

DERLEME REVIEW

Santral Retinal Ven Tıkanıklığı ile Maküla Ödeminde Genetik ve Risk Faktörleri

Genetic and Risk Factors in Central Retinal Venous Occlusion with Macular Edema

Fahrettin AKAY*/ORCID No: 0000-0001-9679-9379, Muhammed ALTINIŞIK**/ORCID No: 0000-0003-0239-0180, Yusuf Ziya GÜVEN***ORCID No: 0000-0002-4520-0343

*Doç. Dr. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği

**Uzm. Dr. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

***Arş. Gör. Dr. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği

Geliş Tarihi/Received: 31.05.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 26.11.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Fahrettin AKAY, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, İzmir Tel./Phone: +90 505 382 93 85 E-posta/E-mail: drfakay@yahoo.com

ÖZ

Retinal venöz tıkanıklıklar retinanın vasküler hastalıkları içinde diyabetik retinopatiden sonra en fazla görülen körlük sebebidir. Yaş ilerledikçe görülme oranı artar. Bu hastalığa zemin hazırlayan sistemik, genetik ve oküler risk faktörleri mevcuttur. Metiltetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzim gen mutasyonu (MTHFR C677T) ile homosisteinin plazma düzeylerindeki artış tromboza eğilimi arttırır. Faktör V Leiden polimorfizmi FVR506Q, protrombin (FII)G20210A mutasyonu, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), ins287del ve anjiyotensinojen (AGT) T235M mutasyonları diğer sık bilinen gen mutasyonlarıdır. Sistemik risk faktörleri hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanımı, diabetes mellitus ve obezite gibi ateroskleroza zemin hazırlayan hastalıklardan oluşmaktadır. Glokom, orbital inflamasyon ve kitleler, glob travması oküler risk faktörlerini oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hiperhomosisteinemi, hipertansiyon, genetik, risk faktörleri, santral ven tıkanıklığı

ABSTRACT

Retinal venous occlusions are the most common cause of blindness after diabetic retinopathy. Incidence of the disease increases with the age. There are systemic, genetic, and ocular risk factors that set the background of disease. Methyltetrahydrofolate reductase (MTHFR) enzyme gene mutation (MTHFR C677T) increases the plasma levels of homocysteine and the thrombosis tendency. Factor V Leiden polymorphism FVR506Q, prothrombin (FII) G20210A, angiotensin converting enzyme (ACE) ins287del and angiotensinogen (AGT) T235M are other common gene mutations for thromboembolic events. Systemic risk factors such as hypertension, hyperlipidemia, cigarette smoking, diabetes mellitus and obesity are the diseases which make atherosclerosis. Other ocular risk factors are glaucoma, orbital masses with inflammation and glob trauma.

Keywords: Hyperhomocysteinemia, hypertension, genetic, risk factors, central retinal vein occlusion

GİRİŞ:

Retinal venöz sistemdeki tıkanıklıklar (RVT) santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) veya dal tıkanıklığı şeklinde olabilir ve diyabetik retinopatiden sonra günümüzde en fazla rastlanan vasküler görme kaybı sebebidir.^[1,2] Yaş ilerledikçe SRVT'ye rastlanma olasılığı artar.^[3] Rogers ve ark. dünyada yaklaşık 16,4 milyon kişide RVT olduğunu ve bunlardan 2,4 milyon kişide ise SRVT oluştuğunu tespit etmişlerdir.^[4]

1,5 mm'lik dar bir alanda santral retinal arter, santral retinal ven ve optik disk birarada bulunmaktadır. Vasküler endoteldeki hasar, hemodinamik değişiklikler (venöz staz) ve hiperkoagülabilité Virchow triadını oluşturarak retinal vasküler trombozise zemin hazırlar.^[5] Dal tıkanıklığı santral tıkanıklığa göre 4-6 kat daha fazladır. SRVT ve ven dal tıkanıklıkları farklı risk faktörlerine sahiptir ve tedavileri farklı olabilmektedir.^[6,7] Bu patolojiye zemin oluşturan genetik yatkınlık ile bir takım sistemik ve oftalmik risk faktörleri mevcuttur. Tablo

1'de SRVT ile birliktelik gösteren ve risk oluşturan hastalık grupları gösterilmiştir. SRVT'de risk faktörlerinin belirlenmesi; kompleks patogenezin çözülmesi, retinal iskemi ve makula ödemi sebebi ile oluşacak görme kayıplarının önlenmesi için önemlidir.

