

Retinal Ven Tıkanıklıkları ve ABO (H) Kan Grupları Arasındaki İlişki*

The Relationship Between Retinal Vein Occlusions and ABO (H) Blood Groups

Mustafa GÖK¹, Aslıhan UZUN², Hasan Burhanettin KAPTI¹, Özgür KARA³

ÖZ

Amaç: Retinal ven tıkanıklıkları (RVT) ve ABO(H) kan grupları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Bu geriye dönük çalışmada RVT tanılı 54 (37 erkek/17 kadın, ortalama yaş: 66.19±10.27) ve kontrol grubu olarak 47 (30 erkek/17 kadın, ortalama yaş: 62.96±7.79) bireyin medikal kayıtları incelendi. Hasta ve kontrol grubunda, ABO(H) kan grubu ve Rh faktör dağılımı, diyabet (DM) ve hipertansiyon (HT) varlığı, sigara kullanımı, geçirilmiş derin ven trombozu (DVT) ve serebrovasküler hastalık (SVH) öyküsü gibi bilgiler kaydedildi. RVT tanılı hastalar santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) olan 22 hasta, retinal ven dal tıkanıklığı olan (RVDT) 32 hasta olarak iki alt gruba ayrıldı. RVT ve alt grupları ile kontrol grubu arasında ABO(H) kan grubu, Rh grubu dağılımı ve diğer parametreler açısından istatistiksel karşılaştırma yapıldı.

Bulgular: O dışı kan grubu sıklığı RVT grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla idi ($p \leq 0.017$, OR: 0.37 GA: 0.16-0.84). A ve B kan grubu sıklığı RVT grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede fazla iken AB kan grubu sıklığı açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu. RVDT grubunda O dışı kan grubu sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı olmamakla beraber daha fazla iken SRVT grubunda anlamlı olarak daha fazla idi ($p \leq 0.015$). Rh faktörü dağılımı açısından tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Yine ABO(H) kan grubu dağılımı açısından RVDT ve SRVT alt grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p \leq 0.160$, OR: 2.71 GA: 0.65-11.24).

Sonuç: O dışı kan grubuna sahip bireylerde retinal ven tıkanıklığı için artmış bir riskten söz edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Retinal ven oklüzyonu, ABO kan grubu sistemi.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the relationship between ABO (H) blood groups and retinal vein occlusions.

Materials and Methods: Medical records of 54 patients diagnosed with retinal vein occlusion (RVO) and 47 age and sex matched individuals as control group were reviewed retrospectively. ABO(H) blood groups, Rh factors, the history of diabetes mellitus, hypertension, smoking, deep venous thrombosis, or cerebrovascular occlusion were recorded. All patients were divided into two subgroups; patients with central retinal vein occlusion (CRVO, n=22) and patients with branch retinal vein occlusion (BRVO, n=32). The frequencies of ABO (H) blood groups, Rh factors and other parameters in RVO group, CRVO and BRVO subgroups were analyzed statistically.

Results: The frequency of non-O blood groups was statistically higher in RVO group than control group ($p \leq 0.017$, OR: 0.37 CI: 0.16-0.84). Although the frequency of A and B blood groups were statistically higher in RVO group, there was no significant difference in AB blood group between RVO and control group. The frequency of non-O blood groups was insignificantly higher in BRVO subgroup whereas non-O blood groups were significantly higher in CRVO subgroup ($p \leq 0.015$). The distribution of Rh groups was not statistically different in all groups. Moreover there was no statistically significant difference in ABO(H) ($p \leq 0.160$, OR: 2.71 CI: 0.65-11.24) and Rh groups between CRVO and BRVO subgroups.

Conclusion: Having a non-O blood group can be associated with an increased risk of RVO.

Key Words: Retinal vein occlusion, ABO blood-group system.

*Bu çalışma ARVO Annual Meeting (1-5 May 2016 Seattle/USA) poster olarak sunulmuştur.

