

# Santral Retinal Ven Tıkanıklığında Trombofilinin Rolü

## The Role of Thrombophilia in Patients with Central Retinal Vein Occlusion

Emine DOĞAN<sup>1</sup>, Nurten ÜNLÜ<sup>2</sup>, Mehmet Akif ACAR<sup>2</sup>, Uğur Emrah ALTIPARMAK<sup>2</sup>, Turgay FEN<sup>3</sup>, Züleyha YALNIZ AKKAYA<sup>4</sup>, Firdevs ÖRNEK<sup>2</sup>

### ÖZ

**Amaç:** Trombofili varlığının santral retina ven tıkanıklığı (SRVT) olan olgularda bir risk faktörü olup olmadığını tespit etmek.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2010-Ocak 2012 tarihleri arasında SRVT tanısı ile takip edilen 22 olguluk hasta grubu ile rastgele seçilmiş 31 kişiden oluşan kontrol grubunda Faktör V Leiden (FVL), protrombin G20210A (PT G20210A), metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T mutasyon varlığı, serum antitrombin III (AT III), Faktör V, Faktör VIII, Protein C, Protein S, homosistein düzeyleri ölçülerek karşılaştırıldı.

**Bulgular:** SRVT grubunda 7'si kadın, 15'i erkek toplam 22 olgu, kontrol grubunda ise 17'si kadın, 14'ü erkek toplam 31 olgu mevcuttu. Gruplar yaş, cinsiyet ve eşlik eden sistemik hipertansiyon, diabetes mellitus ve glaukoma gibi diğer risk faktörlerinin varlığı açısından benzerdi ( $p>0.05$ , Bağımsız T test). SRVT grubu ile kontrol grubu arasında FVL, PT G20210A, MTHFR C677T mutasyon varlığı ve AT III, Faktör V, Faktör VIII, Protein C, Protein S, homosistein düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ , Bağımsız T test).

**Sonuç:** Trombofilik risk faktörlerinin varlığı SRVT olgularında tek başına bir risk faktörü olarak saptanmamış olup bu faktörlerin rutin olarak araştırılması önerilmemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Santral retina ven tıkanıklığı, trombofili, risk faktörleri.

### ABSTRACT

**Purpose:** To determine whether presence of thrombophilia is a risk factor in patients with central retinal vein occlusion (CRVO).

**Materials and Methods:** The study consisted of 22 patients followed-up for CRVO between January 2010 and January 2012 and 31 control subjects. The presence of factor V Leiden (FVL), prothrombin G20210A (PTG20210A), methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C667T mutations and serum antithrombin III (AT III), homocysteine, factor V, factor VIII, Protein C, Protein S levels were tested and compared in patients and control group.

**Results:** There were 22 patients (7 females, 15 males) with CRVO and 31 controls (17 females, 14 males). The groups were similar regarding the age, gender and the presence of other risk factors such as systemic hypertension, diabetes mellitus, and glaucoma ( $p>0.05$ , Independent T test). No significant differences were found in the presence of FVL, PTG20210A, MTHFR gene C667T mutations and serum AT III, homocysteine, factor V, factor VIII, Protein C, protein S levels ( $p>0.05$ , Independent T test).

**Conclusions:** Presence of thrombophilic risk factors does not seem to have a significant effect for CRVO and routine investigation of thrombophilic risk factors in such patients is not suggested.

**Key Words:** Central retinal vein occlusion, thrombophilia, risk factors.

- 1- M.D., Viranşehir State Hospital, Eye Clinic, Şanlıurfa/TURKEY  
DOĞAN E., dremined@yahoo.com
- 2- M.D. Associate Professor, Ankara Training and Research Hospital, Eye Clinic, Ankara/TURKEY  
UNLU N., unlunurten@yahoo.com  
ACAR M.A., macar06@yahoo.com  
ALTIPARMAK U.E., ealtiparmak@hotmail.com  
ÖRNEK F., firdevsornek@yahoo.com
- 3- M.D., Ankara Training and Research Hospital, Hematology Clinic, Ankara/TURKEY  
FEN T., turgayfen@mynet.com
- 4- M.D., Ankara Training and Research Hospital, Eye Clinic, Ankara/TURKEY  
YALNIZ AKKAYA Z., zyalniz@yahoo.com