1. Santral Retinal Ven Tıkanıklığında Genetik Riskler:

Hiperhomosisteinemi ve hemostazis gen polimorfizmleri ile RVT ilişkisi hakkında birçok makale yayınlanmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Genelde çalışmalar Factor V Leiden polimorfizm FVR506Q, protrombin (FII) G20210A, MTHFR geni C677T polimorfizmi, sistationin b-sentetaz 844ins68, anjiyotensin converting enzimi (ACE) ins287del ve anjiyotensinojen (AGT) T235M genleri ile ilişkili mutasyonlar için yapılmıştır.

Hiperhomosisteinemi:

Homosistein metionin metabolizmasında ara aminoasit formudur.

Aterosklerotik	Hipertansiyon Hiperkolestrelomi Hipotiroidizm Diabetes mellitus Sigara Obezite
Hematolojik	Protein S, Protein C veya antitrombin eksikliği Active protein C direnci Faktör V Leiden Myeloma Waldenström makroglobüнемisi Antifosfolipid sendromu Hiperhomosisteinemi Polisitemia vera
İnflamatuvar	Behçet hastalığı PAN SLE Sarkoidoz Granümatöz polianjitis(GPA) Goodpasture sendromu
Farmakolojik	Oral kontraseptifler
Oftalmik	Glokom Travma Optik disk drusen Orbital patoloji

Tablo 1. SRVO ile birlirtelik gösteren hastalıklar

Katabolize olarak sisteine dönüşür. Metiltetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi homosisteinin metionine remetilasyonunu sağlar. MTHFR C677T gen mutasyonu ile metionin metabolizmasında kofaktör olan vitamin B12 ve folatın eksikliği plazma homosistein seviyesinde artışa yol açar.^[8] Hiperhomosisteinemi vasküler endotel disfonksiyonuna sebep olarak vasküler tıkanmalara zemin hazırlar.^[9] ^[10] Homosistein metabolizması ve SRVT arasındaki ilişkiyi araştıran birçok klinik çalışma yapılmış ve çelişkili neticeler elde edilmiştir. Lahiri ve ark. ile Martin ve ark. plazma homosistein yüksekliği ve RVT arasında anlamlı pozitif bir ilişki bulmuşlar ve bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir.^[11, 12] McGimpsey ve ark. ile Boyd ve ark. ise plazma homosistein yüksekliği ve RVT arasında anlamlı bir ilişki olmadığını savunmuşlardır.^[13, 14] Polo ve ark. İtalyan popülasyonu üzerinde yaptıkları bir araştırmada MTHFR C677T, CBS 844ins68, ACE IVS16ins287, xi T803C ve FII G20210A gen polimorfizmleri ve RVT arasında anlamlı bir ilişki olmadığını rapor etmişlerdir.^[15] Köylü ve ark. Türk popülasyonunda MTHFR C677T mutasyonunun RVT'de anlamlı olmadığını bildirmişlerdir.^[16] Ghaznavi ve ark. ise İran popülasyonunda yaptıkları çalışmada hiperhomosisteinemi ile homozigot olmayan MTHFR A1298C mutasyonunun RVT insidansını arttırdığını yayınlamışlardır.^[17] Sonuçta hiperhomosisteinemi ve ilgili gen mutasyonları hakkında net bir durum olmamakla beraber vasküler endotel disfonksiyonu oluşturduğu unutulmamalıdır.

Trombofilik gen mutasyonları:

Doğal antikoagülan proteinler olan antitrombin (AT), protein C (PC) veya protein S (PS), faktör V Leiden (FVL), factor VIII mutasyonları ile antikardiyolipin antikorları tromboz riskini genel olarak arttırmaktadır. Trombofilik gen mutasyonlarına örnek FVL(G1691A), protrombin G20210A, faktör II (FII; G20210A), plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1; 4G/5G) ve anjiotensin-converting enzimdir (ACE; Del/Ins). Rehak ve ark. yaptıkları bir meta-analizde active protein C (APC) ve FVL mutasyonunun

