

# Retina Ven Dal Tıkanıklığında Sistemik Risk Faktörleri

## Systemic Risk Factors in Branch Retinal Vein Occlusion

Ayça YILMAZ<sup>1</sup>, Mehmet MERCAN<sup>2</sup>, M. Atilla ARGİN<sup>1</sup>, Lülüfer TAMER<sup>3</sup>,  
Hatice YILDIRIM<sup>4</sup>, Handan ANKARALI<sup>5</sup>, Özlem YILDIRIM<sup>1</sup>

Klinik Çalışma

Original Article

### ÖZ

**Amaç:** Retina ven dal tıkanıklığı (RVDT) hastalarında olası risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** RVDT tanısı almış 24 hasta ile yaş ve cinsiyet eşleşmesi yapılmış, retina damar hastalığı bulunmayan ve sistemik hastalık öyküsü olmayan 48 kişilik kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta grubunda sistemik hastalıklar sorgulanmıştır. Hasta ve kontrol grubunda serum homosistein, total kolesterol, trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), beyaz küre, hemoglobin, hematokrit ve trombosit düzeyleri ölçülmüştür.

**Bulgular:** Hasta grubunda %75 hipertansiyon öyküsü saptanmış, serum homosistein, trigliserid ve hematokrit değerlerinin de kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla  $p=0.002$ ,  $p=0.018$  ve  $p=0.014$ ). Serum total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, beyaz küre, hemoglobin ve trombosit değerleri hasta ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** RVDT gelişiminde bilinen risk faktörlerinden hipertansiyon, hiperhomosisteinemi, hiperlipidemi ve artmış kan viskozitesinin hastalarımızda etkili olabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Hipertansiyon, homosistein, lipidler, retinal ven dal tıkanıklığı, tam kan sayımı.

### ABSTRACT

**Purpose:** The aim of this study is to investigate the possible risk factors in patients with branch retinal vein occlusion (BRVO).

**Materials and Methods:** Twenty-four patients with BRVO and an age and sex-matched control group of 48 people without a history of retinal vascular diseases and systemic diseases were included in this study. The 24 patients with BRVO were asked about any previous history of systemic diseases. The serum homocysteine, total cholesterol, triglyceride, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), very low-density lipoprotein (VLDL), white blood cell, hemoglobin, hematocrit and platelet levels were measured in all patients and control group.

**Results:** Hypertension was detected in 75% of the patients. The serum homocysteine, triglyceride and hematocrit levels were found to be significantly higher in the patient group compared to the control group ( $p=0.002$ ,  $p=0.018$  and  $p=0.014$  respectively). The serum total cholesterol, HDL, LDL, VLDL, white blood cell, hemoglobin and platelet levels were found to be similar in both the patient and control group ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** Known risk factors for developing BRVO such as hypertension, hyperhomocysteinemia, hyperlipidemia and higher blood viscosity are thought to be effective in our patients.

**Key Words:** Branch retinal vein occlusion, complete blood count, homocysteine, hypertension, lipids.

Ret-Vit 2008;16:218-221

Geliş Tarihi : 28/07/2008

Kabul Tarihi : 26/09/2008

Received : July 28, 2008

Accepted : September 26, 2008

- 1- Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Mersin, Doç. Dr.
- 2- Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Mersin, Asist. Dr.
- 3- Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya A.D., Mersin, Prof. Dr.
- 4- Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya A.D., Mersin, Asist. Dr.
- 5- Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik A.D., Mersin, Doç. Dr.

