

Poruchy hemokoagulační kaskády u retinálních venózních okluzí

Řehák M.^{1,2}, Krčová V.³, Fric E.¹, Slavík L.³, Bábková B.¹, Prachařová Z.¹, Langová K.⁴, Řehák J.¹

¹Oční klinika FN a UP, Olomouc, přednosta doc. MUDr. J. Řehák, CSc.

²Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Leipzig, přednosta prof. Dr. med. P.Wiedemann

³Hemato-onkologická klinika FN a UP, Olomouc, přednosta prof. MUDr. K. Indrák, DrSc.

⁴Ústav lékařské biofyziky UP, Olomouc, přednosta prof. Ing. J. Hálek, CSc.

SOUHRN

Okluze sítnicových vén (kmenové a větrové) představují multifaktoriálně podmíněné onemocnění postihující převážně starší pacienty, u kterých představují změny sítnicových cév podmíněné hypertenzí a aterosklerózou jedny z nejdůležitějších patofyziologických faktorů pro rozvoj tohoto onemocnění. V posledních letech se intenzivní vědecké bádání zaměřilo na objasnění role poruch koagulační kaskády. Zejména u mladších pacientů patří mezi nejčastěji zmiňované defekty koagulační kaskády stav označovaný jako APC-rezistence. Až 95 % všech pacientů s APC-rezistencí je nositelem takzvané Leidenské mutace.

Cílem naší studie bylo zjistit prevalenci APC-rezistence u 92 pacientů s angiograficky potvrzenou kmenovou nebo větrovou okluzí sítnicové žíly ošetřených na Oční klinice FN Olomouc v letech 1999 až 2005. Kontrolní soubor představoval 40 pacientů, u kterých bylo vyloučeno jakékoliv oční vaskulární onemocnění.

Prevalence APC-rezistence byla u pacientů s okluzí sítnicové vény 10,9 % a v kontrolním souboru pacientů 5 %. Ve skupině pacientů do 55 let činila prevalence APC-rezistence 14,3 %, u pacientů starších 55 let 5,6 %. Vzhledem k relativně malému souboru pacientů nedosáhl zjištěný rozdíl hladinu statistické signifikace.

Výsledky naší studie potvrdily závěry doposud publikovaných prací, že prevalence APC-rezistence není u pacientů s okluzí sítnicové vény ve srovnání s prevalencí v kontrolní populaci signifikantně vyšší.

Klíčová slova: retinální venózní okluze, trombofilie, APC-rezistence, Leidenská mutace

SUMMARY

Disturbances of the Plasma Coagulation Defects in Retinal Venous Occlusions

Occlusions of retinal veins (central and branch) represent multifactorially-conditioned disease involving presumably older patients, in whom the changes of retinal vessels caused by hypertension and atherosclerosis present the most important pathophysiological factors for development of this disease. In last years, the intensive scientific research is focused to the explanation of the role of the defects of the coagulations cascade. Especially in younger patients, the most often mentioned defect of the coagulations cascade is called as APC-resistance. Up to 95 % of all patients with APC-resistance are carriers of so called Leiden mutation.

The aim of our study was to establish the prevalence of the ACP-resistance in 92 patients with central or branch occlusion of the retinal vein verified by means of angiography treated at the Department of Ophthalmology, Faculty Hospital, Olomouc, Czech Republic, EU, during the period 1999–2005. The control group consisted of 40 patients without any vascular, eye-related disease.

In the group of patients with occlusion of the retinal vein, the prevalence of the APC-resistance was 10.9 % and in the control group 5 %. In the group of patients 55 years old and younger the prevalence of the ACP-resistance was 14.3 %, in patients older than 55 years it was 5.6 %. According to the relatively small groups of patients, the established difference did not reach the level of statistical evidence. Results of our study confirmed the conclusions of previously published papers that the prevalence of the APC-resistance is not significantly higher in patients with retinal vein occlusion according to the prevalence in controls.