- M.D. Asistant Professor, Ordu Universitu Training and Research Hospital, Eye Clinic, Ordu/TURKEY
GOK M., drmgok81@gmail.com
KAPTI H.B., burhaneddink@hotmail.com
- M.D, Ordu Universitu Training and Research Hospital, Eye Clinic, Ordu/TURKEY
UZUN A., draslihanuzun@gmail.com
- M.D. Fatsa State Hospital, Eye Clinic, Ordu/TURKEY
KARA O., ozgurkara67@yahoo.com

Geliş Tarihi - Received: 26.10.2015
Kabul Tarihi - Accepted: 21.12.2015
Ret-Vit 2016;24:280-284

Yazışma Adresi / Correspondence Address:
M.D. Mustafa GOK

Ordu Universitu Training and Research Hospital, Eye Clinic, Ordu/TURKEY

Phone: +90 505 284 77 47
E-mail: drmgok81@gmail.com

GİRİŞ

RVT, diyabetik retinopatiyi takiben retinanın en sık görülen vasküler hastalığıdır.¹ İlk kez Leber tarafından 1877'de "hemorajik retinitis" olarak tanımlanmıştır. RVD, SRVT na göre 3 kat daha fazla görülür.² RVT için en bilindik risk faktörü yaş tır. Hastaların yarısından fazlasını 65 yaş üstü hastalar teşkil etmekle beraber 45 yaş altında da RVT görülebilmektedir.³ Hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber birçok risk faktörü ile hastalık ilişkilendirilmiş, yapılan histopatolojik çalışmalarda trombus varlığı ortaya konmuştur.⁴

Belirli kan gruplarının tromboza yatkınlık sağladığı ve venöz tromboemboli (VTE) olgularında O-dışı kan grubu sıklığında artış olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^{5,6}

Bu durum tromboz gelişiminde rol oynayan Faktör VIII (F-VIII) ve von Willebrand faktör (vWF) düzeylerinin O-dışı kan grubuna sahip hastalarda daha yüksek olmasına bağlanmıştır.⁶ Literatürde RVT olgularında ABO(H) kan grupları dağılımını değerlendiren oldukça sınırlı sayıda çalışma vardır.^{7,8} Çalışmamızın temel amacı belirli bir kan grubuna sahip olmanın RVO gelişimi için bir risk faktörü teşkil edip etmeyeceğini ortaya koymaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada kliniğimizde RVT tanısı ile tedavi ve takip altında tutulan 54 (37 erkek/17 bayan) hastanın, ayrıca kontrol grubu olarak, yaş ve cinsiyet uyumlu, rutin göz muayenesi için polikliniğe başvuran 47 (30 erkek/17 bayan) bireyin medikal kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Çalışma Helsinki bildirgesine uygun olarak, etik komite onayı alınarak yürütüldü.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin mevcut hastane ve göz poliklinik dosya kayıtları incelenerek, diyabet, hipertansiyon, sigara kullanımı, geçirilmiş DVT, SVH gibi tromboz risk faktörleri ve ABO (H) kan grubu ve Rh faktör dağılımları kaydedildi. Fenotipik olarak kan grupları A, B, AB ve O grubu olarak, Rh kan grupları ise Rh+ ve Rh- olarak tanımlandı. Detaylı oftalmolojik muayene sonrasında RVT tanısı al hastalar RVD ve SRVT grubu olarak iki alt gruba ayrıldı. Son altı ay içerisinde geçirilmiş göz cerrahisi, glokom, pseudotümör sebreli, optik drusen gibi RVT için risk faktörü ihtiva eden hasta ve kontrol grubundaki bireyler çalışma kapsamı dışında bırakıldı. RVT, RVD ve SRVT grupları ile kontrol grubu ABO (H) kan grupları, Rh grupları ve diğer risk faktörleri dağılımı açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

