70-130 arası) olarak saptandı. Antitrombin III aktivitesi (%114) ve fibrinogen normal sınırlardaydı. Kardiyolojik açıdan normal olarak değerlendirilen hasta Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na konsulte edildi.

Trombofilik ile ilişkilendirilmiş olan Faktör V H1299R, Faktör V Leiden/G1691A, Faktör II, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, PAI-1 (SERPINE1), APOE (apolipoprotein E geni), APOB (apolipoprotein B geni) ve ACE ins/del (anjiyotensin konverting enzim geni inserasyonu/delesyonu) mutasyonları hastanın periferik kanından izole edilen DNA üzerinde Real-Time PCR LightCycler 480® ile analiz edildi. Hastada MTHFR C677T, MTHFR A1298C ve PAI-1 genlerinin her biri heterozigot mutant olarak tespit edildi. Hastada serum homosistein düzeyi 14.6 µmol/L (normal 5-12 arası) idi. Vitamin B12 ve folat düzeyleri ise normal sınırlardaydı. Hastanın 1. ayda bakılan protein C düzeyi normal olarak saptandı. Bu sonuçlarla olguda kombine MTHFR ve PAI-1 heterozigot mutasyonlarına bağlı SRVO düşünüldü. Hasta, muhtemel sistemik venöz tromboembolilerden korunmak amacıyla Hematoloji bölümüne konsulte edildi. Hastaya oral asetilsalisilik asit tedavisinin yanısıra vitamin B12 ve folik asit tablet tedavisi önerildi.



**Resim 2:** Sol gözde santral retinal ven oklüzyonu olan 39 yaşındaki bayan hastanın fundus fotoğrafı. Optik sinir başında ödem, venöz dilatasyon ve tortuozite artışı, retinal ödem, intraretinal hemorajiler ve yumuşak eksudalar izlenmektedir.

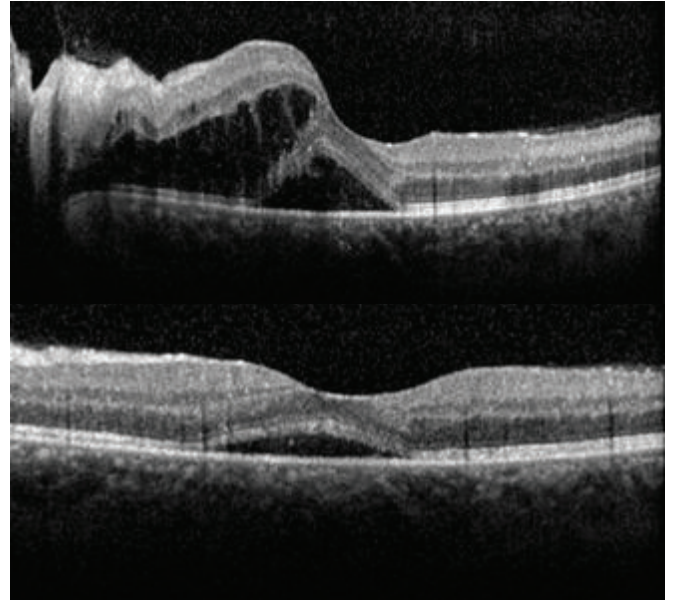


**Resim 3:** Olgu 2'ye ait 26. ve 51. saniyelerdeki fluorescein anjiyografi görüntüsü. Ven oklüzyonunun non-iskemik olduğu izleniyor.

Birinci ayda yapılan kontrol muayenesinde görme keskinliği sağ gözde 16/20 düzeyine çıkmıştı. Ayrıca hemorajilerin ve yumuşak eksudaların gerilediği, venöz tortuoze artışının azaldığı gözlendi (Resim 1).