Key words: retinal venous occlusion, trombophilia, ACP-resistance, Leiden-mutation

Čes. a slov. Oftal., 64, 2008, No. 3, p. 108–111

ÚVOD

Okluze sítnicové vény (RVO – z anglického retina vein occlusion) je po diabetické retinopatii druhým nejčastějším vaskulárním onemocněním sítnice a má často za následek těžké ireparabilní změny v sítnici spojené s trvalým poklesem zrakové ostrosti. Charakteristicky bývají postiženi pacienti nad 60 let. Jenom 10–15 % pacientů je mladších 50 let [29]. V etiopatogenezi tohoto onemocnění se předpokládá nejdůležitější vliv aterosklerotických cévních změn na podkladě hypertenze, di-

abetu a hypercholesterolemie [10, 15]. Byl prokázán kauzální vztah mezi hyperhomocysteinémií a RVO [6, 17, 25, 26]. Nadále zůstává diskutována role vrozených nebo získaných poruch koagulační kaskády.

Právě poruchy koagulační rovnováhy a jejich vztah k retinálním cévním okluzím jsou v posledních letech předmětem intenzivního vědeckého bádání [1, 12]. Je nutno ale hned upozornit na fakt, že hodně publikovaných prací přináší protichůdné a mnohdy navzájem si odporující závěry. To potvrzuje nejen složitost a propojenost vzájemných vztahů jednotlivých koagulačních faktorů, ale i to, že se u venózních okluzí jedná o multifaktoriální onemocnění, k jehož vzniku dochází až při

vzájemné souhře jednotlivých činitelů. Pro správnou interpretaci výsledků je důležitá i metodika, jakou jsou konkrétní koagulační faktory stanovovány a výběr kontrolního souboru, s kterým jsou zjištěné výsledky srovnávány [24].

APC-REZISTENCE

U pacientů se žilní trombózou je jednou z nejvíce diskutovaných koagulačních poruch takzvaná „APC-rezistence“. Tento pojem označuje obecně poruchu v komplexu aktivovaného proteinu C, který proteolyticky štěpí aktivovaný faktor V (pět) a VIII (osm). Faktor V a VIII jsou součástí řetězce koagulační kaskády, která ve svém závěru vede k tvorbě trombinu a následně přeměně fibrinogenu na fibrin. Komplex proteinu C působí v této kaskádě jako mocný inhibitor trombogenních procesů. V průběhu procesu krevní koagulace je část vzniklého trombinu vázaná pomocí trombomodulinu na cévní stěnu. Takto vzniklý komplex aktivuje protein C, který má charakter proteinázy a ve své aktivované formě štěpí aktivovaný faktor V a VIII. Tím je v rámci koagulační kaskády udržována vnitřní rovnováha pro- a antikoagulačních pochodů. Aktivitu aktivovaného proteinu C (APC) zvyšuje jeho kofaktor protein S a přítomnost negativně nabitých fosfolipidů. Kromě relativně vzácného nedostatku proteinu C nebo S může být APC-rezistence způsobená i sníženou citlivostí faktoru V a VIII na aktivovaný protein C.

Existuje několik genetických mutací v různých genech, které se ve výsledku projeví jako APC-rezistence. Nejčastější je mutace v genu pro faktor V, známá také jako Leidenská mutace, kterou nacházíme u 95–97 % všech pacientů s prokázanou APC-rezistencí [4]. Bodová mutace, při které dochází k záměně adeninu za guanin, způsobí v proteinu faktoru V změnu aminokyseliny arginin za glutamin na pozici 506. To zneemožní komplexu APC v této lokalizaci štěpení, a tím deaktivaci faktoru V, což ve svém důsledku vede ke zvýšené protrombogenní aktivitě koagulačního systému. U geneticky podmíněné Leidenské mutaci mluvíme o vrozené APC-rezistenci, všechny další stavy, u kterých chybí genetický podklad, označujeme jako získaná APC-rezistence. Mohou k ní vést například těhotenství, užívání hormonální antikoncepce, pozitivita antifosfolipidových protilátek, deficit proteinu S, zvýšená hladina fibrinogenu nebo faktoru VIII, který jako protein akutní fáze vzrůstá v akutním stadiu celé řady onemocnění [16].

