

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**İNME OLGULARINDA PROTROMBİN GEN
MUTASYONLARININ ROLÜ**

Dr. Nilgün ERTEN

**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Serpil DEMİRCİ**

**“BU TEZ SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA
PROJELERİ YÖNETİM BİRİMİ TARAFINDAN 1783-TU-09 NUMARALI
PROJE İLE DESTEKLENMİŞTİR.”**

ISPARTA-2009

TEŞEKKÜR

Tez konusu danışmanım Doç. Dr. Serpil DEMİRCİ tarafından seçilmiştir. Destek ve katkıları için kendisine teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve görgülerinden yararlandığım diğer hocalarım; Prof. Dr. Süleyman KUTLUHAN, Doç. Dr. Hasan Rifat KOYUNCUOĞLU ve Yard. Doç. Dr. Vedat Ali YÜREKLİ'ye teşekkür ederim.

Ayrıca bu tezin laboratuvar çalışmalarının yürütülmesinde emeği geçen Biyokimya AD öğretim üyesi Doç. Dr. Recep SÜTÇÜ, teknisyeni Aziz ÖZDEMİR, istatistik analizlerinin yapılmasında emeği geçen Halk Sağlığı AD'dan Dr. Erman Zengin'e ve çalışmaya katılmayı kabul eden tüm sağlıklı ve inmeli hasta ve hasta yakınlarına teşekkür ederim.

Dr. Nilgün ERTEN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Serebrovasküler Hastalıklar	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Fiziopatoloji	4
2.1.3. Etiyoloji ve Sınıflandırma.....	6
2.1.4. Risk Faktörleri	11
2.2. Hemostaz Mekanizması	20
2.2.1. Pıhtılaşma Sistemi.....	21
2.2.2. Doğal Koagülasyon İnhibitörleri ve Fibrinolitik Sistem	22
2.3. Trombofili	23
2.3.1. Kalıtsal Trombofili Nedenleri.....	24
3. MATERYAL ve METOD	37
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	48
6. ÖZET	63
7. SUMMARY	64
8. KAYNAKLAR	65

SİMGELER ve KISALTMALAR

ADE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
APC	: Aktive Protein C
APCR	: Aktive Protein C Rezistansı
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
Arg	: Arginin
AT III	: Antitrombin III
BBT	: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
CADASIL	: Serebral Otozomal Dominant Arteriyopati Subkortikal İnfarktlar ve Lökoensefalopati
Ca⁺²	: Kalsiyum
DF	: Doku Faktörü
DFYİ	: Doku Faktör Yolu İnhibitörü
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
FV	: Faktör 5
FVIII	: Faktör 8
GA	: Güven Aralığı
ĞİA	: Geçici İskemik Atak
Gln	: Glutamin
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HPA	: Human Platelet Alloantijen
İKK	: İntrakraniyal Kanama
IL-1	: İnterlökin 1
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MI	: Miyokard İnfarktüsü
MMP	: Matriks Metalloproteinazları
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Metiyonin Sentetaz
MTHFR	: Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz
NMDA	: N-Metil D-Aspartat
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentetaz

OR	: Olasılık Oranı
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü 1
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PT	: Protrombin
RNA	: Ribonükleik Asit
SPSS	: “Statistical Package for Social Sciences” (Sosyal bilimler için istatistik paketi)
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TG	: Trigliserit
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
tPA	: Doku Plazminojen Aktivatörü

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. İskemik ve hemorajik inmeli hastalardaki risk faktörlerinin yüzdeleri.....	12
Tablo 2. İnme risk faktörlerinin sınıflandırılması.....	12
Tablo 3. Kalıtsal trombofili nedenleri.....	24
Tablo 4. Kalıtsal trombofili nedenlerinin genel toplumda ve trombozlu hastalarda görülme sıklıkları	24
Tablo 5. İskemik inmeli olguların TOAST sınıflamasına göre dağılımları.....	41
Tablo 6. Hasta ve kontrol grubundaki serebrovasküler hastalık risk faktörlerinin dağılımı.....	43
Tablo 7. Hasta ve kontrol grubundaki kardiyak problemlerinin dağılımı	44
Tablo 8. Hasta ve kontrol grubundaki mevcut karotis vertebral arter doppler USG sonuçlarının dağılımı	44
Tablo 9. İnme ve kontrol grubunda ekokardiyografik inceleme bulgularının dağılımı..	45
Tablo 10. Protrombin gen mutasyonlarının inme ve kontrol gruplarına göre dağılımı..	45
Tablo 11. Olguların protrombin gen polimorfizmlerinin gruplara göre dağılımı.....	46
Tablo 12. İnme hastaları için sınıflandırma sonuçları	46
Tablo 13. Olguların lojistik regresyon analiz sonuçları.....	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Koagülasyon kaskadı	22
Şekil 2. Karbon siklusunda homosistein ve MTHFR'nin rolü	28
Şekil 3. Renin-Anjiyotensin ve Kinin-Kallikrein sistemi.....	35

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnme hastalar, aileleri ve sağlık kurumları için ruhsal ve sosyoekonomik sorunlara yol açan, uzun dönem sakatlığın önemli nedenlerinden biridir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık olarak yılda 750 bin kişi yeni veya tekrarlayıcı inme geçirmektedir (2). Her yıl yaklaşık 270 bin kişinin ölümüyle kalp hastalığı ve kanserden sonra en yüksek 3. ölüm nedenidir (3). İnme başlangıcından sonraki ilk bir ay içinde ölüm oranı ortalama %23'dür. Bu oran primer intraserebral kanamalar için %42, subaraknoid kanamalar için %32 ve iskemik inmeler için %16'lardadır (4). Son yıllarda inmeye bağlı mortalitede azalma izlenmekle birlikte, inme insidansı, inmeye bağlı hastane yatışları ve ekonomik maliyette artışlar saptanmıştır (1). Bu nedenle inmenin tedavisi ve önlenmesinde değiştirilebilir risk faktörleriyle mücadele edilmesi gerekmektedir. Bu risk faktörleri arasında hipertansiyon, sigara, diyabet, atriyal fibrilasyon, yapısal kalp hastalıkları, karotid arter darlıkları ve dislipidemi sayılabilir (5).

İskemik inme görülme sıklığı yaşla birlikte artan, genetik ve çevresel faktörlerden etkilenen ve çok sayıda risk faktörünü barındıran multifaktöriyel bir hastalıktır. Bu özelliği genetik haritalandırma sürecini karmaşıktırabilir. Risk faktörlerinin çoğunun genetik bileşenleri olduğu gösterilmiştir. İnmede altta yatan genetik mekanizmanın inme riskini artıran faktörleri etkilediği düşünülmektedir (6).

Faktör V Leiden mutasyonu derin ven trombozu ile ilişkilidir. Faktör V Leiden mutasyonu ve arteriyel tromboz arasındaki ilişki henüz netleşmemiştir. Faktör V ve protrombin homozigot gen mutasyonlarının inme riskini artırdığı düşünülse de heterozigot mutasyonların artmış inme riski ile açık bir ilişkisi gösterilememiştir (7). Protrombotik gen mutasyonlarının inme üzerine etkileri bilinen risk faktörlerinden bağımsız etki, bilinen risk faktörlerinin üzerine tek veya katlanmış etki, prognoza yönelik etki olmak üzere üç şekilde incelenmiştir (8). Protrombotik gen mutasyonları ile iskemik inmeli hastalar arasındaki ilişkiyi inceleyen epidemiyolojik çalışmalar sonucunda farklı bulgular elde edilmiştir (8).