**Geliş Tarihi - Received:** 17.05.2013  
**Kabul Tarihi - Accepted:** 26.10.2013  
**Ret-Vit 2013;21:279-282**

**Yazışma Adresi / Correspondence Address:** M.D., Emine DOĞAN  
Viranşehir State Hospital, Eye Clinic, Şanlıurfa/TURKEY

**Phone:** +90 506 307 66 20  
**E-Mail:** dremined@yahoo.com

## GİRİŞ

Retinal ven tıkanıklıkları, retinanın en sık görülen primer vasküler hastalığıdır.<sup>1</sup> Sıklıkla ileri yaşlarda görülen hastalığın etyolojisi multifaktöriyel olup pek çok lokal, sistemik ve hematolojik risk faktörlerinin etkisi ile oluştuğu düşünülmektedir. Arteriyel hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, aterosklerotik kalp hastalıkları, obezite, sigara içimi önemli sistemik risk faktörleri, travma ve glokom da lokal risk faktörleri olarak sayılabilir.<sup>2-4</sup> Trombofil ve hiperviskozitenin de SRVT'yi kolaylaştırıcı bir risk faktörü olduğunu bildiren yayınlar olduğu gibi zıt yönde yayınlar da mevcuttur.<sup>5-13</sup> Çalışmamızda trombofilik risk faktörü varlığının RVT olgularında etyolojide rolü olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimiz Retina bölümünde Ocak 2010-Ocak 2012 tarihleri arasında SRVT nedeni ile takip edilen 22 olgu çalışma grubu olarak kabul edildi. Geçici görme bulanıklıkları gibi nedenlerle göz polikliniğine daha önce başvuran ve çalışmaya konu olan testler yapılmış olan rastgele seçilmiş 31 kişi kontrol grubu olarak kabul edildi. Çalışma için hastanemiz Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulu (EPKK) onayı alındı. Çalışma kapsamında incelenen değişkenler yaş, cinsiyet, eşlik eden sistemik ve lokal risk faktörleri ve trombofil varlığıydı.

Hastalar SRVT'ye yol açabilecek sistemik ve oküler hastalıklar yönünden incelendi ve bu amaçla hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, primer açık açılı glokom veya oküler hipertansiyon olup olmadığı, sigara veya koagülasyonu arttırabilecek ilaç kullanımı açısından sorgulandı. Rutin iç hastalıkları konsültasyonu istendi. Arteriyel hipertansiyon teşhisi en az 2 kez yapılan ölçümlerde, sistolik kan basıncı 140 mmHg ve diastolik kan basıncı 90 mmHg'nin üzerinde bulunması veya hastaya önceden antihipertansif tedavi başlanmasıyla konuldu. Açlık kan şekerinin (AKŞ) normal değerlerin üzerinde olması ( $\geq 126$  mg/dl) DM olarak kabul edildi. Serum kolesterol seviyesinin 240 mg/ml'nin üzerinde tespit edilmesi ve/veya serum trigliserid seviyesinin 200 mg/ml'nin üzerinde bulunması hiperlipidemi olarak kabul edildi.

Olguların antekübital venlerinden alınan venöz kan örneklerinden ölçülen AKŞ, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, antitrombin III (AT III), Faktör V, Faktör VIII, Protein C, Protein S, homosistein düzeyleri ve trombofil gen mutasyonu analizleri değerlendirildi. Trombofilik gen mutasyonu analizlerinde DNA izolasyonu için EDTA'lı tüpelerle alınan periferik kan örneklerinden ticari kit kullanılarak yapılan genomik DNA izolatları kullanıldı.

Faktör V Leiden (FVL), protrombin G20210A (PT G20210A), metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T için daha önceden belirlenmiş özgün primerler kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile mutasyon varlığı araştırıldı. Gruplar FVL, PT G20210A, MTHFR C677T mutasyon varlığı, serum AT III, Faktör V, Faktör VIII, Protein C, Protein S, homosistein düzeyleri ve eşlik eden olası sistemik risk faktörleri varlığı açısından karşılaştırıldı. Veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15,0 programı (SPSS Inc. Chicago, USA) ile analiz edildi.

