

Retina Ven Dal Tıkanıklığında Kalıtsal Trombofili Varlığının Neovaskülarizasyon Gelişimine Olan Etkisi

Emine DOĞAN*, Sultan KESKİN DEMİRCAN*, Güner ÜNEY**, Nurten ÜNLÜ**
Mehmet Akif ACAR**, Firdevs ÖRNEK**

ÖZET

Amaç: Retina ven dal tıkanıklığı (RVDT) olan olgularda kalıtsal trombofili varlığının neovaskülarizasyon gelişimine olan etkisinin incelenmesi.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2009-Aralık 2011 tarihleri arasında RVDT tanısı ile takip edilen 44 olgunun dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Olgularda Faktör V Leiden (FVL), Protrombin G20210A (PT G20210A), metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T mutasyon varlığı ve antitrombin III (AT III) düşüklüğü araştırıldı. Olgular trombofili varlığına göre gruplara ayrıldı. İris, iridokorneal açı, retina ve optik disk neovaskülarizasyonu gelişiminin saptanması için başlangıç ve takip muayenelerindeki gonyoskopi, biyomikroskopik ön segment ve dilate fundus muayenesi bulguları değerlendirildi. Neovaskülarizasyon gelişimi açısından gruplar arasındaki fark incelendi.

Bulgular: Gruplar yaş, cinsiyet, lateralite, eşlik eden sistemik risk faktörleri bakımından benzerdi ($p > 0,05$). Grup 1'de kalıtsal trombofili olan 24 olgu, Grup 2'de ise trombofilisi olmayan 20 olgu vardı. Grup 1'de 10 (%41,6) gözde, Grup 2'de 9 (%45) gözde neovaskülarizasyon gelişimi mevcuttu. İki grup arasında neovaskülarizasyon gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Mutasyonların etkisi ayrı ayrı değerlendirildiğinde neovaskülarizasyon gelişimi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı görüldü ($p > 0,05$).

Sonuç: Retina ven dal tıkanıklığı olan olgularda risk faktörü olarak kalıtsal trombofili varlığının iris, açı, retina ve optik disk neovaskülarizasyonu gelişimi yönünde anlamlı bir farka neden olmadığı saptandı.

Anahtar Kelimeler:

Retina ven dal tıkanıklığı,
Kalıtsal trombofili,
Neovaskülarizasyon

The Role of Hereditary Thrombophilia on Development of Neovascularization in Branch Retinal Vein Occlusion

SUMMARY

Aim: To identify the effect of hereditary thrombophilia on the development of neovascularization in branch retinal vein occlusion (BRVO).

Material and Method: The medical records of 44 patients followed-up for BRVO between January 2009 and December 2011 were evaluated retrospectively. The presence of factor V Leiden (FVL), prothrombin G20210A (PTG20210A), and methylene tetrahydrofolate reductase's (MTHFR) gene C667T mutations were tested and antithrombin III (AT III) deficit were tested. The patients were grouped according to the presence of thrombophilia. The gonioscopy, anterior segment and dilated fundus examination initially and at the follow-up period to detect the development of neovascularization at iris, iridocorneal angle, retina and optic disc was evaluated. The difference between groups of development of neovascularization was examined.

Results: The groups were similar regarding to the age, gender, laterality and other systemic risk factors ($p > 0.05$). Group 1 had hereditary thrombophilia ($n=24$), and Group 2 had no thrombophilia ($n=20$). Neovascularization developed in ten eyes (41.6%) in Group 1 and in nine (45%) eyes in Group 2. There was no statistically significant difference between groups according to development of neovascularization ($p > 0.05$). When the effect of the mutations over neovascularization is analyzed separately, no statistically significant difference was observed ($p > 0.05$).

Conclusions: Presence of thrombophilic risk factors in BRVO does not have a significant effect on neovascularization of iris, anterior chamber angle, retina and optic disc.

Key Words:

Retinal vein occlusion,
Hereditary thrombophilia,
Neovascularization

Giriş

Retina ven tıkanıklığı (RVT), diyabetik retinopatiden sonra retinanın en sık damarsal hastalığıdır ve önemli görme kaybına sebep olabilmektedir.¹ Sıklıkla ileri yaşlarda görülen hastalığın etyolojisinde pek çok lokal, sistemik ve hematolojik risk faktörlerinin rol oynadığı düşünülmektedir.²⁻⁵ Kalıtsal veya kazanılmış trombofilik risk faktörleri ile RVT ilişkisi incelendiğinde; trombofilik risk faktörlerinin mevcudiyeti ile retinada damarsal tıkalı hastalık gelişme riski arasındaki ilişki net olmamakla birlikte bu riskin arttırdığını bildiren yayınlar mevcuttur.⁶⁻⁸