Çalışmamızda Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde izlenen hastalar içinden, inme geçirmiş 238 hasta ile daha önce

inme geçirmemiş yaş ve cinsiyet özelliği çalışma grubuna benzer 238 bireyden oluşan kontrol grubunda protrombotik gen mutasyonları açısından fark olup olmadığı değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serebrovasküler Hastalıklar

Dünya Sağlık Örgütü inmeyi en geniş anlamıyla serebral işlevlerdeki fokal bozukluğa ilişkin 24 saatten uzun süren ya da vasküler kökenli bir neden dışında belirgin bir neden olmaksızın ölüme yol açan, hızlı gelişen klinik belirtiler olarak tanımlamıştır (9). Geçici iskemik atak, tüm belirtileri ilk 24 saatte düzelen beyin iskemisi durumudur. İskemik atak ilişkili nörolojik belirti ve bulgular 3 saatten uzun sürerse ‘kısa ömürlü inmeler’ olarak isimlendirilir. Çünkü bu hastaların büyük bir kısmında manyetik rezonans görüntüleme beyin infarktüsünü düşündüren patolojik bulgular elde edilmiştir (10).

2.1.1. Epidemiyoloji

İnme insidansı, belirli bir zaman periyodunda bir popülasyonda ortaya çıkan yeni inme olgularını ifade eder, serebrovasküler olayların epidemiyolojisini incelemede en geçerli verilerden bir tanesidir. İnme insidansının yaşın ilerlemesi ile birlikte arttığı gözlenmiştir. Örneğin 45 yaş altı kişilerde inme oranı 0.2/1000 kişi/yıl iken 75-84 yaş arasında 16.0/1000 kişi/yıl olarak değişmektedir. Yaş standardizasyonu yapıldıktan sonra 55 yaş ve üstünde toplam inme insidansı 5.3/1000 kişi/yıl olarak saptanmıştır (4).

İnme prevalansı belirli bir zamanda bir popülasyondaki inmeli olguların toplam sayısıdır. Bu sayı inme insidansına ve yaşayabilen hastalara bağlıdır. Prevalans yaşla birlikte artmaktadır. Yaşın standardize edildiği çalışmalarda 65 yaş ve üzerinde 1000 kişilik popülasyonda inme prevalansı 58.6 oranındadır. Erkeklerde inme prevalansı 72.4/1000, kadınlarda ise 48.6/1000 olarak bulunmuştur (4).

Türkiye’de yapılan, 2000 yılında yayınlanan, 3100 hastayı içeren çok merkezli bir inme çalışmasında iskemik inme oranı %72, hemorajik inme oranı %28 olarak bulunmuştur (11). Genelde iskemik inme hemorajik inmeden 3-4 kat daha sık görülmektedir ve tüm inme olgularının %75’ini oluşturmaktadır. İntraserebral kanama olguların %30’unu oluşturmaktadır. Subaraknoid kanama sıklığı intraserebral kanama sıklığının genellikle üçte biri ile yarısı kadardır. İnfarkt alt tiplerinin sıklığı olguların seçildiği örnekleme, çalışmanın yapıldığı coğrafi alana ve araştırmacı tarafından

oluşturulan tanı algoritmalarına bağlıdır. Serebral infarkt olgularının yaklaşık %15-30'unun kardiyembolizm kaynaklı infarkt, %14-40'ının büyük damar aterosklerotik infarkt, %15-30'unun küçük damar laküner infarkt olduğu gözlenmiştir. Arterit ya da diseksiyon gibi diğer belirlenmiş nedenlerden kaynaklanan inmeler genellikle %5'den azdır. Bilinmeyen nedenlere bağlı infarktlar iskemik infarktların yaklaşık %40'ını oluşturur (12).

2.1.2. Fizyopatoloji

Normal bir erişkinde istirahat serebral kan akımı dakikada yaklaşık 50-55 ml/100gr'dır ve serebral metabolik oksijen oranı dakikada 165 mmol/100gr'dır (13). İstirahatte, her kardiyak kasılma sonrasında 70 ml kan salınır; bunun 10-15 ml'si beyine tahsis edilir. Normal serebral kan akımını sağlamak üzere, her bir internal karotid arterde dakikada 350 ml, vertebrobaziller sistemde ise dakikada 100-200 ml kan akımı söz konusudur (12).

İskemik inme hipotansiyon veya hemodinamik nedenlerle oluştuysa arteriyel sınıır veya "watershed" alanları tutulabilir. Kollateral kan akımının varlığında ana arter oklüzyonu mevcut ise arteriyel sulama alanının merkezinde kama şeklinde infarkt oluşabilir. Kollateral kanlanma alanının yokluğunda arter tarafından sulanan tüm alanda infarkt meydana gelir. İnternal karotid arter gibi büyük bir arter tıkanmasında multilobar infarkt ile bunu çevreleyen ödem gelişebilir. Emboli nedeniyle oluşan infarktlar serebral korteks ile beyaz cevher arasındaki bileşkeye yerleşme eğilimindedirler. İnfarktın erken reperfüzyonu pıhtı lizise uğradığı zaman oluşur bu da hemorajik transformasyona neden olabilir. Kardiyak emboliler genelde rekanalize olma eğilimindedir. Kırksekiz saat sonra çekilen anjiyografide %90 oranında açılma gözlenir. Bu rekanalizasyon eğilimi kardiyembolik inme sonrası daha sık görülen hemorajik transformasyonun nedeni olabilir (14).

Beyin yüksek oksidatif metabolizma ve yoğun glutamaterjik sinaptik aktivite nedeniyle diğer dokulara göre eksitotoksisiteye ve serbest radikallere daha duyarlıdır. İskemide nekrotik hücre ölümüne ek olarak apoptotik mekanizmalar da rol oynar. İskemide apoptotik mekanizmalar mitokondri, DNA, endoplazmik retikulum gibi hücre içinden ya da hücre yüzeyine yerleşmiş olan nörotropin reseptörü P75 (p75 NTR), tümör nekroz faktör reseptör-1 (TNFR-1) gibi ölüm reseptörleri tarafından başlatılabilir

(15). Deneysel fokal beyin iskemisinde belirgin iskemik akım eşikleri vardır. Kan akımı dakikada 18 ml/100gr'a indiğinde beyin elektriksel hasar için bir eşığe ulaşır. Nöron bu durumda fonksiyon göremezken iyileşme potansiyeline sahiptir. Kan akımı dakikada 8 ml/100gr'a düştüğünde hücre ölümü ile sonuçlanabilir bu düzey membran hasar eşığı olarak bilinir (13). Bu eşiklerin arasındaki kurtarılabilir beyin dokusuna Astrup ve arkadaşları tarafından iskemik penumbra adı verilmiştir (16). Penumbra tıkanmanın erken döneminde tromboliz ile tekrar kan sağlanması ve/veya nöroprotektif ajanların kullanılmasıyla potansiyel olarak kurtarılabilir. Ancak hem deneysel hem de klinik çalışmalarda bu zaman penceresinin 2-3 saatle sınırlı olduğu saptanmıştır (15).