Sürekli değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma olarak, kategorik değişkenler olgu sayısı ve % biçiminde gösterildi. Sürekli değişkenler arasındaki fark Bağımsız T testi ve kategorik değişkenler arasındaki fark Pearson Ki Kare testi kullanılarak yapıldı. Analizlerde p değeri 0,05'ten küçük olduğunda farklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 22 SRVT olgusunun 15'i erkek (%68.2.), 7'si kadın (%31.8) iken, kontrol grubundaki 31 olgunun 17'si kadın (%54.8), 14'ü erkek (%45.2) idi. SRVT grubunda yaş ortalaması  $59.9 \pm 16.3$  olup 6'sı (%27.2) 50 yaşın altındaydı. Kontrol grubunda ise yaş ortalaması  $60.3 \pm 15.9$  olup gruplar arasında olgu sayıları, cinsiyet, ( $p > 0.05$ , Pearson Ki Kare testi), yaş ortalamaları ( $p > 0.05$ , Bağımsız T test) bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Gruplar eşlik eden risk faktörleri (HT, DM, hiperlipidemi, glokom, sigara kullanımı) varlığı açısından karşılaştırıldığında benzerdi ( $p > 0.05$ , Pearson Ki Kare testi). Eşlik eden risk faktörlerinden en sık görüleni hasta grubunda HT iken, kontrol grubunda hiperlipidemi idi (Tablo).

SRVT grubunda yer alan olgularda mutasyon dağılımı incelendiğinde en sık olarak MTHFR C677T heterozigot mutasyonu mevcuttu. SRVT grubu ile kontrol grubu arasında FVL, PT G20210A, MTHFR C677T mutasyon varlığı ve antitrombin III (AT III), Faktör V, Faktör VIII, Protein C, Protein S, homosistein düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ , Bağımsız T test), (Tablo).

SRVT grubunda olguların 6'sı (%27.2) 50 yaşın altında idi ve bu olguların 5'inde (%83.3) trombofilik risk faktörleri mevcuttu. Bu olgularda mutasyon dağılımı değerlendirildiğinde 2 olguda MTHFR C667T homozigot mutasyonu, 2 olguda MTHFR C667T heterozigot mutasyonu, 1 olguda kombine FVL ve MTHFR C667T heterozigot mutasyonu mevcuttu.

**Tablo:** Grupların yaş, cinsiyet, lokal, sistemik ve trombofilik risk faktörleri yönünden dağılımı ve karşılaştırılması.

	SRVT (n=22)	Kontrol (n=31)	P
Yaş [(yıl) ortalama±SD]	59.9±16.3 (26-81)	60.3±15.9(25-82)	0.399 <sup>a</sup>
Cinsiyet (erkek) [ n(%)]	15 (68.2)	14 (45.2)	0.097 <sup>b</sup>
Cinsiyet (kadın) [ n(%)]	7 (31.8)	17 (54.8)	
HT [n (%)]	12 (54.5)	17 (54.8)	0.983 <sup>b</sup>
DM [n (%)]	5 (22.7)	12 (38.7)	0.219 <sup>b</sup>
Hiperlipidemi [n (%)]	11 (50)	20 (64.5)	0.137 <sup>b</sup>
Glokom [n (%)]	2 (9.1)	0 (0)	0.087 <sup>b</sup>
FVL <sup>c</sup> Heterozigot Mutasyon [n (%)]	1 (4.5)	2 (6.5)	0.225 <sup>b</sup>
PTG20210A <sup>d</sup> Mutasyon [n (%)]	0 (0)	1 (3.2)	0.697 <sup>b</sup>
MTHFR <sup>e</sup> C667T Heterozigot	8 (40)	17 (54.8)	0.119 <sup>b</sup>
MTHFR C667T Homozigot	2 (10)	1 (3.2)	
Hiperhomosisteinemi [n (%)]	7 (31.8)	7 (22.6)	0.625 <sup>b</sup>
AT III <sup>f</sup> Eksikliği [n (%)]	0 (0)	2 (6.5)	0.060 <sup>b</sup>
Protein C Eksikliği [n (%)]	1 (4.5)	1 (3.2)	0.255 <sup>b</sup>
Protein S Eksikliği [n (%)]	4 (18.2)	7 (22.6)	0.927 <sup>b</sup>
Faktör V Yüksekliği [n (%)]	3 (15)	2 (6.5)	0.295 <sup>b</sup>
Faktör VIII Yüksekliği [n (%)]	8 (36.4)	7 (22.6)	0.508 <sup>b</sup>
Sigara İçme			
Hiç	11 (50)	16 (51.6)	0.598 <sup>b</sup>
Geçmişte/[(yıl) ortalama]	8 (36.4)	8 (25.8)	
Aktif kullanım/[(yıl) ortalama]	3 (13.6)	7 (22.6)	