### Olgu 2

Otuz dokuz yaşında bayan hasta sol gözde görme kaybı nedeniyle kliniğimize başvurdu. Öyküsünden 3 yıl önce omurilik cerrahisi geçirdiği öğrenildi. Soygeçmişinde bir özellik yoktu. Yapılan oftalmolojik muayenede görme keskinliği sağ gözde 20/20, sol gözde ise 6/20 olarak saptandı. Biyomikroskopi muayenesinde ön segment bulguları normal olarak değerlendirildi. Göz içi basınçları sağda 14 solda 16 mmHg idi. Direkt ve indirekt ışık reaksiyonları normaldi ve RAPD izlenmedi. Fundus bakışında sol gözde optik sinir başında ödem, venöz dilatasyon ve tortuoze artışı, retinal ödem, intraretinal hemorajiler ve yumuşak ek-



**Resim 4:** Olgu 2'ye ait başlangıç (a) ve 1. aydaki (b) optik koherens tomografi kesitleri. İnceleme, intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası ödemin belirgin olarak gerilediği izlenmektedir.

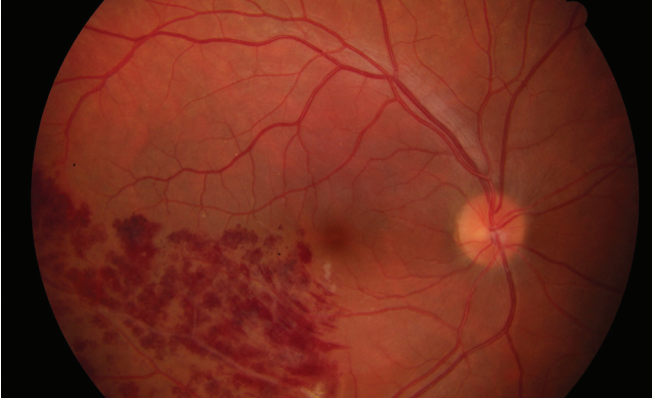
sudalar izlendi (Resim 2). Fundus fluorescein anjiyografisinde iskemik olmayan ven oklüzyonu ile uyumlu bulgular mevcuttu (Resim 3). Bu bulgularla hastada genç hastalarda görülen ve santral retinal ven oklüzyonunun bir varyantı olan papilloflebit düşünüldü. Etiyolojiye yönelik yapılan ayrıntılı incelemede pozitif bir bulguya rastlanamadı. Kardiyolojik açıdan da normal olarak değerlendirilen hasta Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na konsulte edildi. Trombofili ile ilişkilendirilmiş olan mutasyonlar hastanın periferik kanından izole edilen DNA üzerinde analiz edildi.

Hastada MTHFR C677T, MTHFR A1298C, PAI-1 genlerinin her biri heterozigot mutasyonu ve ACE I/I homozigot insersiyonu tespit edildi. Hastada serum homosistein düzeyi 13,8 µmol/L idi. Bu bulgularla hastaya yoğun maküla ödemi nedeniyle intravitreal 1.25 mg/0.05 ml bevacizumab enjeksiyonu yapıldı. Hastaya oral asetilsalisilik asit tedavisinin yanısıra vitamin B12 ve folik asit tablet tedavisi önerildi. Bir ay sonra yapılan kontrol muayenesinde hastanın görme keskinliği 16/20 idi. Hastanın optik koherens tomografi bulguları resim 4'te gösterilmiştir.

### Olgu 3

Otuz iki yaşında erkek hasta kliniğimize sağ gözde dumanlı görme şikayeti ile başvurdu. Yapılan oftalmolojik muayenede görme keskinliği tashihle her iki gözde de 20/20 düzeyindeydi. Göz içi basıncı her iki gözde de normal sınırdaki hastanın fundus bakışında sağ gözde alt temporal vende dilatasyon, tortuoze artışı ve ilgili alanlarda retinal ödem ve intraretinal hemoraji izlendi.





**Resim 5:** Olgu 3'ün fundus fotoğrafında sağ gözde alt temporal vende dilatasyon, tortuozaite artışı ve ilgili alanlarda retinal ödem ve intraretinal hemoraji izlenmektedir.

Bu bulgularla hastaya sağ alt temporal ven dal tıkanıklığı tanısı konuldu (Resim 5).