Vztah APC-rezistence k hluboké žilní trombóze je nesporný, její role v etiologii okluze centrální sítnicové vény není doposud přesně objasněna. V poslední době několik studií opakovaně potvrdilo, že souvislost RVO s touto koagulační poruchou je jen okrajová a že APC-rezistence rozhodně nepatří mezi hlavní hematologické rizikové faktory vzniku okluze sítnicové žíly [2, 5, 7, 9, 13, 22, 31]. Podle některých autorů tedy není nutné u pacientů s kmenovou okluzí APC-rezistencí rutinně zjišťovat [11].

Poruchy hemokoagulační kaskády se mohou podílet na vzniku okluzí sítnicových vén u mladších pacientů [3, 19, 20, 21]. Ale ani v této skupině pacientů nejsou doposud publikované výsledky naprosto jednoznačné a existují i práce, které tuto hypotézu popírají [13, 23]. Cílem naší studie bylo vyšetřit prevalenci APC-rezistence u pacientů s okluzí sítnicové vény s ohledem na věkovou hranici 55 let.

SOUBOR A METODIKA

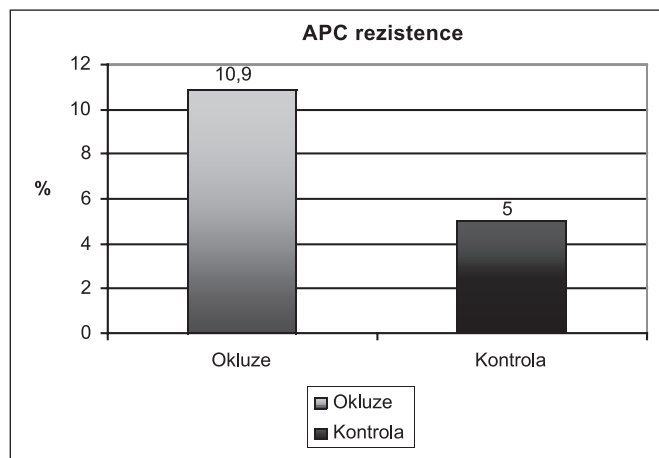
V rámci prezentované studie bylo vyšetřeno celkem 132 osob, z toho 92 pacientů s venózní retinální okluzí. Z 92 pa-

cientů s okluzí bylo 43 mužů (46,7 %) a 49 žen (53,3 %), medián věku pacientů činil 67 let (rozpětí 19–88 let). Okluze centrální sítnicové vény byla diagnostikována u 63 (68,5 %) pacientů, větвовá okluze u 29 (31,5 %) pacientů. V souboru pacientů s retinální okluzí bylo 56 pacientů mladších 55 let (medián věku 49,0 let) a 36 starších 55 let (medián 73,5 let). Kontrolní soubor představovalo 40 osob, z toho 19 mužů (47,5 %) a 21 žen (52,5 %), u kterých bylo vyloučeno retinální cévní onemocnění. Střední věk v kontrolní skupině byl 61,5 let (rozpětí 21–89 let). Složení kontrolního souboru podle věku a pohlaví osob odpovídalo věkové struktuře vyšetřovaných pacientů.

U všech osob zahrnutých do studie bylo provedeno podrobné oční vyšetření předního i zadního segmentu v artifiční mydriáze, u pacientů s venózní okluzí byla následně doplněna fluorescenční angiografie k potvrzení diagnózy.