RVT hastalarında anlamlı olarak fazla olduğunu bulmuşlardır.^[18] Sağlıklı popülasyonda bölgelere göre farklılık göstermekle beraber FV %5 oranında bulunmaktadır. Yapılan bir çalışma trombofilik mutasyonların RVT'de 60 yaş altında daha önemli olduğunu göstermiştir.^[19] Bucciarelli ve ark. antifosfolipid antikorlarının RVT riskini arttırmadığını bildirmişlerdir.^[20] Janssen ve ark. yaptıkları bir meta-analiz çalışmasında antifosfolipid antikorları ile hiperhomosisteineminin RVT riskini arttırdığını yayınlamışlardır.^[21] Napal ve ark. 50 yaş altı popülasyonda kardiyovasküler risk faktörü olmadan meydana gelen idiyopatik tromboembolik vakalarda, genetik trombofilik bozuklukların RVT için risk oluşturduğunu ve araştırılması gerektiğini savunmuşlardır.^[22] ACE vasküler endotel hücre yüzeylerinde yoğun olarak bulunmakta ve vasküler tonusu ayarlamaktadır. ACE aynı zamanda platelet aktivasyonunda ve fibrinolizis aşamalarında da aktif rol oynamaktadır. Gohil ve ark. ^[23] nın yayınladıkları geniş bir meta-analizde venöz tromboembolilerde ACE Ins/Del polimorfizminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir fakat bu teörinin tersine Ay ve ark. ACE serum seviyeleri ve polimorfizmi ile tromboembolik olaylar arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır.^[24]

Sonuç olarak kardiyovasküler risk faktörleri RVT patogeneğinde önemini korumaktadır. Fakat trombofilik gen mutasyonları tarama tetkiklerinin her olguda yapılması pratik ve ekonomik değildir. Yapılan çalışmaların sonuçları birbiriyle çelişkilidir. RVT ile mutasyonlar arasında net bir ilişki ortaya çıkmamıştır. Genç yaş ve tekrarlayan idiyopatik tromboembolik olaylar RVT için risk oluşturmaktadır ve bu özellikli olgularda gen mutasyonları araştırılmalıdır.

2. Santral Retinal Ven Tıkanıklığı ve Sistemik Risk Faktörleri:

Aterosklerotik risk faktörlerinin ve ileri yaşın SRVT patogeneğinde önemli mekanizmaları tetiklediği düşünülmektedir. Sistemik hipertansiyon, diabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, sigara kullanımı, obezite ve hipotiroidi vasküler yapıyı bozarak SRVT'ye zemin hazırlayan önemli kardiyovasküler risk faktörleridir. Gutenberg çalışmasında ileri yaşın bağımsız bir risk faktörü olduğu rapor edilmiştir.^[25] Aynı zamanda RVT riskinin yaşla beraber arttığı ve daha ileri yaşlarda SRVT'nin daha fazla görüldüğü gösterilmiştir.^[25] Stem ve ark. sistemik risk faktörleri arasında hipertansiyonu en önemli risk faktörü olarak bildirmişlerdir.^[26] ABD'de yapılan bir çalışmada sosyodemografik özelliklerden siyah ırkın daha fazla risk oluşturduğu gösterilmiş olsa da SRVT ile arasında net bir ilişki ortaya konulamamıştır. Cinsiyet açısından ise bayanların erkeklere göre %25 daha az risk taşıdığı ileri sürülmüştür.^[26] Metabolik sendromlu (HT, DM ve hiperlipidemi) olgularda kontrol vakalarına göre riskin %58 oranında arttığı tespit edilmiştir. Mitchell ve ark. geçirilmiş felç ve anjinası olan Avusturyalılarda SRVT görülme riskinin arttığını tespit etmişlerdir.^[27]

Sistemik Hipertansiyon:

Hipertansiyon (HT) arteriyel elastikiyeti bozarak lamina kribroza seviyesinde türbülans akım oluşturmakta ve bitişindeki santral retinal vende tromboza meyili arttırmaktadır.^[28] Yapılan çalışmalarda öncelikli risk faktörü olarak HT bildirilmiştir.^[7] O'Mahoney ve ark.'nın yayınladığı bir meta-analiz çalışmasında SRVT olgularının %63,6'sında HT tespit edilmiştir.^[6] Stem ve ark. HT'nin henüz vücutta sistemik etkileri ortaya çıkmadan bile SRVT için en önemli risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir.^[26]

Diabetes Mellitus:

Komplike olmuş DM'nin vasküler endotelde yaptığı hasarla tromboembolik olaylara zemin hazırladığı bilinmektedir. SRVT olgularının %10-35'inde DM tespit edilmiştir.^[29] O'Mahoney ve ark.'nın meta-analiz çalışmasına göre DM, SRVT için önemli bir risk

faktörüdür.^[6] Diğer bazı çalışma sonuçları da bunu desteklemektedir.^[30,31] Stem ve ark. ise komplike olan DM'nin SRVT riskini arttırdığını, komplike olmayan olguların ise riski değiştirmediğini öne sürmüşlerdir.^[26] Bazı araştırmacılar DM'si olan SRVT olgularında iskemi ve neovaskülarizasyon riskinin daha fazla olduğunu savunmuşlardır.^[7]