Hastanın genç olması ve bilinen bir sistemik veya oküler hastalığı olmaması nedeniyle etiyolojiye yönelik inceleme yapıldı. Rutin kan sayımı, kan biyokimyası, eritrosit sedimentasyon oranı ve C-reaktif protein düzeyi normal sınırlardaydı. Arteriyel kan basıncı 120/85 mmHg idi.

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, INR ve protrombin zamanı normal sınırlardaydı. Protein C düzeyi ve antitrombin III aktivitesi de normal sınırlardaydı. Kardiyolojik açıdan normal olarak değerlendirilen hasta Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na konsulte edildi.

Yapılan incelemelerde hastada MTHFR C677T, MTHFR A1298C ve PAI-1 heterozigot mutasyonları saptandı. Ayrıca hastada ACE I/D heterozigot mutasyonu mevcuttu. Foveal damarların etkilenmemesi, makülada ödem olmaması ve kontrol muayenelerinde alt temporal ven dal tıkanıklığı tablosunun gerilemesi nedeniyle tedavi planlanmadı.

## TARTIŞMA

RVO, diyabetik retinopatiden sonra en yaygın retinal vasküler hastalıktır. Tipik olarak 50 yaş ve üzerindeki bireyleri etkiler. Sıklıkla hipertansiyon, diabetes mellitus ve aterosklerotik kalp hastalıkları gibi sistemik vasküler hastalıklarla ilişkilidir.<sup>8,9</sup> Diğer bilinen risk faktörleri; sigara kullanımı, obezite, hiperhomosisteinemi ve hiperlipidemidir.<sup>10-12</sup>

SRVO'nun patogenezi net olarak anlaşılabilmiş olsa da tıkanıklığın lamina kribroza seviyesinde veya posteriorunda santral retinal vendeki bir trombus nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. Komşu santral retinal arterde ateroskleroz sonucu oluşan türbülant venöz akım ve endotel hasarı da sıklıkla suçlanan etmenlerdir. SRVO, genç hastalarda ender görülmekte-

dir. Genç olgularda görülen SRVO, sıklıkla sistemik bir vasküler hastalıkla veya bir oküler hastalıkla ilişkili değildir. Gençlerde SRVO etiyojisinde hemostazla ilişkili risk faktörleri suçlanmaktadır. Bunlar ise; koagülasyonun fizyolojik inhibitörlerinin eksikliği (antitrombin, protein C ve S, Faktör XII), aktive protein C rezistansı ve faktör V leiden mutasyonu, protrombin gen G20210A polimorfizmi, hiperhomosisteinemi ve MTHFR mutasyonu ve diğer nedenlere bağlı (artmış PAI-1 düzeyi, artmış lipoprotein a, antifosfolipid antikor varlığı vb.) olarak sıralanabilir.<sup>13</sup>

Homosistein, metioninin sisteine dönüşümü sırasında oluşan bir ara aminoasittir. MTHFR ve sistation  $\beta$ -sentetaz enzimlerindeki nadir mutasyonlar plazma homosistein düzeyinde belirgin artışlara neden olabilmektedir.<sup>14</sup> Diyetle folat veya vitamin B12 yetersizliği, karaciğer ve renal fonksiyon bozuklukları, ileri yaş, erkek cinsiyet, alkol ve sigara kullanımı gibi nedenlerle de plazmada homosistein düzeyinde hafif artışlar görülebilir.<sup>15</sup> Orta düzeyde artmış plazma homosistein düzeyinin kardiyovasküler hastalıklar açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.<sup>16</sup> Benzer bir şekilde, artmış plazma homosisteini retinal vasküler okluzif hastalıklar için de bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.<sup>15,17,18</sup> Artmış plazma homosisteini, vasküler endotel hücrelerine direkt olarak toksik olduğu gibi vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyona da neden olmaktadır.