Z laboratorních vyšetření byl vyšetřen krevní obraz, sedimentace erytrocytů, biochemický rozbor plazmy a vyšetření hemokoagulační kaskády zahrnující stanovení aktivovaného tromboplastinového času (aPTT), Quickova času a INR (international normalised ratio), hladiny fibrinogenu, faktoru VIII, proteinu S a C, antitrombinu III a APC rezistence jakožto i genetické vyšetření na přítomnost Leidenské mutace.

Vlastní stanovení APC rezistence bylo provedeno po zředění vzorku v poměru 1 : 4 s diluční plazmou, v první fázi aktivací s aktivátorem faktoru V z hadího jedu (*Daboia russelli*). Koagulační reakce byla poté iniciována přidávkem faktor V dependentního aktivátoru z hadího jedu *Notechis scutatus* scutatus za absence kalciových iontů. Koagulační časy obou měření byly vyhodnocovány jako jejich poměr. Za APC rezistenci byly považovány hodnoty pod 1,95.

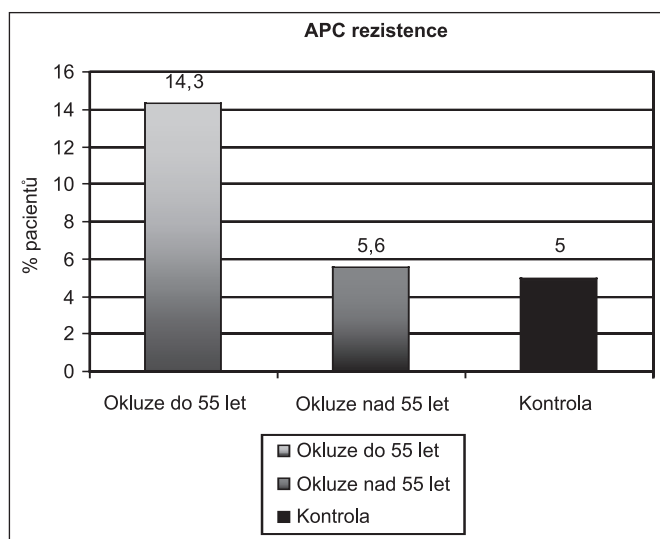


Graf. 1. Prevalence APC rezistence u pacientů s okluzí retinální vény a v kontrolním souboru

Ke statistickému zpracování jsme použili Chí kvadrát test s Yatesovou korekcí pro malé soubory. Za statisticky signifikantní bylo považováno $p < 0,05$.

VÝSLEDKY

Prevalenci APC-rezistence u pacientů s okluzí sítnicové vény a v kontrolní skupině zobrazuje graf 1. Ve skupině všech pacientů s venózní okluzí činila prevalence APC-rezistence 10,9 %, v kontrolní skupině 5 %. Graf 2 znázorňuje prevalenci sledované koagulační poruchy po rozdělení skupiny pacientů podle věkové hranice 55 let v době vzniku onemocnění. Ve



Graf 2. Prevalence APC rezistence v jednotlivých skupinách pacientů podle věku

skupině pacientů do 55 let věku byla zjištěna prevalence 14,3 %, naproti tomu u pacientů starších 55 let 5,6 %. I přes zdánlivě výrazný rozdíl ve zjištěné prevalenci mezi skupinami pacientů a kontrolním souborem není tento rozdíl statisticky signifikantní.