Retina ven dal tıkanıklığında görme kaybına en sık neden olan komplikasyonlar maküla ödemi ve neovaskülarizasyona bağlı gelişen vitreus hemorajisidir.⁹ Retina ven dal tıkanıklığında neovaskülarizasyon gelişimi ile ilgili en önemli risk faktörü retina iskemisinin şiddetidir.¹⁰ Bazı olgularda hiperkoagülabiteye neden olan hastalıklar da patofizyolojiye katkı sağlayabilir. Trombozis ve fibrinolizis arasındaki dengenin trombozis yönüne kaydığı kalıtsal trombofili durumlarında tıkanan venin rekanalizasyonu etkilenip daha fazla ve uzun süreli iske mi meydana gelebilir. Bu durum, neovaskülarizasyon gelişim riskini arttırabilir.¹¹ Çalışmamızda RVDVT olan olgularda kalıtsal trombofili varlığının neovaskülarizasyon gelişimine olan etkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimiz retina bölümünde Ocak 2009 ve Aralık 2011 tarihleri arasında RVDVT nedeni ile takip edilen 44 olgu çalışma kapsamına alındı. Çalışmada Helsinki bildirisine sadık kalındı, hastalara tedavi öncesi onam formu imzalatıldı. Çalışma için hastanemiz Eğitim Planlama ve Kordinasyon Kurulu (EPKK) onayı alındı. Üveit veya vaskülit öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Olgular kalıtsal trombofili mevcudiyetine göre 2 gruba ayrıldı. FVL, PTG20210A, MTHFR C677T genlerinde homozigot veya heterozigot mutasyon saptananlar ve AT III seviyesinde düşüklük tespit edilenler Grup 1, kalıtsal trombofili mevcut olmayanlar ise Grup 2 olarak sınıflandırıldı.

Çalışma kapsamında incelenen değişkenler yaş, cinsiyet, lateralite, eşlik eden risk faktörleri ve neovaskülarizasyon gelişimi idi.

Hastalar RVDVT'ye yol açabilecek sistemik ve oküler hastalıklar yönünden incelendi. Bu amaçla hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), primer açık açılı glokom veya oküler hipertansiyon olup olmadığı, sigara veya koagülasyonu arttırabilecek ilaç kullanımı açısından sorgulandı ve 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 (≥ 126 mg/dl) DM olarak kabul edildi.

Olguların antekübital venlerinden alınan venöz kan örneklerinden AKŞ, AT III ve trombofili gen mutasyonu analizi yapıldı.

Trombofilik gen mutasyonunu araştırmak amacıyla DNA izolasyonu için EDTA'lı tüplere alınan periferik kan örneklerinden ticari kit kullanılarak genomik DNA izole edildi. FVL, PTG20210A, MTHFR C677T için daha önceden belirlenmiş özgün primerler kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile mutasyon varlığı araştırıldı.

Olguların başlangıç ve takip muayenelerinde iris, aç, retina ve optik diskte neovaskülarizasyon gelişimini tespit etmek amacıyla ön segment biyomikroskopisi, gonyo lens ile aç muayenesi, 90 dioptrilik asferik lens ve Goldmann üç aynalı lens ile fundus muayenesi yapıldı.

Klinik takiplerinde görme keskinliğinde artış olmayan ve intraretinal hemorajileri rezorbe olan olgulara üç ay sonra Fundus Floresein Anjiogram (FFA) (Carl Zeiss Meditec Inc. Dublin CA, USA) yapıldı. Fundus muayenesinde veya FFA'da neovaskülarizasyon tespit edilen olgulara tıkanmanın bulunduğu kadrana argon yeşili laser ile 200 mikron çapında 0,2 sn, 200-500 Mw enerjili sektöryel fotokoagülasyon yapıldı.

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 independent T testi ve kategorik değişkenler arasındaki fark Pearson Ki Kare testi kullanılarak yapıldı. Mutasyonların neovaskülarizasyon üzerine ayrı ayrı etkisi lineer regresyon analizi ile değerlendirildi. Analizlerde p değeri 0,05'ten küçük olduğunda farklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 44 hastanın 13'ü erkek (%29,5), 31'i kadın (%70,5) idi. Grup 1'e FVL, PTG20210A, MTHFR C677T genlerinde homozigot ve / veya heterozigot mutasyon varlığı olan, antitrombin III düzeyinde düşüklük tespit edilen 24 olgu (%54,5); Grup 2'ye araştırılan genlerde mutasyon tespit edilmeyen ve antit-