Ayrıca düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonunu da arttırmaktadır. Bu nedenlerle, artmış plazma homosisteininin protrombotik etkileri vardır.<sup>19</sup> Bu olgu sunumunda 1 ve 2 numaralı hastalarda MTHFR C677T ve A1298C heterozigot mutasyonuna bağlı olarak plazma homosisteininin arttığını saptadık. Bu olgularda RVO oluşumunu tetikleyen önemli faktörlerden biri plazma homosisteininin artması olabilir. MTHFR C677T mutasyonu ve artmış plazma homosisteininin RVO'ya neden olabileceği daha önce de literatürde bildirilmiştir.<sup>20,21</sup>

Yağcı ve ark.,<sup>22</sup> ise, 24 yaşında genç bir erkek olguda MTHFR C677T gen mutasyonuna bağlı iskemik optik nöropati rapor etmişlerdir. Ancak, literatürde MTHFR A1298C mutasyonu ile tanımlanmış bir RVO veya iskemik optik nöropati olgusuna rastlamadık. Olgularımızda, MTHFR C677T heterozigot mutasyonuna, A1298C heterozigot mutasyonununun eklenmesi, MTHFR enzim aktivitesinde belirgin azalmalara neden olmuş ve dolayısıyla SRVO gelişimini için ilave bir risk oluşturmuş olabilir. Bir serin proteaz inhibitör olan PAI-1, fibrinolitik sırasında plazminojen plazmine dönüşümünü düzenler. PAI-1'in aşırı ekspresyonu, normal fibrin temizlenmesini baskılar ve patolojik fibrin depolanması arttırır. Bu da trombüse yatkınlık oluşturur.<sup>7</sup> PAI-1 geninin promoter bölgesinde oluşacak bir mutasyon (4G/5G) artmış plazma PAI-1 konsantrasyonu ile ilişkilidir.

Prisco ve ark.,<sup>23</sup> RVO'lu hastalarda plazma PAI-1 düzeyini yüksek olarak saptamışlardır. Her 3 olgumuzda da PAI-1 heterozigot mutasyonu mevcuttu. PAI-1 mutasyonu da olgularda RVO gelişimine katkıda bulunmuş olabilir. Ancak, hastanemizde PAI-1 düzeyi çalışılmadığından plazma PAI-1 düzeyi hakkında bilgi edinemedik. Protein C, inaktif öncül bir proteindir. Aktive protein C, faktör V ve VIII'deki peptid bağlarını yıkarak koagülasyonu inhibe eder. Protein C'nin antikoagülan olarak oynadığı bu kritik rol nedeniyle eksikliği veya aktive protein C direnci, tromboz riskini belirgin olarak arttırmaktadır. Protein C eksikliğinin retinal ven oklüzyonu ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir.<sup>24</sup> Nelson ve ark.,<sup>25</sup> 34 yaşında protein C eksikliği olan bir hastada tekrarlayan, multipl retinal arteriolar dal oklüzyonları tariflemiştir. Güven ve ark.,<sup>26</sup> aktive protein C'nin faktör V ve VIII'i inaktivasyonunda nonenzimatik kofaktör olan protein S eksikliğine bağlı üst temporal retinal ven oklüzyonu bildirmişlerdir.

Yağcı ve ark.,<sup>27</sup> yine protein S eksikliği olan bir olguda sağ göz üst yarıda altitudinal görme alanı defekti ve optik disk ödemi ile seyreden bir non-arteritik anterior iskemik optik nöropati olgusunu rapor etmişlerdir.

Bizim 1. Olgumuzda da protein C akut dönemde düşük olarak saptanmıştır. Tromboembolik olaylarda akut dönemde protein C azalabildiğinden, protein C eksikliğinin RVO etiyolojisinde rol oynamadığını düşündük. Zaten birinci ayda yapılan kontrol değerlendirmesinde protein C düzeyi normal sınırlardaydı.