DISKUSE

Kauzální souvislost mezi poruchami koagulační kaskády a okluzí sítnicových žil je diskutována již několik desetiletí. U nás k tomuto tématu naposled publikovali Kováčová et al. [18]. Mezi nejčastěji zmiňované poruchy patří deficit proteinu C a S, deficit antitrombinu III, hyperprotrombinémie a nejvíce pozornosti bylo věnováno APC-rezistenci a roli Leidenské mutace [16]. Leidenskou mutaci popsali jako první v roce 1993 Dählbäck et al. u pacientů s hlubokou žilní trombózou [8]. Leidenskou mutaci prokazujeme genetickým vyšetřením pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) u 95 % pacientů s APC-rezistencí [4]. Z pohledu laboratorní diagnostiky je nesmírně důležitá metodika, kterou je APC-rezistence stanovována. Trossaert et al. [30] popsal v roce 1996 metodiku stanovení APC-rezistence metodou s deplecí faktoru V. Svensson et al. [27] prokázali, že u 97 % pacientů vyšetřených touto metodou se výsledky shodují se závěry genetického vyšetření Leidenské mutace. Proto lze výsledky studií, ve kterých byla Leidenská mutace vyšetřena pomocí stanovení APC-rezistence s deplecí faktoru V srovnávat s výsledky studií používajících přímo metody PCR. U pacientů s hlubokou žilní trombózou je homozygotní forma Leidenské mutace nesporným rizikovým faktorem, zvyšujícím riziko hluboké žilní trombózy až dvacetinásobně [8]. Její role v etiologii retinálních venózních okluzí je dodnes předmětem odborné diskuse. Řada studií prokázala kauzální souvislost mezi APC-rezistencí (a i Leidenskou mutací) a retinálními venózními okluzemi [3, 14, 19, 21, 24, 28]. Proti nim stojí ale několik studií, které tuto souvislost vyvracejí, nebo zpochybňují [2, 5, 7, 9, 13, 31]. V posledních letech se objevují názory, že koagulační poruchy hrají roli v etiologii retinálních venózních okluzí pouze u mladších pacientů [3, 19, 20]. Přesná věková hranice není určena, pohybuje se mezi 45 až 55 lety. Tato hypotéza vychází z poznatků, že hlavním rizikovým faktorem pro vznik retinální venózní okluze jsou atero-

sklerotické změny cév. Rizikové faktory, které potencují progresi aterosklerózy, jsou kouření, hypertenze, hyperlipidémie a diabetes [29]. Zdá se být logické, že u mladších pacientů, u kterých nejsou cévní změny ještě natolik výrazné, hrají poruchy hemokoagulace mnohem důležitější roli než u starších pacientů. V naší studii jsme proto vyšetřili prevalenci APC-rezistence u pacientů s přihlédnutím na věkovou hranici 55 let. Celkem byla APC-rezistence zjištěna u 10,9 % ze všech vyšetřených pacientů s retinální venózní okluzí, přičemž v kontrolním souboru to bylo pouze u 5 % osob. Po přihlédnutí na uvedenou věkovou hranici 55 let byla u pacientů mladších 55 let prevalence APC-rezistence 14,3 % a u pacientů starších 55 let 5,6 %. U starších pacientů je prevalence APC-rezistence takřka identická s četností této poruchy v kontrolním souboru. Z uvedených výsledků je vidět výrazný rozdíl v prevalenci této koagulační poruchy mezi pacienty v uvedených věkových skupinách. Při statistickém zpracování však nebyl uvedený rozdíl statisticky signifikantní. To je způsobeno nízkou četností APC rezistence v populaci a malým souborem vyšetřených pacientů. Pro průkaz statistické signifikace je tedy zapotřebí několikanásobně větší soubor pacientů. To je ale v praktických podmínkách nesmírně obtížné. Doposud největší publikovaný soubor obsahoval 294 pacientů [31], přičemž ani tento soubor není z pohledu statistického zpracování dostatečně veliký. Při prevalenci Leidenské mutace u kavkazské rasy, která činí 5–8 %, je pro statistický průkaz její vyšší četnosti u pacientů s retinální venózní okluzí zapotřebí soubor nejméně 1500 pacientů (nepublikováno, osobní sdělení, Hasenclever 2007). Malé studijní skupiny vyšetřovaných pacientů jsou i příčinou protichůdných výsledků publikovaných studií. Za těchto podmínek hraje pro průkaz statistické signifikace velkou roli míra náhody, s jakou se v souboru pacientů nebo kontrol sejdou osoby s relativně vzácnou hematologickou poruchou.