Hiperlipidemi:

Hiperlipidemi ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür. Hiperlipideminin hastalığın ileri dönemlerine kadar arter kompiyansını azaltmadığı düşünülmektedir. Hayvan deneylerinde ise erken dönemde arter kompiyansını, ileri dönemlerde ise sertliğini arttırdığı gösterilmiştir.^[32] Uzun dönem hiperlipideminin santral retinal arterde sertliğe yol açtığı, aterosklerozu arttırdığı ve SRVT riskini yükselttiği düşünülmektedir. Çalışma sonuçları çelişkilidir. Stem ve ark. hiperlipideminin SRVT için yüksek risk oluşturmadığını öne sürmüşlerdir.^[26] Bu duruma zıt olarak bazı araştırmacılar da SRVT için önemli bir risk faktörü olduğunu öne sürmüşlerdir.^[33,34]

Sigara kullanımı:

Sigara kullanımı ateroskleroza zemin hazırlayan önemli bir risk faktörüdür. Kardiyovasküler risk faktörü olarak sigara SRVT görülme riskini arttırmaktadır. Toksik maddelerin vasküler endotelde inflamasyonu tetiklediği ve tromboza zemin hazırladığı öne sürülmüş fakat net olarak ortaya konulmamıştır.^[35]

Diğer Faktörler:

Uzun süreli oral kontraseptif kullanımı, hamilelikte artan östrojen nedeniyle meydana gelen venöz dilatasyona bağlı kan akım bozukluğu, preeklampsi hamilelerde HT gelişimi ve Behçet Hastalığı, Takayasu, Churg Strauss, Sarkoidoz ve Lupus gibi retinal vaskülit neden olabilecek inflamatuvar hastalıklar diğer muhtemel risk faktörleri olarak sayılabilir. Fakat meta-analiz çalışmalarında bu konuda tam bir konsensusa ulaşılamamıştır.^[30]

3. Santral Retinal Ven Tıkanıklığı ve Oküler Risk Faktörleri:

Glokom ve oküler hipertansiyon olgularında RVT prevelansının kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.^[36,37] Fakat göz içi basıncı ve RVT arasındaki ilişki ve patogeneze net olarak anlaşılamamıştır. Mohammadi ve ark. yaptıkları çalışmada SRVT olgularının kontrol olgularına göre daha dar açılı ve ön kamara derinliğinin daha sığ olduğunu bulmuşlardır.^[38] Psödoeksfolyasyonun SRVT için ayrıca bir risk oluşturabileceği belirtilmiştir.^[39] Düşük oküler perfüzyon basıncı ile konjenital ve edinsel retinal arter değişiklikleri bazı araştırmacılar tarafından risk olarak tanımlanmıştır.^[40]

Göz aksiyel uzunluğunun normalden kısa olduğu küçük gözlerde, eğer komşu arterde sklerotik değişiklikler de mevcutsa, bu darlığın ven drenajını olumsuz yönde etkileyebileceği ileri sürülmüştür.^[41] Brown ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada SRVT olan gözlerde aksiyel uzunluk kontrol grubuna göre daha kısa bulunmuştur.^[42]

SONUÇ:

RVT'ler diyabetik retinopatiden sonra en fazla görülen oküler vasküler hastalıktır. Görme bozukluğu retinal iskemi ve maküler ödemden dolayı oluşur. İleri yaşlarda görülme oranı fazladır ve ileri yaş en temel risk faktörüdür. Bu hastalığa zemin hazırlayan sistemik, genetik ve oküler riskler mevcuttur. Patogeneze halen net olarak anlaşılamamıştır. HT, DM, hiperlipidemi, sigara kullanımı ve obezite temel sistemik riskleri oluşturmaktadır. Hiperhomosisteinemi yapan MTHFR C677T mutasyonu ve faktör V Leiden, plasminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1; 4G/5G) ve ACE mutasyonları tromboza meyili arttırmaktadırlar. Fakat tarama testi olarak kullanımları ekonomik ve pratik değildir. Glokom ve oküler hipertansiyon SRVT oluşumunda temel oküler risk faktörleridir.