*n: Hasta Sayısı, <sup>a</sup> Independent T testi, <sup>b</sup> Pearson Ki kare Testi, <sup>c</sup> Faktör V Leiden, <sup>d</sup> Protrombin G20210A, <sup>e</sup> Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz C677T, <sup>f</sup> Antitrombin III.*

## TARTIŞMA

Ciddi görme kaybına neden olabilen SRVT sıklıkla orta ve ileri yaş grubunda görülmekte olup ortalama görülme yaşı 60-70'tir. Etyopatogenezi multifaktoriyel olup olguların %50-70'inde HT, DM, hiperlipidemi, arteriosklerotik kalp hastalığı mevcuttur.<sup>2-4</sup> Trombosit, pıhtılaşma ve fibrinolitik sistem anormallikleri de venöz tromboz eğilimini artırmaktadır.<sup>14</sup> Sonuçta anatomik, aterosklerotik, hipertansif, inflamatuvar veya trombofilik patolojilere bağlı olarak gelişen endotelial hasarın ilerlemesiyle koagülasyon mekanizması aktive olmaktadır ve bu durum kapiller yatakta trombüs oluşumuna ve tıkanıklığa neden olmaktadır. Kalıtsal veya kazanılmış trombofilik risk faktörlerinin mevcudiyeti ile retinada damarsal tıkaçıcı hastalık gelişme riski arasındaki ilişki net değildir. Trombofilik varlığının RVT riskini arttırdığını bildiren yayınlar olmasına rağmen<sup>5-9</sup> aksi yönde yayınlar da mevcuttur.<sup>5-13</sup> Özellikle tekrarlayan veya genç yetişkinlerde görülen damarsal tıkanıklıkların etyolojisinde kalıtsal veya akkiz trombofilinin göz ardı edilmemesi gerekmektedir.<sup>7,9</sup> Trombofilik risk faktörleri arasında Protein C, Protein S ve antitrombin III gibi antikoagülanların seviyesinin azalması, Faktör V, Faktör VIII, protrombin, fibrinojen gibi prokoagülan komponentlerin seviyesinin artması ve hiperhomosisteinemi bulunmaktadır.<sup>14</sup>

Kalıtsal trombofilinin toplum genelinde ve venöz tromboz olgularındaki prevalans değerleri incelendiğinde çeşitli yayınlarda çalışma grubunun özelliklerine, etnik farklılıklara göre farklı oranlar mevcuttur. Literatürdeki çalışmalarda FVL mutasyonu populasyonun %2-10'unda mevcutken SRVT' da %0 ila %17 arasında bulunmuştur.<sup>11-13,15,16</sup> Faktör V'deki bir nokta mutasyonu (faktör V Leiden), bu faktörün aktive protein C tarafından inaktivasyonuna karşı direnç oluşturarak venöz tromboz riskini 5-10 kat arttırmaktadır.<sup>17</sup>

FVL mutasyon varlığının SRVT gelişimine anlamlı bir etkisi olmadığını bildiren<sup>12,15,18</sup> yayınlar olduğu gibi riskin arttığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.<sup>6,7,9</sup> Hatta Faktör V Leiden mutasyonuna bağlı trombofilik varlığının tıkanan venin rekanalizasyonunu etkileyip daha fazla ve uzun süreli iskemiye neden olacağı ve neovaskülarizasyon gelişimini arttırabileceği ile ilgili bir çalışmada mevcuttur.<sup>19</sup>