Druhou možností, jak dosáhnout potřebného počtu pacientů, je provedení metaanalýzy již publikovaných studií. Jansen et al. [17] prokázali tímto zpracováním, že Leidenská mutace je rizikovým faktorem pro retinální venózní okluze, i když je její role jen velmi mírná (odds ratio 1,6). Počet pacientů zahrnutých v jejich studii však nedosahoval potřebné hranice 1500 osob. V budoucnu bude potřebné provést další studie nebo rozsáhlejší metaanalýzy k jednoznačnému objasnění role Leidenské mutace u pacientů s retinální venózní okluzí.

ZÁVĚR

Výsledky provedené studie ukázaly vyšší prevalenci rezistence k aktivovanému proteinu C u pacientů s retinální venózní okluzí mladších 50 let ve srovnání s kontrolním souborem. Avšak zjištěný rozdíl nebyl statisticky signifikantní, což je podmíněno malým počtem vyšetřených pacientů. Pro jednoznačné objasnění role APC-rezistence a Leidenské mutace v etiologii retinálních cévních okluzí je zapotřebí provést další studie zahrnující mnohonásobně větší počet pacientů. Toho je možné dosáhnout pouze v rámci multicentrické studie nebo pomocí podrobné metaanalýzy doposud publikovaných studií.

LITERATURA

1. **Albisinni, R.:** Retinal vein occlusion and inherited conditions predisposing to thrombophilia. *Thromb. Haemost.*, 80, 1998: 702-703.
2. **Aras, S. Yilmaz, G., Alpas, I. Et al.:** Retinal vein occlusion and factor V Leiden and prothrombin 20210 G:A mutations. *Eur. J. Ophthalmol.*, 11, 2001: 351-355.