- 1- M.D. Associate Professor, Mersin University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Mersin/TURKEY  
YILMAZ A., aycaayilmaz@yahoo.com
- 2- M.D. Assistant, Mersin University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Mersin/TURKEY  
MERCAN M.,
- 3- M.D. Professor, Mersin University Faculty of Medicine, Department of Biocemistry Mersin/TURKEY  
TAMER L.,
- 4- M.D. Assistant, Mersin University Faculty of Medicine, Department of Biocemistry Mersin/TURKEY  
YILDIRIM H.,
- 5- M.D. Associate Professor, Mersin University Faculty of Medicine, Department of Biocemistry Mersin/TURKEY  
ANKARALI H.,

**Correspondence:** M.D. Associate Professor, Ayça YILMAZ  
Mersin University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Mersin/TURKEY

## GİRİŞ

Retina ven dal tıkanıklığı (RVDT), özellikle 60 yaş üzerindeki kişileri etkileyen, retinanın ikinci sıklıkta görülen damarsal hastalığıdır.<sup>1</sup> Histopatolojik çalışmalar santal retina veninin bir dalında, sıklıkla retina veninin retina arteri ile ortak adventisyal kılıfı paylaştığı arteriovenöz çarpazlaşma yerinde, trombüs oluşumunu saptamıştır.<sup>2</sup> Hipertansiyon, ateroskleroz, hiperkolesterolemi, hiperviskozite ve yüksek plazma lipoprotein (a) düzeyi RVDT için risk faktörleri olarak gösterilmiştir.<sup>3-7</sup> Ancak tüm olguları bu risk etkenleri ile açıklamak zordur ve RVDT'nin asıl patomekanizması hala tam olarak bilinmemektedir.

Homosistein, esansiyel bir amino asit olan metioninin metabolizması sırasında üretilen sülfür içeren bir amino asittir. Yüksek plazma total homosistein konsantrasyonunun (tHcy) venöz tromboz ve kardiyovasküler hastalıklar için risk etkeni olduğu bilinmektedir.<sup>8,9</sup> Son çalışmalar, hiperhomosisteineminin endotel disfonksiyonu ve faktör V aktivasyonu yaptığını, protein C ve doku plazminojen aktivatör aktivasyonunu azalttığını ve oksidatif stresi arttırdığını öne sürmüştür.<sup>10-13</sup> Yüksek plazma tHcy'nin retina damar tıkaçıcı hastalıkları için bağımsız bir risk etkeni olduğu da gösterilmiştir.<sup>14-17</sup>

Bu çalışmada, RVDT geçiren hastalarda sistemik hastalık sorgulamaları yapılmış ve venöz tromboz gelişiminde önem taşıyan plazma tHcy, lipid düzeyleri ile tam kan sayımı değerlerinin durumu araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemizin Göz Hastalıkları polikliniğinde muayene edilerek RVDT tanısı almış 24 hasta ile yaş ve cinsiyet eşleşmesi yapılmış retina damar hastalığı bulunmayan ve sistemik hastalık öyküsü olmayan 48 kişilik kontrol grubu bu prospektif çalışma kapsamına alınmıştır. Çalışmamız, Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak yürütülmüştür. Hastaların hipertansiyon, diyabet, kalp hastalığı, hematolojik hastalık sorgulamaları yapılmıştır. Sigara kullanım öyküsü alınmıştır.

Hastaların göz muayeneleri sırasında görme keskinliklerine bakılmış, göz içi basınçları ölçülmüş, biyomikroskop ile ön ve arka segment muayeneleri yapılmış ve fundus floresein anjiyografileri çekilmiştir.

Hasta ve kontrol grubunda serum homosistein, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL, beyaz küre, hemoglobin, hematokrit, trombosit düzeyleri ölçülmüştür.

**Homosistein Ölçümü:** EDTA'lı tüplere alınan açlık kan örnekleri 3000 rpm'de santrifüj edilerek plazma örnekleri elde edilmiş ve bunlar analiz yapıncaya kadar -20°C'de saklanmıştır. Homosistein seviyeleri, Chromosystems kitleri (Reagent cat no:39 000, Chromosystems, GmbH, Germany) kullanılarak belirlenmiştir. Analizler florometrik olarak izokratik HPLC sistemi (HP 1100) ile yapılmıştır.

**Lipid Düzeylerinin Ölçümü:** Total kolesterol, trigliserid, ve HDL düzeyleri enzimatik kolorimetrik metod kullanılarak Cobas integra 800 biyokimya otoanalizörü (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak saptanmıştır. LDL ve VLDL düzeyleri ise Friedewald ve ark.'nın önerdikleri eşitlik ile hasaplama yöntemiyle saptanmıştır.<sup>18</sup>

**Tam Kan Sayımı Yapılması:** Beyaz küre, hemoglobin, hematokrit, trombosit düzeyleri Sysmex XT 200İ kan sayım cihazı (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak belirlenmiştir.