İstatistiksel değerlendirmede öncelikle, normallik ve varyansların homojenliği varsayımları kontrol edildi ($p>0.05$). Daha sonra RVT ve kontrol grubuna ait normal dağılım gösteren sayısal değişkenler Student t-test ile değerlendirilerek ortalama±standart sapma, olarak ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık için $P<0.05$ olması kabul edildi. Kategorik değişkenler için gruplar arası analizde Ki-kare testi kullanıldı. Kontrol ve RVT alt grupları arasındaki kan grupları karşılaştırmasında bonferroni düzeltmesi sonrasında Z-test kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 20.0 (SPSS, Inc. Chicago, Illinois, USA) paket programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun 17 si kadın, 37 si erkek yaş ortalaması 66.19 ± 10.27 idi. Kontrol grubunda ise 17 si kadın, 30 u erkek yaş ortalaması 62.96 ± 7.79 idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu. Grupların demografik ve kardiovasküler ve venöz risk faktörlerini içeren özellikleri tablo 1'de sunulmuştur. Bu faktörlerden sadece DVT geçiren bireyler RVT grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede fazla idi ($p=0.001$). RVT grubu ve kontrol grubu arasında ABO ve Rh grupları dağılımı açısından yapılan karşılaştırmada, RVT grubunda kontrol grubuna göre O dışı kan grupları anlamlı olarak daha fazla tespit edildi ($p=0.017$ OO: 0.37 GA: 0,16-0.84). O dışı kan grupları için yapılan ayrıntılı değerlendirmede, A ve B kan grupları RVT grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla iken, AB kan grubu için iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Ayrıca iki grup arasında Rh dağılımı açısından da fark yoktu (Tablo 2). RVT grubu için yapılan alt-grup değerlendirmelerinde O dışı kan grubu dağılımı, RVD grubunda kontrol grubu ile benzerlik gösterirken SRVT de kontrol grubundan anlamlı olarak daha fazla idi ($\chi^2=8.312$; $p=0.015$). Rh dağılımı açısından gruplar arasında fark yoktu (Tablo 3). Ayrıca RVD ve SRVT grupları arasında yapılan değerlendirmede ABO kan ve Rh grupları dağılımı açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 4).

TARTIŞMA

RVT etiyopatogenezini ortaya koymak için birçok çalışma yapılmıştır. Virchow triadı olarak bilinen azalmış kan akımı, artmış kan viskozitesi ve damar duvarı değişikliklerinin ve venöz trombus oluşumunda etken faktörler olduğu bilinmektedir.

Tablo 1: Olguların demografik özellikleri.

	RVT (n=54)	Kontrol (n=47)	P değeri
Yaş (yıl)	66.19±10.27 (54 olgu)	62.96±7.79 (47 olgu)	0.077 ⁱ
Cinsiyet (E/K)	37/17	30/17	0.617 ⁱⁱ
DM (+/- ,%)	13/41 (%31.70)	12/35 (%34.28)	0.866 ⁱⁱ
HT (+/- , %)	18/36 (%50)	14/33 (%42.42)	0.702 ⁱⁱ
Sigara (+/- , %)	12/42 (%28.57)	14/33 (%42.42)	0.386 ⁱⁱ
DVT (+/- , %)	11/43 (%25.58)	0/47	0.001 ⁱⁱ
SVO (+/- , %)	5/49 (%10.20)	2/45 (%4.44)	0.323 ⁱⁱ

ⁱPaired sample t-test, ⁱⁱKi-kare test.

Tablo 2: Kontrol ve RVT grubu arasında ABO (H) kan grupları analizi.

	RVT(n=54)	Kontrol (n=47)	P değeri	OO ve %95 GA
O (%)	14 (25.9)	23 (48.9)	0.017	0.37 (0.16-0.84)
O-dışı (%)	40 (74.1)	24 (51.1)		
A	26 (48.1)	16 (34.0)		
B	10 (18.5)	6 (12.8)		
AB	4 (7.4)	2 (4.3)		
Rh+	49 (90.7)	42 (89.4)	0.817	1.17 (0.32-4.31)
Rh-	5 (9.3)	5 (10.6)		

Ki-kare testi, OO; Odds Oranı, GA; Güven Aralığı.

Tablo 3: Kontrol ve RVT alt grupları arasında ABO (H) kan grupları analizi.

	Kontrol (n=47)	SRVT grubu (n=22)	RVDT grubu (n=32)
O (%)	23 (48.9) ^b	3 (13.6) ^a	11 (34.4) ^{ab}
O-dışı (%)	24 (51.1) ^b	19 (86.4) ^a	21 (65.6) ^{ab}
A	16 (34.0)	15 (68.2)	11 (34.4)
B	6 (12.8)	2 (9.1)	8 (25.0)
AB	2 (4.3)	2 (9.1)	2 (6.2)
Rh+	42 (89.4) ^a	19 (86.4) ^a	30 (93.8) ^a
Rh-	5 (10.6)	3 (13.6)	2 (6.2)

Z-test, ($\chi^2=8.312$; p=0.015).