KAYNAKLAR:

- 1.Wong TY, Scott IU. Clinical practice. Retinal-vein occlusion. N Engl J Med 2010;363(22):2135-44.
- 2.Rehak M, Wiedemann P. Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management. J Thromb Haemost 2010;8(9):1886-94.
- 3.Cheung N, Klein R, Wang JJ, Cotch MF, Islam AF, Klein BE et al. Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: the multiethnic study of atherosclerosis. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49(10):4297-302.
- 4.Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang J, You QS, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. Ophthalmology 2010;117(2):313-9 e1.
- 5.Zhou JQ, Xu L, Wang S, Wang YX, You QS, Tu Y et al. The 10-year incidence and risk factors of retinal vein occlusion: the Beijing eye study. Ophthalmology 2013;120(4):803-8.
- 6.O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. Arch Ophthalmol 2008;126(5):692-9.
- 7.Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ, Podhajsky P. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 2001;131(1):61-77.
- 8.Gao W, Wang YS, Zhang P, Wang HY. MTHFR C677T mutation in central retinal vein occlusion: a case-control study in Chinese population. Thromb Res 2008;121(5):699-703.
- 9.Lattanzio R, Sampietro F, Ramoni A, Fattorini A, Brancato R, D'Angelo A. Moderate hyperhomocysteinemia and early-onset central retinal vein occlusion. Retina 2006;26(1):65-70.
- 10.Weiss N. Mechanisms of increased vascular oxidant stress in hyperhomocysteinemia and its impact on endothelial function. Curr Drug Metab 2005;6(1):27-36.
- 11.Martin SC, Rauz S, Marr JE, Martin N, Jones AF, Dodson PM. Plasma total homocysteine and retinal vascular disease. Eye (Lond) 2000;14 (Pt 4):590-3.
- 12.Lahiri KD, Dutta J, Datta H, Das HN. Hyperhomocysteinemia, as an independent risk factor for retinal venous occlusion in an Indian population. Indian J Clin Biochem 2013;28(1):61-4.
- 13.McGimpsey SJ, Woodside JV, Bamford L, Gilchrist SE, Graydon R, McKeeman GC et al. Retinal vein occlusion, homocysteine, and methylene tetrahydrofolate reductase genotype. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46(12):4712-6.
- 14.Boyd S, Owens D, Gin T, Bunce K, Sherfat H, Perry D, 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(11):1313-5.
- 15.De Polo L, Maltese PE, Rigoni E, Bertelli M, Cecchin S, Staurengi G, et al. Genetic polymorphisms and retinal vein occlusion in an Italian population. Genet Mol Res 2015;14(4):13337-41.
- 16.Koylu MT, Kucukevcilioglu M, Erdurman FC, Durukan AH, Sobaci G, Torun D, et al. Association of retinal vein occlusion, homocysteine, and the thrombophilic mutations in a Turkish population: A case-control study. Ophthalmic Genet 2017;38(4):352-6.
- 17.Ghaznavi H, Soheili Z, Samiei S, Soltanpour MS. Plasma homocysteine levels, methylene tetrahydrofolate reductase A1298C gene polymorphism and risk of retinal vein thrombosis. Blood Coagul Fibrinolysis 2016;27(6):679-83.