**İstatistiksel Yöntem:** Serum değerlerinin normal dağılım gösterip göstermediği kolmogorov-smirnov testi ile belirlenmiştir. Serum düzeylerindeki farklılıklar bakımından gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesinde independent t-test kullanılmıştır. p<0.05 ise sonuç istatistik olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hesaplamalarda SPSS (ver. 12.0) paket programı kullanılmıştır.

## BULGULAR

Hastaların 11'i kadın (%45.8), 13'ü erkek (%54.2); kontrol grubunun 33'ü kadın (%68.7); 15'i erkek (%31.3) idi. Yaş ortalaması hasta grubunda 59.12±15.28 yıl (sınırlar: 18-74 yıl); kontrol grubunda ise 49.69±8.09 yıl (sınırlar:25-67 yıl) idi. İki grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05).

Hasta grubunun öyküsünde hipertansiyon %75 (18 hasta), diyabet %12.5 (3 hasta), koroner arter hastalığı %12.5 (3 hasta) oranında bulunmaktaydı. Hematolojik hastalık öyküsü olan hasta yoktu. Dört hasta sigara kullanmaktaydı (%16.7).

**Tablo:** Hasta ve kontrol gruplarının plazma homosistein, lipid ve tam kan sayımı değerleri.

	Hasta (n=24)	Kontrol (n=48)	İstatistiksel anlam
Homosistein <sup>1</sup>	24.93±10.57	15.34±6.58	p=0.002*
Total kolesterol <sup>2</sup>	193.50±36.67	197.27±44.35	p>0.05
Trigliserid <sup>2</sup>	194.41±129.6	138.00±70.14	P=0.018*
HDL <sup>2</sup>	50.50±14.59	54.52±17.91	p>0.05
LDL <sup>2</sup>	106.94±34.52	116.79±35.44	p>0.05
VLDL <sup>2</sup>	33.05±21.57	27.79±14.41	p>0.05
Hemoglobin <sup>2</sup>	13.51±1.75	13.15±2.41	p>0.05
Hematokrit <sup>2</sup>	39.77±4.40	37.22±3.89	P=0.014*
WBC <sup>2</sup>	7.33±2.64	7.67±2.32	p>0.05
Trombosit <sup>2</sup>	226.76±40.97	252.15±58.70	p>0.05

<sup>1</sup>:µmol/L, <sup>2</sup>: mg/dL, <sup>3</sup>: g/dL, <sup>4</sup>: %, <sup>5</sup>: x10<sup>3</sup>/µL, \*: istatistiksel olarak anlamlı.

Hastaların muayeneleri sonrasında 14'ünde (%58.3) üst temporal VDT, 8'inde (%33.3) alt temporal VDT, 2'sinde ise (%8.3) hemisferik VDT olduğu saptandı.

Yapılan hesaplamalar sonucunda hasta grubunda serum homosistein, trigliserid ve hematokrit değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü (sırasıyla  $p=0.002$ ,  $p=0.018$  ve  $p=0.014$ ). Serum total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, beyaz küre, hemoglobin ve trombosit değerleri hasta ve kontrol grubunda benzer bulundu ( $p>0.05$ ), (Tablo).

## TARTIŞMA

Hiperhomosisteinemi, bir amino asit olan homosisteinin kanda veya plazmada düzeyinin yüksek olmasına denir ve kişinin genetik özelliklerine (metilen tetrahidrofolat redüktazın termolabil varyantı), beslenmesine (diyet, kahve, serum vitamin düzeyleri) ve ilaç kullanımına (metotreksat) bağlı olarak oluşabilmektedir.<sup>19-21</sup> Yüksek plazma tHcy düzeylerinin sigara, hipertansiyon veya hiperlipidemiye benzer şekilde aterosklerotik damar hastalıkları ve venöz tromboz için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir.<sup>21,22</sup>