İskemi beyin enerji metabolizmasında bozulmaya, aerobik glikoliz kaybına, intraselüler sodyum ve kalsiyum birikimine, eksitotoksik nörotransmitterlerin salınımına, lokal asidoz ile birlikte laktat seviyelerinde yükselmeye, serbest radikal üretimine, hücre şişmesine, lipaz ve proteazların fazla aktivasyonuna ve hücre ölümüne neden olur (17). Kan akımı normalin %16'sından daha fazla azaldığı zaman (<12ml/100 gr./dak) ATP hızla tükenir, anoksik depolarizasyon ortaya çıkar (18). Akut dönemde aşırı glutamat salınması nedeniyle N-metil-D-aspartik asid (NMDA) ve non-NMDA reseptörleri aktive olur. Hücre içine NMDA reseptörlerinden yoğun kalsiyum (Ca^{+2}) girişi sonucunda Ca^{+2} bağımlı enzimlerin aktivasyonu ve serbest radikal oluşumu ile gecikmiş hücre ölümü gerçekleşir. Serbest radikaller nükleik asitlere, lipidlere ve proteinlere bağlanarak hücreleri zedeler. Kan beyin bariyerini bozarak beyin ödemine, kanamaya ve inflamatuvar hücrelerin beyin parankimine geçişine neden olur. Nöron kaynaklı nitrik oksit (NO) artışı nörotoksiktir, endotel kaynaklı NO ise rezidüel kan akımını artırarak koruyucu rol oynar. Reperfüzyon sırasında endotel kaynaklı NO ve peroksinitrit oluşumu kan beyin bariyeri hasarına yol açabilir. Kalsiyumun hücre içindeki artışı lipaz, proteaz, endonükleazların aktivasyonu, mitokondriyal yüklenme ve serbest radikal oluşumunu artırarak nöron ölümünü tetikler. Ölüm reseptörlerinin uyarılması ve mitokondriyal yolun aktivasyonu kaspaz 3,7 gibi yürütücü kaspazların aktif formlarına dönüşmesine ve çeşitli nükleer, sitoplazmik ve membranöz proteinlerin parçalanmasına neden olur. Katepsin ve kalpain gibi proteazların sınırlı aktivasyonu apoptozu tetiklerken şiddetli aktivasyonu nekroz gelişimine neden olur. Matriks metalloproteazlar damar bazal laminasındaki bağ dokusunu yıkarak kan beyin bariyeri

hasarını artırır. İskemik bölgeye lökosit infiltrasyonunun olması geç iskemik hasarın ilerlemesine yol açar (15).

İntraserebral kanamada kanın ekstrasvazasyonu parankim dokuyu parçalar ve kitle etkisi oluşturur. Kan beyin bariyerini bozarak ödeme neden olur. Komşu beyin dokusuna bası gelişir. Kanamanın büyüklüğü ve yerleşimi kliniği belirler. İntraserebral kanama en sık sabah sekiz ile akşam sekiz saatlerinde gerçekleşir. Bu sirkadiyan ritmin fizyolojik kan basıncı tepe noktası ile çakışması intraserebral kanamada kan basıncı yüksekliğinin etkisi düşüncesini desteklemektedir (19).

2.1.3. Etiyoloji ve Sınıflandırma

A-Serebral İnfarkt

Ciddi ateroskleroz ve üzerine yerleşmiş tromboz kaynaklı oklüzyon, arter ya da kardiyak kaynaklı embolizm, daha nadir görülen arteriyel diseksiyon, vaskülitler, hiperkoagülasyon durumları, vazospazm, sistemik hipotansiyon, disproteinemi ve polisitemi gibi hiperviskozite nedenleri, moya moya hastalığı, fibromusküler displazi, tümör tarafından damarın kompresyonu gibi pek çok nedenle serebral perfüzyonda azalma ve bunun sonucunda infarkt gelişebilir.

İnmeler nöroradyolojik, kardiyolojik, hematolojik ve biyokimyasal tetkikler göz önüne alınarak; serebral iskemi (%60-80), intraserebral hemoraji (%10-15), subaraknoid kanama (%3-10) olmak üzere 3 ana grupta toplanmıştır (20). Bogousslavsky ve arkadaşları tüm inmelerin %89'unun iskemik, bunun da %42'sinin aterosklerotik nedeni inmeler olduğunu göstermişlerdir (21). Ülkemizde, Ege Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada, tüm inmelerin %77'si iskemiktir. Bunun da %37'si ateroskleroza bağlı inmelerdir (22).

Bamford ve arkadaşları klinik bulguları gözeterik iskemik serebrovasküler hastalıkları

1. Total anterior dolaşım infarktleri,
2. Parsiyel anterior dolaşım infarktleri,
3. Posterior dolaşım infarktleri,
4. Laküner infarktler olarak sınıflandırmışlardır (23).

Bu sınıflandırma olası etiyolojik nedenler gözlemlenmediği için çok kullanılmamaktadır (20). “Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment” (TOAST) çalışmasında kullanılan sınıflandırma ise klinik bulguların yanı sıra etiyolojik nedenleri de gözler. Bu sınıflandırma 5 kategoriden oluşur:

1. Geniş arter ateroskleroza (tromboz veya emboli),
2. Kardiyembolizm,
3. Küçük damar oklüzyonu (lakün),
4. Diğer belirlenen nedenlere bağlı iskemik inme,
5. Nedeni belirlenemeyen iskemik inme şeklindedir (24).

1-Geniş Arter Ateroskleroza:

Tüm iskemik inmelerin yaklaşık yarısı geniş arter ateroskleroza bağlıdır (24). Geniş arter ateroskleroza genelde ekstrakraniyal ve daha nadir olmak üzere intrakraniyal damarlarda ve bunların bifurkasyon bölgelerinde oluşan aterom plaklarının rüptürü ve bunu takip eden tromboza bağlı olarak gelişir. Proksimal arterlerin %70-80 ve üzerindeki darlıklarında geniş arter ateroskleroza söz edilir. Aterosklerotik inmeler genelde sabah erken saatlerde ve günün aktif saatlerinde gerçekleşir. Ancak uykudan uyanınca fark edilen inmelerin büyük bir çoğunluğu da bu grupta yer alır. Aterosklerotik inmeler %44 oranında sonbahar mevsiminde gelişme eğilimindedirler (25). Kliniğinde sıklıkla yüksek kortikal fonksiyon bozuklukları, duyu ve motor etkilenmeler, nadiren de beyin sapı ve serebellum fonksiyon bozuklukları görülebilir. İnmenin geniş arter ateroskleroza bağlı olduğunu söyleyebilmek için muhtemel kardiyemboli kaynağı olmaması, bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve kraniyal manyetik rezonansda (MR) bir arter sulama alanına uyan infarkt çapının 1.5 cm'den büyük olması, Doppler ultrasonografi (USG) ve anjiyografi de semptomdan sorumlu damarda %50'den fazla stenoz veya oklüzyon tespit edilmesi gereklidir. Bu tetkiklerin normal olduğu hastalarda geniş arter ateroskleroza bağlı inme tanısı konulamaz (20).