Lamina kribrosa seviyesinde ve gerisinde kan akımı değişikliklerine neden olabilecek anatomik ve mekanik faktörler retinal ven kök tıkanıklıklarına neden olabilmektedir. Dal okluzyonlarının büyük çoğunluğu ise arter-ven çaprazlaşma alanında olmakla beraber bu vakaların %99'unda arter venin önünde yer almaktadır.⁹ RVT ile ilişkilendirilmiş birçok risk faktörü bulunmaktadır, bunlar tablo 5'te özetlenmiştir.^{10,11}

Sigara kullanımı RVT ile ilişkilendirilen bir risk faktörüdür.¹² The Diabetes Control and Complications Study (DCCT) and Blue Mountains Eye Study çalışmalarında HT, DM, ateroskleroz, hiperlipidemi (HLD) gibi majör sistemik hastalıkların RVT gelişiminde risk faktörü olduğu ortaya konmuştur.^{13,14}

Yine kapsamlı bir çalışmada SRVT vakalarının büyük çoğunluğuna eşlik eden en az bir metabolik sendrom komponenti tespit edilmiştir.(HT, DM, HLD).¹⁵ Aynı çalışmada SRVT ile ilişkili periferik arter hastalığı (PAD), miyokard infarktüsü (MI), DVT, pulmoner embolizm (PE), artmış kan viskozitesi gibi metabolik sendrom komponentleri dışında bağımsız risk faktörleri tespit edilmiştir.¹⁵ Ayrıca HT, HLD, PAD, DM, RVDT gelişimi içinde risk teşkil etmektedir.¹⁶

Trombofililerin RVT patogenezindeki rolü yeterince açıklığa kavuşmamış, tartışmalı bir konudur. Değişik metaanalizlerde yalnızca yüksek kan homosistein ve antikardiolipin düzeylerinin RVT patogenezinde rol aldığı ortaya konmuştur.^{4,17,18}

Yine kan homosistein, folat, vitamin B12 düzeylerinin RVT ile ilişkisini değerlendiren bir başka meta analizde ise yüksek kan homosistein, düşük folat seviyeleri RVT için bir risk faktörü olarak belirtilmiş fakat vit-B12 düzeyleri ile RVT gelişimi arasında bir ilişki bulunmamıştır.¹⁹

Yüksek plazma homosistein düzeyleri arteriyel ve venöz trombotik olaylar için bilinen bir risk faktörü olmakla beraber düşük serum vitamin B6 ve folik asit düzeyleride RVT için bağımsız bir risk faktörü olarak belirtilmiştir.²⁰ Buna karşılık literatürde kan homosistein düzeyleri ile RVT gelişimi arasında bir ilişki olmadığını savunan çalışmalarda vardır.²¹⁻²³

Genç popülasyonda ortaya çıkan RVT vakalarında aktive protein C (aPC) rezistansı gösterilmiştir.²⁴ Ayrıca RVT hastalarında artmış faktör VL mutasyonu (FVLM), protrombin gen mutasyonu (PGM) prevalansı bildirilmiştir.^{25,26}

Chapin ve ark.,²⁷ RVT ve retinal arter okluzyonu bulunan hastalarda trombofilik ve kardiovasküler risk faktörlerini araştırdıkları bir çalışmada RVT'ı olan 20 hastanın 14'ünde en az bir tane trombofilik risk faktörü tespit edilmiştir. Bu hastalarda FVLM, PGM, artmış F8 düzeyleri, antifosfolipid antikor (aPLs) pozitifliği, hiperhomosisteinemi tespit edilmiş, buna karşılık Protein C, S rezistansı antitrombin -3 (AT-3) defekti görülmemiş. 6 hastada ise trombofilik tespit edilmemiştir.²⁷

F VIII ile RVT arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda değişik sonuçlar vurgulanmaktadır. Yapılan bir çalışmada F VIII düzeyleri ile RVT arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış olmakla beraber,²⁸ güncel bir çalışmada artmış F VIII düzeyleri iskemik RVO için bir risk faktörü olarak belirtilmiştir.²⁹

Görüldüğü üzere trombüs oluşumunu etkilediği bilinen ve RVT ile ilişkilendirilen birçok faktör bulunmaktadır. Literatürde RVT'ı olan hastalarda ABO (H) kan gruplarının dağılımını ve trombozla ilişkisini değerlendiren sınırlı sayıda araştırma bulunmakla beraber güncel bir çalışma bulunmamaktadır.