Santral retinal ven tıkanıklığında (SRVT) plazma homosistein düzeylerini kontrol grubuyla benzer bulan çalışmalar olduğu gibi,<sup>23,24</sup> bu hasta grubunda hiperhomosisteineminin bir risk faktörü olduğunu ve kötü prognoza işaret ettiğini belirten çalışmalar da vardır.<sup>17</sup> Cahill ve ark. retina damar tıkaçıcı hastalıklarını inceledikleri çalışmalarında, ortalama tHcy düzeylerini tüm hasta gruplarında (retinal arter, santral retinal ven ve retina ven dal tıkanıklığı olguları) yüksek bulmuş; tHcy'nin bu hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir.<sup>14</sup> Hansen ve ark. RVDT'ni da içeren RVT olan 54 hastanın %35.2'sinde plazma tHcy düzeylerinde yükseklik saptamışlardır.<sup>16</sup> Weger ve ark. da RVDT hastalarında ortalama plazma homosistein düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulmuş, hiperhomosisteineminin RVDT ile bağlantılı olduğunu öne sürmüşlerdir.<sup>15</sup> Çalışmamızda 24 hastanın 21'inde (%87.5) plazma tHcy düzeyleri  $15 \mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde ölçülmüştür (plazma tHcy normal değer aralığı:  $5-15 \mu\text{mol/L}$ ).

Hiperhomosisteinemi varlığında hastaların vitamin düzeylerinin ölçülmesi ve hematoloji klinikleriyle birlikte takip edilmesi tedavi planlamasında önemli olacaktır. Folat ve B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> vitaminlerinin serum düzeylerinin plazma tHcy düzeyiyle ters orantılı olduğu bilinmektedir.<sup>25</sup> Bu vitaminler içerisinde özellikle düşük serum folat düzeyinin retina damar tıkaçıcı hastalıkları ile bağlantısı da gösterilmiştir.<sup>15</sup> Trombogenik bir risk faktörü olan hiperhomosisteineminin tedavisi önemlidir ve bu tedavi vitamin takviyesiyle basit, güvenilir ve etkili bir şekilde sağlanabilmektedir. Günlük  $400 \mu\text{g}$  folat takviyesi plazma tHcy düzeylerini %30'lara kadar azaltabilmektedir. Bu tedaviye  $400 \mu\text{g/gün}$  vitamin B<sub>12</sub>'nin eklenmesinin tHcy'yi düşürücü ilave etkisi de olmaktadır.<sup>26,27</sup> Çalışma hastalarımıza vitamin tedavisi başlanmamıştır.

Hipertansiyon, retina damar tıkanıklıklarının tüm şekilleri için en önemli risk faktörü olarak bildirilmekte-

dir. Diabet de bu hastalıklar ile %10-35 oranında birliktelik göstermektedir.<sup>3,5,6</sup> Güven ve ark.'nın SRVT olan hastaları inceledikleri çalışmalarında hasta grubunda %29.2 oranında hipertansiyon, %16.7 oranında diabet saptanmıştır.<sup>28</sup> Acar ve ark.'nın RVT'ni inceledikleri çalışmalarında ise; RVDT olan 27 olguda %51.8 oranında hipertansiyon, %7.4 oranında diabet saptanmıştır.<sup>29</sup> Bizim hasta grubumuzda da hipertansiyon %75, diabet ise %12.5 oranında gözlenmiştir. Hastalığın gelişiminde en önemli risk faktörü olarak bildirilen hipertansiyonun hasta grubumuzdaki yüksek görülme oranı dikkat çekicidir. Hastalarımızdaki diabet görülme oranı da literatür ile uyumludur.