2-Kardiyembolizm:

Tüm iskemik inmelerin %20'sini oluşturan kardiyembolizmde, arteriyel oklüzyonun nedeni kalpten kaynaklanan embolilerdir (24). Emboliye yol açan kalp hastalıkları, yüksek riskli ve orta riskli olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır.

Kardiyoembolizme neden olan kalp hastalıkları akut miyokard infarktüsü, sol ventrikül anevrizması, kardiyak aritmiler, dilate kardiyomyopati gibi sıralanabilir. Orta yaş ve üzerinde en sık görülen kardiyoemboli nedeni miyokard infarktüsü, ileri yaşta ise nonvalvüler atriyal fibrilasyondur (26). Kardiyoembolik inmelerin %52 gibi büyük bir kısmı sabah uyanmayı takip eden ilk saatlerde gerçekleşir ve mevsimsel fark göstermez (25). Kliniği geniş arter aterosklerozuna benzer. Ayırımı kardiyak emboli kaynağının gösterilmesi ile yapılır. Kardiyoembolik infarkt yıllardır epileptik nöbet açısından tartışmalı bir risk faktörü olarak bilinmektedir (27, 28). Ancak son yapılan çalışmalar kardiyoembolik inme ile epileptik nöbet gelişimi arasında bir birliktelik olmadığını düşündürmektedir (29). Kardiyoembolik inmeli bazı olgularda bulguların hızla düzelme eğilimi göstermesi kardiyoembolik infarktın rekanalizasyonu ile açıklanabilir. Tıkalı damarın erken rekanalizasyonu iskemik lezyonun hemorajik lezyona dönüşümüne de neden olabilir. Kardiyoembolik infarkta BT veya MR'da, geniş arter aterosklerozunda olduğu gibi, bir arter alanına uyan geniş kortikal infarktlar görülebilmekle birlikte, değişik vasküler alanlarda birden fazla lezyonun varlığı ayırıcı tanıda yol göstericidir (20).

3-Küçük Damar Oklüzyonu (Lakün):

Genellikle, hipertansiyon veya diyabeti olan yaşlı hastalarda ortaya çıkan bu inme tipi tüm iskemik inmelerin %25'ini oluşturur (24). Laküner infarktlar penetran arterlerin aterosklerozuna bağlı oklüzyon veya mikroemboli sonucu ortaya çıkabilir. Küçük damar oklüzyonu tanısı için BT/MR'da saptanan infarkt çapının 1.5 cm'den küçük olması gereklidir. Bu olgularda emboliye yol açabilecek bir kalp hastalığı veya ipsilateral arterde %50'den fazla stenoza yol açan büyük damar hastalığı bulunmamalıdır (20). Lakünler tek veya çoklu, semptomatik veya asemptomatik olabilirler. En az 20 tip laküner sendrom tanımlanmıştır (30). Bunlar arasında en sık görülenler saf motor hemiparezi, saf duyuusal inme, duyuusal motor inme, ataksik hemiparezi, disartri-beceriksiz el sendromudur. Çok sayıda lakünler kognitif yetide azalmaya neden olabilir.

4-Diğer Belirlenen Nedenlere Bağlı İskemik İnme:

Tüm iskemik inmelerin %5'inden daha az oranda görülürler (24). Bu grupta santral sinir sisteminin birincil ve ikincil vaskülitleri, fibromusküler displazi, moya

moya hastalığı, CADASIL (Serebral Otozomal Dominant Arteriyopati Subkortikal İnfarktlar ve Lökensefalopati), serebral amiloid anjiyopati, mitokondriyal hastalıklar, travma ve diseksiyon ile kan hastalıkları yer alır. Anjiyografi, leptomeningeal biyopsi ve ayrıntılı hematolojik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik testlerle tanı konulur. Potansiyel kardiyembolizm ve geniş arter aterosklerozu dışlanmalıdır (20).

5-Nedeni Belirlenemeyen İskemik İnme:

Bu grupta ayrıntılı tetkiklere rağmen etiyojisi saptanamayan serebral infarktlarla yeterli tetkik edilemeyen olgular yer alır. Ayrıca, yapılan tetkiklerde birden fazla etiyojik neden saptanan olgular da bu grupta değerlendirilmelidir (20).

B-İntraserebral Kanama

İnmelerin %15-20'sini oluşturur. Serebral kanamalar %6-8 oranında subaraknoid, %80 oranında intraparaknoidal, %12-14 oranında karışık tiptedir (11).

İntraserebral kanamanın ana nedeni hipertansiyondur. Hipertansiyon diğer inme gruplarına göre intraserebral kanama için daha önemli bir risk faktörüdür. İntraserebral kanama nedeniyle başvuran hastalarda diğer inme hastalarına göre hipertansiyon öyküsü ve sol ventrikül hipertrofisi olma sıklığı daha fazladır (%72-81) (31). İntraserebral kanamalar arasında hipertansiyonun neden olduğu olguların oranı yaklaşık %50'dir (32).

İntraserebral kanamanın nedenleri arasında kafa içi anevrizmalar, arteriyovenöz malformasyonlar, küçük damar patolojileri de yer almaktadır. Anjiyografi yapılan yaş ortalaması 46 olan 38 intraserebral kanamalı genç hastanın 23'ünde arteriyovenöz malformasyon, 9'unda anevrizma saptanmıştır (31). Arteriyovenöz malformasyonlar özellikle genç intraserebral kanamalı olguların önemli bir kısmında saptanmaktadır. Vasküler malformasyonlarda kendiliğinden kanamalar olabildiği gibi, travmaya ikincil kanamalar da gelişebilir (33). Küçük arteriyovenöz malformasyonlar veya kavernöz anjiyomlar nedeniyle oluşan kanamalar genelde serebral hemisferin subkortikal beyaz cevherinde yerleşme eğilimindedirler ve hipertansiyon kaynaklı intraserebral kanamalara göre daha küçük hacimlidirler. Genelde küçük arteriyovenöz malformasyonlar veya kavernöz anjiyomlar nedeniyle oluşan kanamalara daha genç hastalarda rastlanır.

Serebral tümörlerin içine kanama nadir görülür ve tüm intraserebral kanamaların %10'undan azını oluşturur. Bu komplikasyona en sık neden olan tümör tipleri glioblastoma multiforme, melanoma veya bronkojenik karsinom ve renal hücreli karsinom metastazları olarak sıralanabilir. Malign beyin tümörüne ikincil intraserebral kanamada prognoz kötüdür.

Hemofili gibi kanama bozukluklarından kaynaklanan intraserebral kanama vakaları da nadir görülür. Bu tür kanamalar genelde 18 yaşından küçük hastalarda gelişir.

Oral antikoagülan tedavisi alan hastalarda intraserebral kanama görülme sıklığı oral antikoagülan tedavi almayan hastalara oranla daha fazladır (31). Ciddi lökoariyozis bulunan hastalarda oral antikoagülanların intraserebral kanama geliştirme yönündeki etkisi daha belirgindir (34). Benzer şekilde serebral amiloid anjiyopati gibi bazı anjiyopatilerin varlığında oral antikoagülanların kullanımı intraserebral kanama riskini artırmaktadır (35).