Tablo 4: RVT alt grupları arasındaki ABO (H) kan grupları analizi.

	SRVT (n=22)	RVDT (n=32)	P değeri	OO ve %95 GA
O (%)	3 (13.6)	11 (34.4)	0.160	2.71(0.65-11.24)
O-dışı (%)	19 (86.4)	21 (65.6)		
A	13 (68.2)	11 (34.4)		
B	2 (9.1)	8 (25.0)		
AB	2 (9.1)	2 (6.2)		
Rh+	19 (86.4)	30 (93.8)	0.264	0.35 (0.05-2.33)
Rh-	3 (13.6)	2 (6.2)		

Ki-kare testi, OO; Odds Oranı, GA; Güven Aralığı.

Tablo 5: RVT ile ilişkili risk faktörleri.

Sistemik vasküler hastalıklar	Diabet, hipertansiyon
Oküler hastalıklar	Açık açılı glokom, iskemik optik nöropati, tilt disk, optik sinir drusen, pseudotümör serebri, eksternal retrobulber kompresyon (graves oftalmopati, orbital neoplazm)
Hematolojik nedenler	Hiperviskozite sendromları: disproteinemiler (multipl myeloma), kan diskrazileri (polisitemia vera, lenfoma, lösemi, orak hücreli anemi), anemi, artmış kan homosistein düzeyleri, faktör 12 eksikliği, anti-fosfolipid antikor sendromu, aktive protein-c rezistansı, protein-c ve s yetersizliği
İnflamatuvar, enfeksiyöz ve otoimmün vaskülitler	Sistemik lupus eritramatozus, sarkoidozis, Behçet hastalığı, HIV, sifiliz, herpes zoster, sarkoidozis.
İlaçlar	Oral kontraseptifler, diüretikler, hepatit-b aşısı
Diğer nedenler	Retrobulber anestezi, dehidratasyon, gebelik

1978 yılında RVT tanısı alan 79 hastada ABO (H) kan gruplarının dağılımının toplumdan farklı olmadığı bildirilmiş ancak bu çalışmada F-VIII ve vWF düzeylerini etkilediği bilinen O grubu ve O-dışı gruplar değerlendirmeye alınmamıştır.⁸ Bizim çalışmamız ise O-dışı kan grubu sıklığının RVT olgularında anlamlı olarak arttığını göstermesiyle farklıdır.

Eritrosit yüzeyinde eksprese edilen ABO (H) kan grubu antijenleri, karmaşık karbonhidrat yapıda olup kişinin kan grubunu belirler. F-VIII ve vWF düzeylerinin ABO (H) kan grupları ile ilişkili olduğu daha önce yapılan çalışmalarda bildirilmiştir.^{30,31}

Çalışmamızda RVT hastalarında O-dışı kan grubu sıklığını kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı tespit ettik. Yine bu iki grup arasında Rh dağılımı açısından bir fark yoktu. RVT grubu için yapılan alt-grup değerlendirmelerinde; O ve O-dışı kan grubu dağılımı, RVDT grubunda kontrol grubu ile benzerlik gösterirken SRVT de kontrol grubundan anlamlı olarak daha az idi. Rh dağılımı açısından gruplar arasında fark yoktu. Ayrıca RVDT ve SRVT grupları arasında yapılan değerlendirmede ABO (H) ve Rh grupları dağılımı açısından anlamlı fark yoktu. Ayrıca DVT sıklığı RVT grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha fazla idi. Bu durum RVT bulunan hastalarda tromboza yatkınlık açısından dikkat çekicidir.

Çalışmamız olgu-kontrol çalışması olup bu çalışmaların genel olarak sahip olduğu kısıtlılıklar iyi bilinmektedir. Ayrıca çalışmamızda kan gruplarının venöz tromboz ile ilişkisine aracılık edebilen VWF ve F-VIII seviyeleri ölçülmedi. Benzer şekilde kan gruplarının venöz tromboz etkisini arttırabilen herediter trombofililer çalışılmadı. Son olarak kan grupları için genotipik tiplendirme yapılmadı.