Yapılan çalışmalarda, hiperlipidemisinin RVT'da risk faktörü olabileceği gösterilmiştir.<sup>3,5,6</sup> Serum lipidleri artışı, plazma viskozitesi ve trombosit fonksiyonunu etkileyerek ven tıkanıklığı etyolojisine katıldığı düşünülmektedir. Güven ve ark., SRVT olan 21 hastanın 4'ünde serum trigliserid, 10'unda serum kolesterol düzeylerini yüksek olarak bulmuşlardır.<sup>28</sup> Acar ve ark., RVDT olan 27 olgunun %33.3'ünde hiperkolesterolemi, %25.9'unda hipertrigliseridemi, %29.6'sında yüksek LDL, %14.8'inde düşük HDL saptamışlardır.<sup>29</sup> Kamış ve ark. da SRVT'nda LDL-kolesterol düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulmuşlardır.<sup>30</sup> Bu çalışmalarla uyumlu olarak, biz de hasta grubunda serum trigliserid düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptadık. Serum total kolesterol, HDL, LDL, VLDL düzeyleri ise hasta ve kontrol grubunda normal sınırlarda saptanmış ve gruplar arasında fark bulunmamıştır.

Santral retina ven tıkanıklığı hastalarında beyaz küre ve trombosit sayımı, hemoglobin, hematokrit düzeylerini kontrol grubundan farklı bulmayan çalışmaların yanında hematokrit ve plazma viskozitesini hasta grubunda anlamlı oranda artmış bulan çalışmalar da vardır.<sup>28,30-32</sup> Hayreh ve ark. RVDT hastalarında hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde kontrol grubundan anlamlı fark saptamamışlardır.<sup>33</sup> Trope ve ark. ise yaptıkları çalışmada retina ven tıkanıklıklarında kan viskozitesinde, hem hematokrit hem de fibrinojen düzeylerinin artmasına sekonder olarak artış olduğunu bildirmişlerdir.<sup>34</sup> Benzer şekilde, Remky ve ark., RVDT hastalarında hematokrit ve plazma viskozitesi değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulmuşlardır.<sup>35</sup> Retina ven dal tıkanıklığı olan hasta grubunda, kan viskozitesinin kontrol grubuna göre yüksek ölçüldüğü bir başka çalışmada ise kan viskozitesi ve hematokrit arasında direkt korelasyon saptanmıştır.<sup>36</sup> Çalışmamızda serum hematokrit düzeylerini hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptadık. Artmış serum hematokrit düzeylerinin, kan viskozitesinde artışa yol açarak trombus oluşma riskini artırıp RVDT gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Beyaz küre ve trombosit sayımı, hemoglobin düzeylerinde ise daha önceki çalışmalarla benzer olacak şekilde gruplar arasında fark saptamadık.

Sonuç olarak, çalışmamızda, çok etkenli bir olay olan retina damar tıkaçıcı hastalıklarından RVDT'nin gelişiminde, önceki çalışmalarda risk faktörü olarak saptanmış durumlardan hipertansiyon, yüksek plazma tHcy

düzeği, hiperlipidemi ve artmış kan viskozitesinin etkili olabileceği görülmüştür. Bu hastalığı olan kişilerin hipertansiyon ve hiperlipidemileri kontrol altına alınmalı; plazma tHcy düzeylerine bakılmalı, yükseklik saptanan kişilerde serum folat düzeyleri de düşükse folat takviyesi yapılmalıdır. Diğer çeşitli risk faktörlerine göre hiperhomosisteineminin tedavisi folik asit ile kolay ve ucuz bir şekilde sağlanabilmektedir ve diğer gözde başka bir damar tıkanıklığı riskini azaltabileceğinden önemlidir.