rombin III düzeyi normal sınırlarda olan 20 olgu (%45,4) dahil edildi. Yaş ortalaması Grup 1’de 56,9±12,2 (17-73) yaş, Grup 2’de ise 59±8,3 (45-75) yaş idi. Gruplar arasında cinsiyet, lateralite ($p>0,05$, Pearson Ki Kare testi), yaş ortalamaları, takip süreleri ($p>0,05$, independent T test) bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Gruplar eşlik eden risk faktörleri (HT, DM, glokom, sigara kullanımı) varlığı açısından karşılaştırıldığında benzerdi ($p>0,05$, Pearson Ki Kare testi). Eşlik eden risk faktörlerinden en sık görüleni her iki grupta da HT idi (Tablo 1).

Grup 1’de yer alan olgularda mutasyon dağılımı sıklık sırasına göre incelendiğinde; 14 olguda (%58,3) MTHFR C677T heterozigot mutasyonu, 3 olguda (%12,5) kombine MTHFR C677T ve FVL heterozigot mutasyonu, 2 olguda (%8,3) MTHFR C667T homozigot mutasyonu, 2 olguda (%8,3) FVL heterozigot mutasyonu, 1 olguda (% 4,1) PTG20210A heterozigot mutasyonu, 1 olguda (%4,1) kombine MTHFR C677T ve PTG20210A heterozigot mutasyonu, 1 olguda (%4,1) AT III düzeyinde düşüklük mevcuttu (Tablo 2).

Grup 1’de olguların 10’unda (%41,6), Grup 2’de 9’un-

da (%45) neovaskülarizasyon gelişimi mevcuttu. İki grup arasında başlangıç ve takip muayenelerinde neovaskülarizasyon gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,824$, Pearson Ki-Kare testi). Mutasyonların etkisi ayrı ayrı değerlendirildiğinde neovaskülarizasyon gelişimi üzerine anlamlı bir farkın olmadığı görüldü ($p>0,05$). Neovaskülarizasyon gelişim zamanı Grup 1’de ortalama 29,1±44,8 hafta, Grup 2’de 30±78,9 hafta idi. İki grup neovaskülarizasyon gelişim zamanı açısından benzerdi ($p>0,05$, Independent T test). Neovaskülarizasyon gelişen olguların 15’inde retina, 4’ünde optik diskte neovaskülarizasyon gelişimi mevcuttu. Olgularda açıda ve iriste neovaskülarizasyon gelişimi saptanmadı.

Muayenede veya FFA’da retina veya optik disk neovaskülarizasyonu tespit edilen 18 olguya tıkanmanın bulunduğu kadrana argon yeşili lazer ile 200 mikron çapında 0,2 sn, 200-500 Mw enerjili sektöryel fotokoagülasyon yapıldı. Fotokoagülasyona tedavisine rağmen vitreus hemorajisi gelişen 2 olguda ve direkt vitreus hemorajisi nedeniyle 1 olgu toplam 3 olguda vitreoretinal cerrahi uygulandı.

Tablo 1: Grupların yaş, cinsiyet, lokal ve sistemik risk faktörleri yönünden dağılımı

	Grup 1	Grup 2	p
Yaş [(yıl) ortalama±SD]	56,9±12,2 (17-73)	59±8,3 (45-75)	0,532 ^a
Takip süresi [(ay) ortalama±SD]	25,5±19 (5-72)	37,8±41,2 (4-96)	0,211 ^a
Lateralite (Sağ) [n (%)]	13 (54,1)	11 (55)	0,956 ^b
Cinsiyet (erkek) [n (%)]	7 (29,2)	6 (30)	0,952 ^b
Cinsiyet (kadın) [n (%)]	17 (70,8)	14 (70)	
HT [n (%)]	19 (79,1)	15 (75)	0,637 ^b
DM [n (%)]	4 (16,6)	5 (25)	0,495 ^b
Glokom [n (%)]	2 (8,3)	2 (10)	0,848 ^b
Sigara içme[n (%)]	Hiç	14 (58,3)	0,122 ^b
	Geçmişte / [(yıl) ortalama]	6 (25)/11,6	
	Aktif kullanım / [(yıl) ortalama]	4 (16,6)/32,5	
		16 (80)	
		4 (20)/13,7	
		-	

n: Hasta Sayısı, a: Independent T testi, b: Pearson Ki kare Testi

Tablo 2: Grup 1’de saptanan mutasyonların dağılımı

	Homozigot		Heterozigot	
	n	%	n	%
FVL a [n(%)]	-		2	8,3
PTG20210A b [n(%)]	-		1	4,1
MTHFR C667T c [n(%)]	2	8,3	14	58,3
PTG20210A+ MTHFR C667T [n(%)]	-		1	4,1
FVL+ MTHFR C667T [n(%)]	-		3	12,5
AT III d eksikliği [n(%)]	1		4,1	

n: Hasta Sayısı, a: Faktör V Leiden, b: Protrombin G20210A, c: Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz C677T, d: Antitrombin III