Etyopatogenezi net aydınlatılamamış olsa da histopatolojik olarak RVT da tromboz gösterilmiştir.⁵ Tromboza yatkınlık oluşturan F-VIII ve vWF düzeylerinin O-dışı kan grubuna sahip bireylerde yüksek olduğunu destekleyen çalışmaları da^{30,31} göz önüne alırsak çalışmamızın sonuçları literatürü destekler niteliktedir. Dolayısı ile sonuç olarak O dışı kan grubuna sahip olmak RVT gelişimi için bir risk faktörü olabilir. Bu hipotezimizi daha güçlü bir şekilde desteklemek için daha geniş, randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1984;98:271-82.
2. Staurengi G, Lonati C, Aschero M et al. Arteriovenous crossing as a risk factor in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1994;117:211-3.
3. Zhou JQ, Xu L, Wang S et al. The 10-year incidence and risk factors of retinal vein occlusion: the Beijing eye study. *Ophthalmology* 2013;120:803-8.
4. Frangieh GT, Green WR, Barraquer-Somers E et al. Histopathologic study of nine branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1132-40.
5. Clark P, Wu O. ABO blood groups and thrombosis: a causal association, but is there value in screening? *Future Cardiol* 2011;7:191-201.
6. Zhou S, Welsby I. Is ABO blood group truly a risk factor for thrombosis and adverse outcomes? *World J Cardiol*. 2014 26;6:985-92.
7. White LE. Retinal venous occlusion and ABO blood-groups. *N Z Med J*. 1978 22;87:124-6.

8. Parr JC, White LE. ABO blood-groups and the visual outcome of a retinal venous occlusion. *Trans Ophthalmol Soc N Z.* 1978;30:19-22.
9. 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;100:423-8.
10. Gutman FA. Evaluation of a patient with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 1983;90:481-3.
11. Ciardella AP, Clarkson JG, Guyer DR et al. Central retinal vein occlusion: a primer and review. In: Yanuzzi LA, ed. *Retina-Vitreous-Macular.* New York: W.B Saunders 1999.
12. 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; discussion 141-3.
13. Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1996;114:545-54.
14. Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 1996;114:1243-7.
15. Stem MS, Talwar N, Comer GM et al. A longitudinal analysis of risk factors associated with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2013;120:362-70.
16. O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol.* 2008;126:692-9.
17. Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res.* 2008;33:111-31.
18. Janssen MC, den Heijer M, Cruysberg JR et al. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost.* 2005;93:1021-6.
19. 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.
20. Sofi F, Marcucci R, Bolli P et al. Low vitamin B6 and folic acid levels are associated with retinal vein occlusion independently of homocysteine levels. *Atherosclerosis.* 2008;198:223-7.
21. McGimpsey SJ, Woodside JV, Bamford L et al. Retinal vein occlusion, homocysteine, and methylene tetrahydrofolate reductase genotype. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4712-6.
22. Pinna A, Carru C, Zinellu A et al. Plasma homocysteine and cysteine levels in retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4067-71.
23. Parodi MB, Di Crecchio L. Hyperhomocysteinemia in central retinal vein occlusion in young adults. *Semin Ophthalmol* 2003;18:154-9.
24. Kuhli C, Hattenbach LO, Scharrer I et al. High prevalence of resistance to APC in young patients with retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002;240:163-68.
25. Greiner K, Peetz D, Winkgen A et al. Genetic thrombophilia in patients with retinal vascular occlusion. *Int Ophthalmol.* 1999;23:155-60.
26. 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;99:925-29.
27. Chapin J, Carlson K, Christos PJ et al. Risk Factors and Treatment Strategies in Patients With Retinal Vascular Occlusions. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015;21:672-7.
28. Boyd S, Owens D, Gin T et al. Plasma homocysteine, methylene tetrahydrofolate reductase C677T and factor II G20210A polymorphisms, factor VIII, and VWF in central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:1313-15.
29. Sodi A, Giambene B, Marcucci R et al. Atherosclerotic and thrombophilic risk factors in patients with ischemic central retinal vein occlusion. *Retina.* 2011;31:724-29.
30. O'Donnell J, Boulton FE, Manning RA et al. Amount of H antigen expressed on circulating von Willebrand factor is modified by ABO blood group genotype and is a major determinant of plasma von Willebrand factor antigen levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:335-41.
31. O'Donnell J, Laffan MA. The relationship between ABO histo-blood group, factor VIII and von Willebrand factor. *Transfus Med.* 2001;11:343-51.