Akut iskemik inme tedavisinde kullanılan rekombinant doku plazminojen aktivatörü (t-PA) uygulaması, olguların %6.4'ünde intraserebral kanama ile sonuçlanabilir (36). Proürokinaz ile intraarteriyal tromboliz daha iyi klinik sonuç verir ancak erken dönemde intraserebral kanama geliştirme riski %11 gibi yüksek bir değerdir (37). Trombolitik tedaviye ikincil gelişen kanamalar geçirilmiş serebral infarkt alanında yerleşir. Genellikle geniş hacimlidir ve kötü prognozludur (38). Hem proürokinaz, hem de t-PA uygulaması öncesinde hiperglisemisi olan hastalarda intraserebral kanama gelişme riski hiperglisemisi olmayanlara göre daha yüksek gözlenmiştir (38,39).

Sempatomimetik ajanların kullanımı da intraserebral kanamaya neden olabilir. Kanama sempatomimetik ajanların kullanımının akabinde dakikalar saatler içinde gelişebilir. Genelde serebral hemisferin subkortikal beyaz cevherinde yerleşme eğilimindedir. Rapor edilen olguların yaklaşık yarısında geçici hipertansiyon saptanmıştır. Hastaların anjiyografilerinde intraserebral arterlerde tesbih tanesi görünümü saptanmıştır. Anjiyografideki bu görünüm muhtemelen ilaca ikincil multifokal spazm kaynaklıdır. Görünüm olarak vaskülit ile karışabilir, ayırımında histopatolojik inceleme gerekmektedir (40).

Tüm incelemelere rağmen intraserebral kanamaların %20'sinin nedeni belirlenememektedir (11).

İntraserebral kanamalar yerleşim bölgelerine göre putaminal kanamalar (yaklaşık %35), daha sonra lobar kanamalar (yaklaşık %25), talamik kanamalar (yaklaşık %10-15), serebellar kanamalar (yaklaşık %5-10), kaudat kanamalar (yaklaşık %5), pons kanamaları (yaklaşık %5) şeklinde sıralanabilir. Çok nadir olarak da mezensefalik ve meduller kanamalar görülebilir (12).

Lobar kanamalar sıklıkla arteriyovenöz malformasyon ve özellikle genç hastalarda semptomimetik ajan kullanımı, yaşlı hastalarda ise serebral amiloid anjiyopati gibi hipertansiyon dışı nedenlerden kaynaklanabilir. Kaudat kanamaların en sık nedeni ise hipertansiyondur. İntraventriküler kanama genelde kaudat, talamik, büyük putaminal ve lobar kanamaların ventriküle açılması şeklinde karşımıza çıkar. İntraparankimal kanama ile birliktelik göstermeyen birincil formu ise çok nadir görülür (31).

2.1.4. Risk Faktörleri

Bir hastalığın oluşmasında yatkınlık yaratan etkenler risk faktörü olarak tanımlanır. İnme için risk faktörlerinin saptanması, koruyucu hekimlik uygulamaları açısından önem arz etmektedir. Bazı risk faktörlerinin değiştirilmesi mümkün değildir. Ancak bir takım risk faktörleri tıbbi tedavi ve/veya cerrahi uygulamalarla rahatlıkla kontrol altına alınabilmektedir. Tablo 1'de iskemik ve hemorajik inmeli hastalardaki risk faktörlerinin görülme yüzdeleri verilmiştir (11).

Tablo 1. İskemik ve hemorajik inmeli hastalardaki risk faktörlerinin yüzdeleri

	İskemik (%)	Hemorajik (%)
Hipertansiyon	62.4	79.2
Kardiyopati	59.4	22.5
Obezite	50	50.6
Ateroskleroz	41	38.6
Sigara	41	34.9
Horlama	30	30.4
Hiperlipidemi	25	25
Diyabetes Mellitüs	23	11.9
Yüksek hematokrit	17.2	13.8

İnme Risk Faktörlerinin Sınıflandırılması

İnme oluşumunu etkileyen risk faktörleri değiştirilemeyen risk faktörleri ve değiştirilebilir risk faktörleri olarak iki ana grupta toplanabilir (Tablo 2).

Tablo 2. İnme risk faktörlerinin sınıflandırılması

A. Değiştirilemeyen risk faktörleri
• Yaş
• Cinsiyet
• Irk
• Aile öyküsü
B. Değiştirilebilen risk faktörleri
a) Kesinleşmiş faktörler
• Hipertansiyon
• Diyabetes Mellitüs
• Kalp hastalıkları
• Hiperlipidemi
• Sigara
• Asemptomatik karotid stenozu
• Orak hücreli anemi
b) Kesinleşmemiş faktörler
• Alkol kullanımı
• Obezite
• Beslenme alışkanlıkları
• Fiziksel inaktivite
• Hiperhomosisteinemi
• İlaç kullanımı ve bağımlılığı
• Hormon tedavisi
• Uykuda solunum bozuklukları
• Fibrinojen
• İnflamasyon
• Enfeksiyon
• Migren
• Hiperkoagülabilité

A. Değiştirilemeyen risk faktörleri

Yaş İleri yaş inme için en güçlü risk faktörüdür. Tüm inmelerin yaklaşık yarısı 70 yaş üstü bireylerde görülür (13). İnme insidansının, yaş artışı ile progressif bir şekilde yükseldiği gözlenmiştir. Örneğin, 45 yaş altı kişilerde inmenin oranı 0.2/1000 kişi/yıl iken 75-84 yaş arası 16.0/1000 kişi/yıl olarak değişmektedir (4).

Cinsiyet Erkeklerde inme görülme sıklığının kadınlardakinden daha fazla olduğu bilinmektedir. Ancak 35-44 yaşları arasında ve 85 yaş üstü kadınlarda, inme insidansı erkeklere göre biraz daha fazla bulunmuştur. İnmeye bağlı ölümler de kadınlarda daha fazladır (4).

İrk Hispaniklerde ve siyah ırkda inme sıklığı daha fazladır. Ayrıca Japon'larda, Çin'lilerde ve Kore'lilerde beyaz ırka göre intraserebral kanama daha çok görülür. Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa'da intraserebral kanama sıklığı %20'iken, Japonya'da bu oran %40'dır (13).

Aile öyküsü Aile öyküsü varlığı artmış inme riski ile paralellik gösterir. Aile öyküsünün inme üzerine etkisinde genetik faktörlerin yanı sıra ailede paylaşılan sosyokültürel yaşam koşulları da etkili olmaktadır (4). Kalıtsal dislipoproteinemiler, kalıtsal aterosklerotik olmayan vaskülopatiler (Marfan sendromu, Sturge-Weber sendromu gibi), kalıtsal kardiyak hastalıklar (Ailesel atrial miksoma, kalıtsal kardiyomyopatiler, kalıtsal kardiyak iletim hastalıkları gibi), kalıtsal hematolojik bozukluklar (Protein C, S veya antitrombin eksikliği gibi) ve hâlâ tartışmalı olan protrombin gen mutasyonlarının ailesel yatkınlığa neden olduğu düşünülmektedir. Framingham çalışmasında tek yumurta ikizlerinde inme görülme riski farklı yumurta ikizlerine göre 5 kat daha fazla bulunmuştur (41).