Tartışma

Retinal ven tıkanıklıkları retinanın en sık görülen primer vasküler hastalığı olup tüm retina vasküler hastalıkları içinde de diyabetik retinopatiden sonra ikinci en sık görülen patolojiyi oluşturmaktadır. Sıklıkla orta ve ileri yaş grubunda görülen RVDt'nin etyopatogenezi multifaktoriyeldir.² Hipertansiyon, DM, kardiyovasküler hastalık hikayesi gibi sistemik risk faktörleri olguların çoğunda etyolojiden sorumludur.³⁻⁵ Özellikle tekrarlayan veya genç yetişkinlerde görülen damarsal tıkanıklıkların etyolojisinde kalıtsal veya akkiz trombofilinin göz ardı edilmemesi gerekmektedir.⁷ Trombofilik risk faktörleri arasında protein C, protein S ve antitrombin III gibi antikoagülanların seviyesinin azalması; Faktor V, protrombin, fibrinojen gibi prokoagülan komponentlerin seviyesinin artması ve hiperhomosisteinemi bulunmaktadır.^{12,13}

Retina ven dal tıkanıklığının kesin patofizyolojisi bilinmemektedir. En sık kabul edilen teori arteriyovenöz çaprazlaşma bölgesinde ortak adventisya kılıfını paylaşan aterosklerotik arterin vene bası yaparak, kan akımında türbülans ve endotel hasarına yol açtığı şeklindedir.¹⁴ Zamanla hasarın ilerlemesiyle endotel fonksiyonları kaybolmakta ve kapiller yatağın trombüsü engellenememektedir. Sonuçta zamanla tıkanan kapiller yatak artış göstererek iske mi oluşmaktadır.¹⁵ Bazı olgularda enflamatuvar hastalıklar ve hiperkoagülabiteye neden olan hastalıklar da bu patofizyolojiye katkı sağlamaktadır. Tıkanan venin bir süre sonra kısmi olarak rekanalizasyonu ve yan (kollateral) venöz kanalların oluşması ile akım tekrar başlamaktadır ve klinik tabloda kısmen de olsa düzelme meydana gelmektedir.¹⁶

Retina ven dal tıkanıklığı olan olguların yaklaşık %25-40'ında retina ve optik disk neovaskülarizasyonu oluşur. Retina neovaskülarizasyonu daha çok ilk 6-12 ay içinde gelişir ancak bu süre 3 yıla kadar uzayabilir.^{17,18} Retina ven dal tıkanıklığında neovaskülarizasyon gelişimi ile ilgili yapılan çalışmaların sonucu değerlendirildiğinde üç temel risk faktörünün olduğu ortaya çıkmaktadır. Bunlar retina iskemisinin şiddeti, tıkanmadan sonra geçen süre ve reti-

nopatinin yayıldığı alanın genişliğidir.^{9,10,19} Beş disk çapından büyük alanda oluşan yaygın retina iskemisi varlığında %40 oranında retina ve optik diskte neovaskülarizasyon gelişir. Neovaskülarizasyon gelişimi ile yaş, HT, DM veya glokom varlığının risk faktörü olabileceğini söyleyen çalışmalar var olmasına rağmen aksi yönde de çalışmalar mevcuttur.^{10,19,20}