- 18.Rehak M, Rehak J, Muller M, Faude S, Faude F, Siegemund A, 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(5):925-9.
- 19.Arsene S, Delahousse B, Regina S, Le Lez ML, Pisella PJ, Gruel Y, et al. Increased prevalence of factor V Leiden in patients with retinal vein occlusion and under 60 years of age. *Thromb Haemost* 2005;94(1):101-6.
- 20.Bucciarelli P, Passamonti SM, Giannelli F, Artoni A, Martinelli I. Thrombophilic and cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion. *Eur J Intern Med* 2017;44:44-8.
- 21.Janssen MC, den Heijer M, Cruysberg JR, Wollersheim H, Bredie SJ. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost* 2005;93(6):1021-6.
- 22.Napal JJ, Neila S, Perez-Montes R, Sierra I, Ruiz S, Hernandez JL. The role of coagulation disorders in patients with retinal vein occlusion. *Qjm* 2016;109(2):97-102.
- 23.Gohil R, Peck G, Sharma P. The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving approximately 120,000 cases and 180,000 controls. *Thromb Haemost* 2009;102(2):360-70.
- 24.Ay C, Bencur P, Vormittag R, Sailer T, Jungbauer C, Vukovich T, et al. The angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and serum levels of angiotensin-converting enzyme in venous thromboembolism. Data from a case control study. *Thromb Haemost* 2007;98(4):777-82.
- 25.Ponto KA, Elbaz H, Peto T, Laubert-Reh D, Binder H, Wild PS, et al. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion: the Gutenberg Health Study. *J Thromb Haemost* 2015;13(7):1254-63.
- 26.Stem MS, Talwar N, Comer GM, Stein JD. A longitudinal analysis of risk factors associated with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2013;120(2):362-70.
- 27.Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1996;114(10):1243-7.
- 28.Prisco D, Marcucci R, Bertini L, Gori AM. Cardiovascular and thrombophilic risk factors for central retinal vein occlusion. *Eur J Intern Med* 2002;13(3):163-9.
- 29.Santiago JG, Walia S, Sun JK, Cavallerano JD, Haddad ZA, Aiello LP, et al. Influence of diabetes and diabetes type on anatomic and visual outcomes following central rein vein occlusion. *Eye (Lond)* 2014;28(3):259-68.
- 30.Sperduto RD, Hiller R, Chew E, , Seigel D, Blair N, Burton TC, et al. Risk factors for hemiretinal vein occlusion: comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion: the eye disease case-control study. *Ophthalmology* 1998;105(5):765-71.
- 31.Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2008;126(4):513-8.
- 32.Benetos A, Waeber B, Izzo J, Mitchell G, Resnick L, Asmar R, et al. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *Am J Hypertens* 2002;15(12):1101-8.
- 33.Kuo JZ, Lai CC, Ong FS, Shih CP, Yeung L, Chen TL, et al. Central retinal vein occlusion in a young Chinese population: risk factors and associated morbidity and mortality. *Retina* 2010;30(3):479-84.
- 34.Sodi A, Giambene B, Marcucci R, Sofi F, Fedi S, Abbate R, et al. Atherosclerotic and thrombophilic risk factors in patients with ischemic central retinal vein occlusion. *Retina* 2011;31(4):724-9.
- 35.Williamson TH. Central retinal vein occlusion: what's the story? *Br J Ophthalmol* 1997;81(8):698-704.
- 36.Azar G, Voigt M, Al-Arabi Z, Lachkar Y. [Primary open-angle glaucoma (POAG), retinal vein occlusions (RVO) and central corneal thickness (CCT): what is the relationship?]. *J Fr Ophtalmol* 2013;36(5):449-54.
- 37.Barnett EM, Fantin A, Wilson BS, , Kass MA, Gordon MO. The incidence of retinal vein occlusion in the ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology* 2010;117(3):484-8.
- 38.Mohammadi M, Bazvand F, Makateb A, Eslami Y, Jabbarvand Behrooz M, Fakhraie G, et al. Comparison Of Anterior Segment Optical Coherence Tomography Parameters Between Central Retinal Vein Occlusion And Normal Eyes: Is Primary Angle Closure a Risk Factor for Central Retinal Vein Occlusion? *Retina* 2015;35(9):1795-9.
- 39.Karagiannis D, Kontadakis GA, Klados NE, Tsoumpris I, Kandarakis AS, Parikakis EA, et al. Central retinal vein occlusion and pseudoexfoliation syndrome. *Clin Interv Aging* 2015;10:879-83.
- 40.Kolar P. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: a meta-analysis of published clinical data. *J Ophthalmol* 2014;2014:724780.
- 41.Ariturk N, Oge Y, Erkan D, Sullu Y, Mohajery F. Relation between retinal vein occlusions and axial length. *Br J Ophthalmol* 1996;80(7):633-6.
- 42.Brown MM, Brown GC, Menduke H. Central retinal vein obstruction and axial length. *Ophthalmic Surg* 1990;21(9):623-4.



Doç. Dr. Fahrettin Akay

1976 yılında Burdur/Bucak'da doğdu. İlk ve orta öğretimini Antalya'da tamamladı. 1994 yılında Maltepe Askeri Lisesinden, 2000 yılında Gülhane Askeri Tıp Fakültesi'nden mezun olarak Tıp Doktoru oldu. 2001-2003 yılları arasında Şanlıurfa-Akçakale 20. Zırhlı Tugay Hudut Taburunda pratisyen hekim olarak kıta görevini yaptı. 2003-2006 yılları arasında GATF Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistanlık eğitimini tamamlayarak Göz Hastalıkları Uzmanı oldu. Uzman doktor olarak 2006-2016 yılları arasında Diyarbakır ve İzmir Askeri Hastanelerinde görev yaptı. 2018 yılında Doçent oldu. 2016 yılında Askeri Hastanelerin Sağlık Bakanlığına devriyle İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniğinde çalışmaktadır.