Bizim çalışmamızda SRVT grubunda 1 olguda (%4.5) FVL heterozigot mutasyonu mevcut olup kontrol grubu ile arasında anlamlı bir fark yoktu. Toplumda %1-3 oranında görülen PTG20210A mutasyonu varlığı, SRVT olgularında ise %0 ila %10<sup>5,15</sup> oranında görülmekte olup venöz tromboz riskini 2 kat arttırmaktadır.

Protrombin G20210A gen mutasyonu ve RVT ilişkisi incelendiğinde, Incorvaia ve ark.nın yaptığı çalışmada riskin arttığı bildirilirken çalışmaların çoğunda bu mutasyonun anlamlı bir etkisi olmadığı bildirilmiştir.<sup>12,15,18</sup> Bizim çalışmamızda da benzer şekilde SRVT olgularıyla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. MTHFR enziminin homozigot 677C-T mutasyonunda, MTHFR geninin C677T yanlış anlamlı mutasyonu ile enzim termolabil varyantına dönüşerek enzimin katalitik aktivitesi azalmakta, sonuçta oluşan termolabil MTHFR enzimi ile enzimin aktivitesinde %50 düşüş meydana gelmekte ve homosisteinin metionine dönüşümü aksamayıyla hafif hiperhomosisteinemi ortaya çıkmaktadır. Bu mutasyon sonucunda alleli heterozigot formda taşıyan bireylerde plazma homosistein düzeyi hafif derecede artmış bulunmaktadır.<sup>20</sup> Mutasyonun sıklığı toplumlara göre farklılık göstermektedir. Bu durumun etnik ve coğrafik varyasyonlarla ilgili olabileceği öne sürülmüş ve özellikle Akdeniz ırkında bu mutasyonun daha fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>21,22</sup> Akar ve ark.,<sup>23</sup> Türkiye populasyonunda homozigot C667T sıklığını %5, heterozigot sıklığını %39.4 olarak bildirmişlerdir. RVT ile ilişkinin araştırıldığı metaanaliz sonucunda 9 çalışmanın sadece 2'sinde MTHFR C667T gen mutasyonu anlamlı olarak fazla bulunmuştur.<sup>20</sup> Çalışmamızda bu mutasyon SRVT olgularının 10'unda (%40), kontrol grubunun 18'inde (%58) mevcut olup iki grup benzerdi. Renal yetmezlik, DM, hipotiroidizm, diyetle B6 ve B12 vitamini ve folik asit eksikliği, yaşlılık, kullanılan çeşitli ilaçlara bağlı olarak gelişebilen homosistein yüksekliği endotel hücre hasarına, lipid peroksidasyonuna, protrombotik faktörlerde artış ve antitrombotik faktörlerde azalmaya neden olarak tromboza eğilim oluşturmaktadır. Hiperhomosisteineminin retinal ven tıkanıklığında bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı ile ilgili olarak zıt sonuçları olan yayınlar mevcuttur.<sup>10,18,20</sup> Çalışmamızın sonucunda SRVT olgularının 7'sinde (%31.8), kontrol grubunun da 7'sinde (%22.5) hiperhomosisteinemi tespit edilmiş olup, hiperhomosisteineminin SRVT'ye anlamlı bir etkisi olmadığı bulundu. Protein C, Protein S, AT III eksikliği ve Faktör V, Faktör VIII seviyelerinin yükselmesi de arteriyel/venöz tromboembolik olay riskini arttırmaktadır.<sup>14</sup> Ancak bu risk faktörlerinin SRVT ile ilişkisi konusunda zıt sonuçları olan yayınlar mevcuttur. Çalışmamız sonucunda SRVT olgularıyla kontrol grubu arasında bu risk faktörlerinin varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Trombofilinin RVT ilişkisini doğrulayan yayınlarda RVT'nin özellikle genç hastalarda ve tekrarlayan venöz tıkanıklık olgularında düşünülmesi gerektiği bildirilmiştir.<sup>7,9</sup> Çalışmamızda olguların 6'sı (%27.2) 50 yaşın altında idi ve bu olguların 5'inde (%83.3) trombofilik risk faktörleri mevcuttu. Çalışmamızda SRVT ve trombofilik mutasyonların mevcudiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç olarak herhangi bir risk faktörü olmayan belli yaş grubunun altındaki olgularda veya tekrarlayan tromboz öyküsü olan olgular dışında rutin olarak trombofilik faktörlerin araştırılması önerilmemektedir. Ancak kalıtsal trombofilinin SRVT gelişimi üzerindeki etkisini incelemek amacıyla diğer risk faktörlerine sahip olmayan, sadece kalıtsal trombofilinin içeren olguların değerlendirildiği geniş olgu serili, çok merkezli randomize çalışmaların yapılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Karia N. Retinal vein occlusion: pathophysiology and treatment options. *Clin Ophthalmol.* 2010;4:809-16.
2. Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ et al. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2001;131:61-77.
3. Prisco D, Marcucci R. Retinal vein thrombosis: risk factors, pathogenesis and therapeutic approach. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002;32:308-11.
4. Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol* 2008;5:692-9
5. Incorvaia C, Parmeggiani F, Costagliola C et al. The heterozygous 20210 G/A genotype prevalence in patients affected by central and branch retinal vein occlusion: a pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2001;4:251-6.
6. Glueck CJ, Hutchins RK, Jurantee J et al. Thrombophilia and retinal vascular occlusion. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:1377-84.
7. Larsson J, Olafsdottir E, Bauer B. Activated protein C resistance in young adults with central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol.* 1996;3:200-2.
8. Turello M, Pasca S, Daminato R et al. Retinal vein occlusion: evaluation of "classic" and "emerging" risk factors and treatment. *J Thromb Thrombolysis.* 2010;4:459-64.
9. Larsson J, Hillarp A, Olafsdottir E et al. Activated protein C resistance and anticoagulant proteins in young adults with central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand.* 1999;6:634-7.
10. Larsson J, Hultberg B, Hillarp A. Hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T mutation in central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000;3:340-3.
11. Johnson TM, El-Defrawy S, Hodge WG et al. Prevalence of factor V Leiden and activated protein C resistance in central retinal vein occlusion. *Retina.* 2001;2:161-6.
12. Biancardi AL, Gadelha T, Borges WI et al. Thrombophilic mutations and risk of retinal vein occlusion. *Arq Bras Oftalmol.* 2007;6:971-4.
13. Gottlieb JL, Blice JP, Mesticelli B et al. Activated protein C resistance, factor V Leiden, and central retinal vein occlusion in young adults. *Arch Ophthalmol.* 1998;5:577-9.
14. Guideline: Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001;114:512-28.
15. Weger M, Renner W, Steinbrugger I et al. Role of thrombophilic gene polymorphisms in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2005;11:1910-5.
16. Demirci FY, Güney DB, Akarçay K, et al. Prevalence of factor V Leiden with retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand.* 1999;6:631-3.
17. Hunt BJ. Activated protein C and retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol.* 1996;3:194.
18. Cruciani F, Moramarco A, Curto T, et al. MTHFR C677T mutation, factor II G20210A mutation and factor V Leiden as risks factor for youth retinal vein occlusion. *Clin Ter* 2003;154:299-303.
19. Hvarfner C, Hillarp A, Larsson J. Influence of factor V Leiden on the development of neovascularisation secondary to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 305-6.
20. 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.
21. Marcucci R, Bertini L, Giusti B et al. Thrombophilic risk factors in patients with central retinal vein occlusion. *Thromb Haemost.* 2001;3:772-6.
22. Loewenstein A, Goldstein M, Winder A et al. Retinal vein occlusion associated with methylenetetrahydrofolate reductase mutation. *Ophthalmology.* 1999;9:1817-20.
23. Akar N, Akar E, Misirlioğlu M, et al. Search for genetic factors favoring thrombosis in Turkish population. *Thromb Res.* 1998;2:79-82.