#### KAYNAKLAR/REFERENCES

1. The Eye Disease Case-control Study Group: Risk factors for branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 1993;116:286-296.
2. Frangieh GT, Green WR, Barraquer-Somers E, et al.: Histopathologic study of nine branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol.* 1982;100:1132-40.
3. Appiah AP, Trempe CL.: Risk factors associated with branch vs. central retinal vein occlusion. *Ann Ophthalmol.* 1989;21:153-157.
4. Lip PL, Blann AD, Jones AF, et al.: Abnormalities in haemorrhological factors and lipoprotein (a) in retinal vascular occlusion: implications for increased vascular risk. *Eye.* 1998;12:245-251.
5. Berk T, Saatçi O, Durak İ, ve ark.: Retina ven kök ve dal tıkanıklığı risk faktörleri açısından karşılaştırılması. *Ret-Vit.* 1995;3:81-86.
6. Uludoğan G, Güvenir M, Şen HB, ve ark.: Retina ven dal tıkanıklıklarında risk faktörleri. *Ret-Vit.* 1995;3:78-80.
7. Özyol E, Atmaca LS.: Retina ven tıkanıklığı. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol.* 2007;16:56-66.
8. Ray JG.: Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med.* 1998;158:2101-2106.
9. Clarke R, Daly L, Robinson K, et al.: Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med.* 1991;324:1149-1155.
10. Rodgers GM, Kane WH.: Activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator. *J Clin Invest.* 1986;77:1909-1916.
11. Rodgers GM, Conn MT.: Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. *Blood.* 1990;75:895-901.
12. Hajjar KA.: Homocysteine-induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membrane receptor. *J Clin Invest.* 1993;91:2873-2879.
13. Loscalzo J.: The oxidant stress of hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest.* 1996;98:5-7.
14. Cahill M, Karabatzaki M, Meleady R, et al.: Raised plasma homocysteine as a risk factor for retinal vascular occlusive disease. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:154-157.
15. Weger M, Stanger O, Deutschmann H, et al.: Hyperhomocyst(e)inemia, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation, as a risk factor in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2002;109:1105-1109.
16. Hansen L, Kristensen HL, Bek T, et al.: Markers of thrombophilia in retinal vein thrombosis. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000;78:523-526.
17. Vine AK.: Hyperhomocysteinemia: A risk factor for central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2000;129:640-644.
18. Friedewald WD, Levy RI, Fredrickson DS.: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18:499-502.
19. 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;10:111-113.
20. Nygard O, Refsum H, Ueland PM, et al.: Major lifestyle determinants of plasma homocysteine distribution: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr.* 1998;67:263-270.
21. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, et al.: Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA.* 1993;270:2693-2688.
22. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al.: Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA.* 1997;277:1775-1781.
23. Larsson J, Hultberg B, Hillarp A.: Hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T mutation in central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000;78:340-343.
24. 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;85:1313-1315.
25. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, et al.: Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA.* 1993;270:2693-2698.
26. [No authors listed]. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. *BMJ.* 1998;316:894-898.
27. Gedik Ş, Erkanlı L, Yılmaz G, ve ark.: Bir olgu sebebiyle genç yaş grubunda venöz staz retinopati ve hiperhomosisteinemi ilişkisi. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol.* 2007;16:136-140.
28. Güven D, Sayınalp N, Kalaycı D, ve ark.: Santral retina ven tıkanıklığı olan hastalarda risk faktörleri ve aktive protein C rezistansı. *MN Oftalmoloji.* 1998;5:365-368.
29. Acar O, Birinci H, Süllü Y, ve ark.: Retinal ven tıkanıklıklarında risk faktörleri. *T Oft Gaz.* 1998;28:30-34.
30. Kamış Ü, Özkağın A, Türe H, ve ark.: Santral retina ven tıkanıklığında oküler ve sistemik risk faktörleri. *MN Oftalmol.* 2005;12:122-127.
31. Arend O, Remky A, Jung F, et al.: Role of rheologic factors in patients with acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 1996;103:80-86.
32. Glacet-Bernard A, Chabanel A, Lelong F, et al.: Elevated erythrocyte aggregation in patients with central retinal vein occlusion and without conventional risk factors. *Ophthalmology.* 1994;101:1483-1487.
33. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P.: Hematologic abnormalities associated with various types of retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002;240:180-196.
34. Trope GE, Lowe GD, McArdle BM, et al.: Abnormal blood viscosity and haemostasis in long-standing retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol.* 1983;67:137-142.
35. Remky A, Arend O, Jung F, et al.: Haemorheology in patients with branch retinal vein occlusion with and without risk factors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1996;1:8-12.
36. Piermarocchi S, Segato T, Bertoja H, et al.: Branch retinal vein occlusion: the pathogenetic role of blood viscosity. *Ann Ophthalmol.* 1990;22:303-311.