B. Değiştirilebilen risk faktörleri

a) Kesinleşmiş faktörler

Hipertansiyon Serebral infarkt ve intraserebral kanama için en önemli risk faktörüdür (42). Arteriyel hipertansiyon sistolik kan basıncının 140 mmHg'nin üzerinde, diyastolik kan basıncının 90 mmHg'nin üzerinde olması şeklinde tanımlanır. Optimal kan basıncı değerinin sistolik için 120 mmHg, diyastolik için ise 80 mmHg'nin altında olması amaçlanır (43). İskemik inmeli olguların %62.7'sinde, hemorajik inmeli

olguların %79.2'sinde hipertansiyon saptanmıştır (11). Kan basıncı 140/90 mmHg'nın üzerinde ölçülen hipertansif hastalarla hipertansiyonu olmayan hastalar karşılaştırıldığında inme geçirme riski hipertansif hastalarda 3-4 kat daha fazladır. Kan basıncı 130-139/85-89 mmHg arasında ölçülen sınırdaki hipertansif hastalarda hipertansiyonu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında inme riski 1.5 kat artmıştır (42).

Arteriyel hipertansiyonun ateroskleroza artırarak ve kalp hastalığına gidişi hızlandırarak inmeye neden olduğu düşünülmektedir. Özellikle izole sistolik hipertansiyon ve artmış nabız basıncı olan hastalar inmeye daha yatkındır. Sistolik kan basıncının 10-12 mmHg ve diyastolik kan basıncının da 5-6 mmHg düşürülmesi ile inme insidansında %38'lik azalma gözlenmiştir (44). Hipertansiyon büyük damarlarda ateroskleroz sürecini başlatarak arteriyel embolik ve hemodinamik tipte iskemik inmelere neden olabilir. Hipertansiyona ikincil gelişen kalp hastalıklarının komplikasyonları kardiyembolik inmelere neden olabilir. Hipertansiyonun serebral küçük damar hastalıkları için oluşturduğu risk daha belirgin ve dolaysızdır. Hipertansif serebral mikroanjyopatiler laküner tip iskemik inme ve primer intraserebral kanamaların en az 2/3'ünden direkt olarak sorumludur (42).

Hipertansiyon tedavisi ile inme geçirmiş hastalarda yineme riski de azalır. Yani antihipertansif tedavi inmenin ikincil korunmasında da etkilidir. Antihipertansiflerle yapılan çalışmaların meta-analizinde yineleyici inme riskinin %24 oranında azaldığı gösterilmiştir (45).

Diyabet Hiperinsülinemi ve glukoz intoleransı ile karakterize diyabeti olan hastalarda, diyabeti olmayan bireylere göre inme riskinin yaklaşık 4 kat arttığı tahmin edilmektedir. Diyabetli hastalarda inme sonrası mortalite ve morbidite daha yüksektir. Arteriyel hipertansiyona diyabetin eklenmesi inme riskini daha da artırır (12).

Kalp hastalıkları Tüm iskemik inmelerin yaklaşık %20'si kardiyemboliye bağlıdır (20). Kardiyembolizm genellikle yineleyici inmeye neden olur. Sıklıkla tedavi şansının olması nedeniyle inme etiolojisinde önemli bir yeri vardır (46). Kardiyembolik inmeler için en önemli risk faktörleri yapısal kalp kapak hastalıkları ve atriyal fibrilasyon başta olmak üzere aritmilerdir. Atriyal fibrilasyon inme riskini 5 kat artırmaktadır (47). Atriyal fibrilasyonlu hastalarda warfarin tedavisi kullanılarak INR değerinin 2-3 arasında tutulması inme sıklığını yaklaşık %67 oranında azaltır (13).

Gençlerde görülen en önemli kardiyembolizm nedenleri mitral stenoz, kapak replasmanı ve bu hastalarda görülebilen infektif endokardit, kardiyak tümörler, Libman-Sack endokarditi ve dilate kardiyomyopatilerdir (20). Özellikle gelişmekte olan ülkelerde romatizmal kalp hastalıklarına ikincil gelişen kardiyembolizm sık gözlenir. Son yıllarda patent foramen ovale ile iskemik inme arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (46).

Orta yaş ve üzerinde ise en sık görülen kardiyembolizm nedeni miyokard infarktüsüdür (MI). Miyokard infarktüsünden sonra inme gelişme riski ilk 2 hafta içinde yükselmiştir. Ön duvar infarktüslerinde ve düşük ejeksiyon fraksiyonu bulunan hastalarda risk daha da artmaktadır.

İleri yaşta en önemli kardiyembolik risk taşıyan hastalık nonvalvüler atriyal fibrilasyondur. Yaş arttıkça görülme sıklığı da artan bu hastalığın prevalansı 80-89 yaşları arasında %8.8'dir. Nonvalvüler atrial fibrilasyonu olan hastalarda inme görülme sıklığı yılda %2-12 olmakla birlikte, daha önce geçirilmiş inme ve geçici iskemik atak öyküsü olanlarda, ileri yaşta, kadınlarda ve hipertansiyonu olan hastalarda bu risk daha da artmaktadır (20).

Hiperlipidemi Birçok çalışmada serum kolesterol düzeyi ile aterosklerotik damar hastalıkları arasında kuvvetli bir ilişki gösterilmiştir (48). Arteriysel sistemdeki lipid anormalliklerinin ilk belirtisi erken yaşlarda gözlenebilen yağ çizgileridir. Bu yağ çizgileri türbülant akımın olduğu bölgelerde fibröz plaklara dönüşür. Orta ya da ileri yaşlarda plağın yüzeyi damarın stenozuna ve damarın o segmentinden geçen kan akımının azalmasına yol açar (49). Plak yüzeyinde zedelenme sonucunda o bölgede tromboz gelişebilir ve emboli atabilir. Hiperlipidemisi olan olgularda ateroskleroza bağlı damar stenozu veya tromboemboli mekanizmaları nedeniyle iskemik inme gelişme riski daha yüksektir. Ülkemizde 40 nöroloji merkezinin katıldığı 3100 inme olgusunun hastane tabanlı verilerinin analiz edildiği çalışmada iskemik inme olgularının %41.5'inde, hemorajik inmeli olguların ise %78.7'sinde serum kolesterol yüksekliği saptanmış ve hiperkolesteroleminin hem iskemik hem de hemorajik inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (11).

Sigara İnme sigara içenlerde, içmeyenlere oranla 2-3 kat daha sık görülmektedir. Sigaranın inme sıklığını artırmadaki rolü net değildir. Sigara kullanımı

trombosit kümelenmesinde artışa, damar kompliyansında ve kan oksijen kapasitesinde azalmaya, kardiyak aritmilere, HDL kolesterol seviyesinde düşüğe neden olmaktadır. Ayrıca ani kan basıncı yüksekliğine bağlı arter rüptürüne neden olabileceği öne sürülmüştür. Otuziki çalışmanın meta-analizinde sigaranın iskemik inme için relatif riski 1.9, subaraknoid kanama için relatif riski 2.9 olarak bulunmuştur (1). Bu risk sigara bırakıldıktan 5 yıl sonra içmeyenlerle aynı düzeye gerilemektedir. Diğer tütün ürünlerine geçiş bu riski azaltmamaktadır (20).