Koagülasyon/antikoagülasyon arasındaki dengenin koagülasyon lehine bozulduğu kalıtsal trombofilinin tıkanan venin rekanalizasyonunu etkileyip daha fazla ve uzun süreli iske miye neden olacağı ve neovaskülarizasyon gelişimini arttırabileceği ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur.^{11,21,22} Hvarfner ve ark. 166 RVT olgusundan FVL mutasyonuna sahip 20 olgunun 11'inde (%55) 1 yıllık süreçte daha fazla neovasküler komplikasyon geliştiğini bildirmişlerdir.¹¹ Bizim çalışmamızda ise iris, retina, optik disk neovaskülarizasyonunun kalıtsal trombofilik risk faktörü olan olguların 10'unda (%41,6), olmayanların 9'unda (%45) geliştiği görülmüştür. İki grup arasında neovasküler komplikasyon görülme sıklığı açısından anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır (p=0,824 Ki Kare Testi.). Hvarfner ve ark.'nın çalışmasında resirkülasyon sürecine etki edebilecek olan HT, DM, glokom, sigara kullanımı gibi ek risk faktörlerinin varlığı incelenmemiştir. Çalışmamızda ise eşlik eden ek risk faktörlerinin varlığı açısından her iki grubun benzer özelliklere sahip (p> 0,05 Ki Kare Testi) olması nedeniyle trombofilik risk faktörlerinin neovaskülarizasyon gelişimi ile ilişkisi daha sağlıklı biçimde incelenmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda RVDt'da trombofilik mutasyonların mevcudiyeti ile neovaskülarizasyon gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Fakat RVDt'da neovaskülarizasyona bağlı gelişen vitreus hemorajisi ve buna ikincil komplikasyonlar önemli görme kaybına neden olabileceğinden; kalıtsal trombofilinin neovaskülarizasyon gelişimi üzerindeki etkisini incelemek amacıyla diğer risk faktörlerine sahip olmayan, sadece kalıtsal trombofili içeren olguların değerlendirildiği çok merkezli randomize çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Prisco D, Marcucci R. Retinal vein thrombosis: risk factors, pathogenesis and therapeutic approach. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32:308-11.
2. Karia N. Retinal vein occlusion: pathophysiology and treatment options. *Clin Ophthalmol* 2010 Jul 30;4: 809-16.
3. Özyol E, Atmaca L. Retina Ven Tıkanıklığı. *T Klin J Ophthalmol* 2007;16:56-66
4. Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol* 2008;126:692-9
5. Uludoğan G, Güvenir M, Şen HB ve ark. Retina ven dal tıkanıklıklarında risk faktörleri. *Ret-Vit* 1995;3:78-80
6. Albisinni R, Coppola A, Loffredo M et al. Retinal vein occlusion and inherited conditions predisposing to thrombophilia. *Thromb Haemost* 1998;80:702-3.
7. Rehak M, Krcova V, Slavik L et al. The role of thrombophilia

- in patients with retinal vein occlusion and no systemic risk factors. Can J Ophthalmol 2010;45:171-5.
8. Peris Martínez C, Aviñó Martínez J, Díaz-Llopis M et al. Branch retinal vein occlusion associated with the 20210 G-to-A prothrombin variant. Eur J Ophthalmol 2000;10:177-9.
9. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. Arch Ophthalmol 1986;104:34-41
10. Hayreh SS, Rojas P, Podhajsky P et al. Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion-III. Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion. Ophthalmology 1983;90:488-506.
11. 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.
12. 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.
13. Turello M, Pasca S, Daminato R et al. Retinal vein occlusion: evaluation of "classic" and "emerging" risk factors and treatment. J Thromb Thrombolysis 2010;29:459-64.
14. Weinberg D, Dodwell DG, Fern SA. Anatomy of arteriovenous crossings in branch retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 1990;109:298-302.
15. Margolis R, Singh RP, Kaiser PK. Branch retinal vein occlusion: clinical findings, natural history, and management. Compr Ophthalmol Update. 2006;7:265-76. Review. Erratum in: Compr Ophthalmol Update 2007;8:50.
16. Genevois O, Paques M, Simonutti M et al. Microvascular remodeling after occlusion-recanalization of a branch retinal vein in rats. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;45:594-600.
17. McIntosh RL, Mohamed Q, Saw SM. Interventions for branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. Ophthalmology 2007;114:835-54.
18. The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. Am J Ophthalmol 1984;98:271-82
19. Akkaya Z, Ünlü N, Demir N, Acar MA, Duman S. Retina ven dal tıkanıklığında arka vitreus dekolmanının maküla ödeminin kronikleşmesi ve neovaskülarizasyon gelişimine olan etkisi. Ret-Vit 2007;15:41-5
20. Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. Prog Retin Eye Res 2005;24: 493-519.
21. Spiezia L, Tormene D, Pesavento R, Salmaso L, Simioni P, Prandoni P. Thrombophilia as a predictor of persistent residual vein thrombosis. Haematologica 2008;93:479-80.
22. Simioni P, Prandoni P, Lensing AW et al. Risk for subsequent venous thromboembolic complications in carriers of the prothrombin or the factor V gene mutation with a first episode of deep-vein thrombosis. Blood 2000;15:96:3329-33.

Kimlik

Geliş Tarihi: 06.02.2013

Kabul Tarihi: 29.04.2013

* Viranşehir Devlet Hastanesi, Şanlıurfa

* Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara

Yazışma Adresi: Emine Doğan, Viranşehir Devlet Hastanesi, Şanlıurfa

e- posta: dremined@yahoo.com