Sonuç olarak, retinal ven oklüzyonu kliniği ile başvuran genç hastalarda trombofilik faktörlerin varlığı göz önüne alınmalıdır. MTHFR C677T, A1298C ve PAI-1 heterozigot mutasyonları sonucu retinal ven oklüzyonu gelişebilir. Bu olgularda hiperhomosistemi düzeltmek için vitamin B12 ve folik asit tedavisi önerilmektedir.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10:111-3.
2. Weisberg I, Tran P, Christensen B, et al. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab* 1998;64:169-72.
3. Promthet SS, Pientong C, Ekalaksananan T, et al. Risk factors for colon cancer in Northeastern Thailand: interaction of MTHFR codon 677 and 1298 genotypes with environmental factors. *J Epidemiol* 2010;20:329-38.
4. Put NM van der, Gabreëls F, Stevens EM, et al. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? *Am J Hum Genet* 1998;62:1044-51.
5. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* 1996;93:7-9.
6. Ma J, Stampfer MJ, Hennekens CH, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, plasma folate, homocysteine, and risk of myocardial infarction in US physicians. *Circulation* 1996;94:2410-6.
7. Tsantes AE, Nikolopoulos GK, Bagos PG, et al. The effect of the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism on the thrombotic risk. *Thromb Res* 2008;122:736-42.
8. Rath E.Z, Frank R.N, Shin D.H, Kim C: Risk factors for retinal vein occlusions. A case-control study. *Ophthalmology* 1992;99:509-14.
9. Hayreh S.S, Zimmerman B, McCarthy M.J, et al. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2001;131:61-77.
10. Wong TY, Larsen EK, Klein R, et al. Cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion and arteriolar emboli: the Atherosclerosis Risk in Communities & Cardiovascular Health studies. *Ophthalmology* 2005;112:540-7.
11. 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.
12. Chua B, Kifley A, Wong TY, et al. Homocysteine and retinal vein occlusion: a population-based study. *Am J Ophthalmol* 2005;139:181-2.
13. Prisco D, Marcucci R, Bertini L, et al. Cardiovascular and thrombophilic risk factors for central retinal vein occlusion. *Eur J Intern Med* 2002;13:163-9.
14. Haagsma CJ, Blom HJ, van Riel PL, et al. Influence of sulphasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:79-84.
15. Cahill MT, Stinnett SS, Fekrat S. Meta-analysis of plasma homocysteine, serum folate, serum vitamin B(12), and thermolabile MTHFR genotype as risk factors for retinal vascular occlusive disease. *Am J Ophthalmol* 2003;136:1136-50.
16. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995;274:1049-57.
17. Wenzler EM, Rademakers AJJM, Boers GHJ, et al. Hyperhomocysteinemia in retinal artery and retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1993;115:162-7.
18. Biousse V, Newman NJ, Sternberg P. Retinal vein occlusion and transient monocular visual loss associated with hyperhomocysteinemia. *Am J Ophthalmol* 1997;124:257-60.
19. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:1042-50.
20. Gao W, Wang YS, Zhang P, et al. MTHFR C677T mutation in central retinal vein occlusion: a case-control study in Chinese population. *Thromb Res* 2008;21:699-703.
21. Parodi MB, Di Crecchio L. Hyperhomocysteinemia in central retinal vein occlusion in young adults. *Semin Ophthalmol* 2003;18:154-9.
22. Yağcı R, Altıparmak UE, Şatana BS, ve ark. Metilentetrahydrofolat redüktaz C677T mutasyonlu genç bir olguda iskemik optik nöropati. *Ret-Vit* 2006;14:307-9.
23. Prisco D, Marcucci R. Retinal vein thrombosis: risk factors, pathogenesis and therapeutic approach. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32:308-11.
24. Tekeli O, Gürsel E, Buyurgan H. Protein C, protein S and antithrombin III deficiencies in retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand*. 1999;77(6):628-30.
25. Nelson ME, Talbot JF, Preston FE. Recurrent multiple-branch retinal arteriolar occlusions in a patient with protein C deficiency. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1989;27:443-7.
26. Yağcı R, Altıparmak UE, Yılmaz Z, ve ark. Protein S eksikliği ve mitral kapak prolapsusunda iskemik optik nöropati. *MN-Oftalmoloji Dergisi* 2006;13:340-344
27. Güven D, Kalaycı D, Şengün A, ve ark. Protein S Eksikliği ve Vitre Hemorajisi. *Ret-Vit* 1999;7:238-241.