Asemptomatik karotid stenozu Altmışbeş yaş üstü erkeklerde ve kadınlarda %50'nin üzerinde asemptomatik karotid stenozu görülme sıklığı sırası ile %7-10 ve %5-7'dir. Bu yaş grubunda %75-99 arasında stenoz görülme sıklığı erkeklerde %1.2, kadınlarda %1.1 bulunmuştur. Asemptomatik karotid stenozu oranı %50-99 arasında olan olguların yıllık ipsilateral inme geçirme riski %1-3.4 arasında bulunmuştur (1). Bir çalışmada intraserebral kanamalı olguların histopatolojik incelemelerinde ekstrakranial arter duvar yapılarında aterosklerozun tüm aşamalarının yoğun bir şekilde gözlemlendiği bildirilmiştir (50). Bu çalışma damar duvarlarında artan hiyalinizasyonun hipertansiyonun yarattığı strese direnci azalttığı sonucunu desteklemektedir. "Medical Research Council Asymptomatic Surgery Trial (ACST)" çalışmasına göre karotid endarterektomisi ile medikal tedavi karşılaştırıldığında yıllık inme riski %2.4'den %1.3'e inmiştir (51).

Orak hücreli anemi Otozomal dominant geçişlidir. Serebrovasküler hastalıklar orak hücreli anemide mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Orak hücreli anemisi olan olguların 20 yaşına kadar olan inme prevalansı %11'dir. "Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP)" çalışmasında sık kan transfüzyonları uygulanan grupta, inme riskinin %10'dan %1'e düştüğü gösterilmiştir. Orak hücreli anemisi olan hastalarda transkranial doppler USG ile serebral kan akımının hızında artış saptanması, inme riskinin % 10 arttığını göstermektedir (1).

b) Kesinleşmemiş faktörler

Alkol kullanımı Geniş ölçekli çalışmalar inme ile alkol tüketimi arasındaki ilişkinin J-şeklinde olduğunu desteklemektedir. Günde 2 kadehe kadar olan alkol tüketimi HDL kolesterolünü artırarak, trombosit agregasyonunu ve fibrinojen miktarını azaltarak inmeden koruyucu rol oynamaktadır (1). Ancak yüksek miktarlarda alkol

tüketimi hipertansiyon, hiperkoagülabilité ve kardiyak aritmilere neden olarak inme riskini artırmaktadır. Fazla miktarda alkol tüketen kişilerde anevrizmal ve nonanevrizmal intraserebral kanama riskinde de 3 kata varan artış olduğu saptanmıştır (20).

Obezite Vücut kitle indeksinin 30 kg/m^2 'nin üzerinde olmasıdır. Obezite prevalansı gelişmiş ülkelerde %18'e kadar ulaşmaktadır. Yetişkin Amerikan halkının %65.7'si fazla kilolu, %30.4'ü obezdir (1). Özellikle trunkal ve abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon, hiperglisemi ve hiperinsülineminin bir arada bulunduğu metabolik sendrom tüm yaşlardaki kadın ve erkeklerde vasküler hastalıklar açısından önemli bir risk faktörüdür (20). Daha önce bu birliktelikler nedeniyle inme ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişkinin gerçekte olduğundan daha zayıf olduğu düşünülmüştür (1). Ancak Northern-Manhattan çalışmasında, metabolik sendromlu hastalarda diğer sosyodemografik faktörler ve risk faktörleri dışlandığında obezitenin iskemik inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (52).

Beslenme alışkanlıkları Koroner kalp hastalığıyla diyet arasında güçlü bir ilişki bulunmuş olmasına rağmen iskemik inmeyle diyet arasındaki ilişki hâlâ çelişkilidir (20). Vitamin destekli sebze meyve tüketimi ile koroner arter hastalığı arasında kuvvetli ters ilişki varken, iskemik inme ile vitamin destekli sebze meyve tüketimi arasındaki ters ilişkinin önemsiz olduğu bulunmuştur (53). Yüksek oranda sebze meyve tüketiminin koroner arter hastalığından koruyucu etkisinin gücü kabul edilmektedir. Bununla birlikte eldeki veriler yüksek oranda sebze tüketiminin inme açısından koruyucu etkisini destekleyici nitelikte değildir (54). Bazı çalışmalar diyetteki sodyum miktarının azaltılması ve potasyumun artırılmasının inme riskini azalttığı yönünde ipuçları verse de bu ilişkinin hipertansiyondan bağımsız olup olmadığı net değildir (20).

Fiziksel inaktivite Düzenli fiziksel aktivitenin inme riskini azalttığı yönünde veriler mevcuttur. Düzenli fiziksel aktivite kan basıncını düzenler, diğer kardiyovasküler risk faktörlerini kontrol altına alır, diyabet ve artmış vücut kitle indeksi üzerine de olumlu etkileri vardır. Bunların dışında plazma fibrinojen düzeyinin azalması ve tPA ve HDL kolesterol seviyelerinde de artışa neden olur. Bütün bu mekanizmalar fiziksel aktivitenin inme riskini azaltmasını açıklar niteliktedir. "National Institute of

Health” tarafından hergün en az 30 dakikalık fiziksel aktivitenin koruyucu olduğu belirtilmiştir (1).

Hiperhomosisteinemi Plazma homosistein düzeyi standardize edilmemiş olmakla birlikte, genellikle 5-15 $\mu\text{mol/l}$ düzeyi normal olarak kabul edilmekte ve 16 $\mu\text{mol/l}$ 'nin üzerindeki değerler hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmektedir (20). Yaşa bağlı olarak homosistein plazma seviyesi hafif artma eğilimi gösterir. Hiperhomosisteinemi inme oluşumunda önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir (55). Çok sayıda inmeli hastanın 15 aylık takibi sonucunda total homosistein düzeyi ile inme rekürrensi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (56).

Zararlı madde kullanımı ve bağımlılığı İnme yasa dışı ilaç kullanımı ve sayısız semptomimetik ilaç kullanımı ile oluşabilir (13). Bu konuda geniş epidemiyolojik çalışmalar yoksa da sınırlı sayıdaki çalışmalar ilaç kötüye kullanımı ve bağımlılığının inme riskini yaklaşık 7 kat artırdığını bildirmektedir (20). Yasa dışı ilaç kullanımı ile ilgili inme mekanizmaları yabancı cisim embolizasyonu, vaskülit, vazospazm, arteriyel hipertansiyon veya hipotansiyon, endotelial hasar, artmış ateroskleroz, hiper veya hipokoagülabilité, kardiyak aritmiler, MI, AIDS, enfektif endokardit şeklinde sıralanabilir. İskemik veya hemorajik inmeler yasa dışı ilaç kullanımını takiben saatler içinde gelişebilir. Genç atletlerde anabolik androjen steroid kötüye kullanımı veya rekombinant eritropoetin kullanımı sonucu da inme gelişebilir (13).