3. **Arsene, S., Delahousse, B., Regina, S. et al.:** Increased prevalence of factor V Leiden in patients with retinal vein occlusion and under 60 years of age. *Thromb. Haemost.*, 94, 2005: 101-106.
4. **Bertina, R.M., Koeleman, B.P.C., Koster, T. et al.:** Mutation in blood coagulations factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*, 369, 1994: 64-67.
5. **Bombeli, T., Basic, A., Fehr, J.:** Prevalence of hereditary thrombophilia in patients with thrombosis in different venous systems. *Am. J. Hematol.*, 70, 2002: 126-132.
6. **Cahill, M.T., Stinnett, S.S., 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.*, 136, 2003: 1136-1150.
7. **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.*, 154, 2003: 299-303
8. **Dahlbäck, B., Carlsson, M., Svensson, P.J.:** Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: predilection of a cofactor to activated protein C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 90, 1993: 1004-1008.
9. **Demirci, F.Y.K., Güney, D.B., Akarcay, K. et al.:** Prevalence of factor V Leiden in patients with retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol. Scand.*, 77, 1999: 631-633.
10. **Dithmar, S., Hansen, L.L., Holz, F.G.:** Venöse retinale Verschlüsse. *Ophthalmologie*, 100, 2003: 561-578.
11. **Faude, S., Faude, F., Siegemund, A. et al.:** Activated protein C resistance in patients with central retinal vein occlusion in comparison to patients with a history of deep-vein thrombosis and a healthy control group. *Ophthalmologie*, 96, 1999: 594-599.
12. **Gori, A.M., Marcucci, R., Fatini, C. et al.:** Impaired fibrinolysis in retinal vein occlusion: a role for genetic determinants of PAI-1 levels. *Thromb. Haemost.* 92, 2004: 54-60.
13. **Gottlieb, J.L., Blice, J.P., Mestichelli, B. et al.:** Activated protein C resistance, factor V Leiden, and central retinal vein occlusion in young adults. *Arch. Ophthalmol.*, 116, 1998: 577-579.
14. **Greiner, K., Hafner, G., Dick, B. et al.:** Retinal vascular occlusion and deficiencies in the protein C pathway. *Am. J. Ophthalmol.*, 128, 1999: 69-74.
15. **Hansen, L., Kristensen, H.L., Bek, T. et al.:** Markers of thrombophilia in retinal vein thrombosis. *Acta Ophthalmol. Scand.*, 78, 2000: 523-526.
16. **Chak, M., Wallace, G.R., Graham, E.M. et al.:** Thrombophilia: genetic polymorphisms and their association with retinal vascular occlusive disease. *Br. J. Ophthalmol.*, 85, 2001: 883-886.
17. **Janssen, M.C., de Heijer, M., Cruysberg, J.R.M. et al.:** Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? *Thromb. Haemost.*, 93, 2005: 1021-1026.
18. **Kováčová, M., Pochop, P., Hochová, I. et al.:** Přínos hematologického vyšetření u pacientů s venózní retinální okluzí. *Čes. a slov. Oftal.*, 63, 2007: 193-198.
19. **Kuhli, C., Hattenbach, L.O., Scharrer, I. et al.:** High prevalence of resistance to APC in young patients with retinal vein occlusion. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 240, 2002: 163-168.
20. **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.*, 77, 1999: 634-637.
21. **Larsson, J., Olafsdottir, E., Bauer, B.:** Activated protein C resistance in young adults with central retinal vein occlusion. *Br. J. Ophthalmol.*, 80, 1996: 200-202.
22. **Larsson, J., Sellman, A., Bauer, B.:** Activated protein C resistance in patients with central retinal vein occlusion. *Br. J. Ophthalmol.*, 81, 1997: 832-834.
23. **Linna, T., Ylikorkala, A., Kontula, K. et al.:** Prevalence of factor V Leiden in young adults with retinal vein occlusion. *Thromb. Haemost.*, 77, 1997: 214-216.
24. **Marcucci, R., Bertini, L., Giusti, B. et al.:** Thrombophilic risk factors in patients with central retinal vein occlusion. *Thromb. Haemost.*, 86, 2001: 772-776
25. **Marcucci, R., Giusti, B., Betti, I. et al.:** Genetic determinants of fasting and post-methionine hyperhomocysteinemia in patients with retinal vein occlusion. *Thromb. Res.*, 110, 2003: 7-12.
26. **Salomon, O., Moisseiev, J., Rosenberg, N. et al.:** Analysis of genetic polymorphisms related to thrombosis and other risk factors in patients with retinal vein occlusion. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 9, 1998: 617-622.
27. **Svensson, P.J., Zoller, B., Dahlback, B.:** Evaluation of original and modified APC-resistance tests in unselected outpatients with clinically suspected thrombosis and in healthy controls. *Thromb. Haemost.*, 77, 1997: 332-335.
28. **Tekeli, O., Gürsel, E., Buyurgan, H.:** Protein C, protein S and antithrombin III deficiencies in retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol. Scand.*, 77, 1999: 628-630.
29. **The Eye Disease Case-Control Study Group:** Risk factors for central retinal vein occlusion. *Arch. Ophthalmol.*, 114, 1996: 545-554.
30. **Trossaert, M., Conard, J., Horellou, M.H. et al.:** The modified APC resistance test in the presence of factor V deficient plasma can be used in patients without oral anticoagulant. *Thromb. Haemost.*, 75, 1996: 521-522.
31. **Weger, M., Renner, W., Steinbrugger, I. et al.:** Role of thrombophilic gene polymorphisms in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmologie*, 112, 2005: 1910-1915.

*MUDr. Matuš Rehák
Oční klinika FN a UP Olomouc
I.P.Pavlova 6
775 20 Olomouc
matus.rehak@centrum.cz*

**OČNÍHO LÉKAŘE – LÉKAŘKU i před atestací na plný nebo zkrácený úvazek
pro pracoviště v okrese Beroun přijme nestátní zdravotnická společnost.
Nabízíme individuální pracovní i platové podmínky. Tel. 777 737 787**