Hormon tedavisi Östrojen içeriği 50 μg ve üzerinde olan eski oral kontraseptiflerle yapılan çalışmalarda, oral kontraseptif tedavinin inme sıklığını artırdığına yönelik bilgiler elde edilmiştir (57). Düşük doz östrojen içeren güncel oral kontraseptiflerin kullanımının bile iskemik inme riskini, eskiye göre azalmış olmakla birlikte, artırıcı etkisi vardır (58). Hemorajik inme ile oral kontraseptifler arasında da bir ilişki olduğunu gösteren az sayıda yayın vardır. Bu yayınlar oral kontraseptiflerle hemorajik inme riski arasındaki ilişkinin iskemik inmeden daha düşük olduğunu gösterir. Ancak yaşlı bayanlarda oral kontraseptif kullanımı ile hemorajik inme riskinin genç bayanlara oranla daha çok arttığı gösterilmiştir (59). Oral kontraseptif kullanan 35 yaş üstündeki, sigara kullanan, hipertansif, diyabetik bayanlar inme için yüksek riskli gruba girerler.

Fibrinojen Fibrinojen tromboz esnasında trombositleri çapraz bağlayarak aterosklerotik plakların önemli bir komponentini oluşturur. Fibrinojen yüksekliği inme riskini artırır (13). Yakın zamanda yapılan 5113 hastalık bir meta-analizde fibrinojen düzeyi ortalamanın üzerinde olan hastaların 5 yıllık takibinde iskemik inme riskinde hafif bir artış saptanmıştır (60).

İnflamasyon Ateroskleroz endotelial yüzeydeki hasara bağlı olarak ortaya çıkan kronik inflamatuvar bir olaydır. Akut inflamatuvar cevabın plak destabilizasyonu yaparak semptomların açığa çıkmasını kolaylaştırdığı düşünülmektedir (20). Birçok çalışmada inflamatuvar belirleyiciler inmede risk faktörü olarak araştırılmaktadır. Akut faz reaktanı olan CRP ile inme arasında ilişki olduğu bulunmuştur (1). CRP düzeyi 1.08 mg/dl'nin üzerinde olanlarda inme için rölatif risk 2, CRP düzeyi 4.19 mg/dl'nin üzerinde olanlarda ise 3 olarak hesaplanmıştır (61). "CARE" çalışmasında pravastatinin CRP'yi düşürerek inme riskini azalttığına ilişkin veriler elde edilmiştir (62).

İnfeksiyon Birçok olgu-kontrol çalışmasında inmeli olguların büyük bir kısmında son bir hafta içinde geçirilmiş infeksiyon öyküsü bulunmaktadır (1). Aterosklerotik karotid plakları içinde zorunlu hücre içi patojen olan Chlamydia pneumoniae bulunmuştur (63). "Northern Manhattan Stroke" çalışmasında yüksek Chlamydia pneumoniae immünglobülin A düzeyi ile iskemik inme riski arasında yaş, cinsiyet, ırk gibi faktörlerden bağımsız olarak bir ilişki saptanmıştır (64). Çok sayıda çalışmada inmeli hastalarda Chlamydia pneumoniae antikorlarının yüksek titrede bulunmasına rağmen, inme riskini azaltmak amaçlı herhangi bir antibiyoterapi önerilmemektedir (1).

Migren Migren ile inme arasında zayıf bir ilişki bildirilmiştir. "Physicians Health Study" çalışmasında migreni olan olgularda migreni olmayanlara göre inme ve özellikle iskemik inme riskinde artış saptanmıştır (65, 66). "Women's Health Study" çalışmasında, auralı migren öyküsü olan 55 yaş altındaki kadınlarda, iskemik inme için mutlak risk artışı yılda her 10.000 kadında 3.8 ek vakaya karşılık gelecek şekilde saptanmıştır (67). Başlangıcından itibaren yedi gün içinde tam olarak düzelmeyen bir veya daha fazla aura semptomu ve iskemik infarktı doğrulayacak görüntüleme bulgularının varlığı migrenöz infarkt tanısı koydurur. Migrenöz infarktlar sıklıkla

kortikal ve posterior serebral arter sulama alanı yerleşimlidir. Migrenöz infarktı olan hastalar artmış tekrarlayıcı inme riskine sahiptirler (13).

Uykuda solunum bozuklukları Tıkayıcı uyku apnesi olan olgularda inme daha sık görülür. Horlama genellikle hipertansiyon kontrolünü güçleştirerek inme riskini artırır. Uykuda solunum bozukluğu olan olgularda ortaya çıkan oksijen saturasyonu düşüklüğü kardiyak aritmilere ve dolayısıyla inmeye yol açabilir (20, 68).

Hiperkoagülabilité Hemostaz değişiklikleri özellikle iskemik olmak üzere inme sıklığında artmaya neden olur. Kriptojenik inmelerin büyük bir kısmının hiperkoagülabilité ile açıklanabileceği düşünülmektedir. Tespit edilebildiği ölçüde hiperkoagülabilité tüm inmelerin %1'inden, genç inmelerin %2-7'sinden sorumlu bulunmuştur. Hiperkoagülabilité birincil ve ikincil olabilir. Tromboza neden olabilecek kalıtsal hastalıklar özellikle venöz dolaşımı etkiler. Birincil hiperkoagülabilité nedenleri antitrombin eksikliği, protein C ve S eksikliği, faktör V Leiden mutasyonu ile birlikte olan veya olmayan aktive protein C rezistansı, protrombin G20210 mutasyonu, afibrinojenemi, hipofibrinojenemi, disfibrinojenemi, hipoplazminojenemi, anormal plazminojen, plazminojen aktivatör eksikliği, lupus antikoagülanı ve antikardiyolipin antikor varlığı şeklinde sıralanabilir. İkincil hiperkoagülabilité nedenleri malignite, gebelik, lohusalık, oral kontraseptif kullanımı, ovarian hiperstimülasyon sendromu, nefrotik sendrom, polistemia vera, esansiyel trombositopeni, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, diabetes mellitüs, heparin ilişkili trombositopeni, homosistinüri, orak hücreli anemi, trombotik trombositopenik purpura ve kemoteropatik ilaç kullanımındır (13).

2.2. Hemostaz Mekanizması

Hemostaz, insan bedeninde gereken yerde ve gereken miktarda fibrin oluşumunu sağlayan süreçtir (69). Hemostazı sağlamak için pıhtılaşma sistemi, doğal antikoagülanlar ve fibrinolitik sistem denge halinde olmalıdır (70).

Hemostaz, yapı ve işleyiş bakımından birincil ve ikincil hemostaz olarak ayrı ayrı ele alınır. Birincil hemostaz hasar yerinde trombosit tıkaçının oluştuğu olaya verilen isimdir. Hasarı izleyen saniyeler içinde gelişir. Esas olarak küçük damarlardan kan kaybının durdurulmasını amaçlar.

Trombositler birincil hemostazın temel belirleyicisidirler ve kemik iliğinin pluripotent kök hücrelerinin miyeloblast alt grubunun megakaryosit hücrelerinden üretilirler. Çapları 2-4 µm olan, bikonveks, çekirdeksiz hücrelerdir. Periferik kanda normal trombosit miktarı 125 000-450 000 / mm³ olarak belirtilir (69). Kandaki ömürleri 6-8 gün kadardır ve 1/3'ü dalakta bulunur (71).

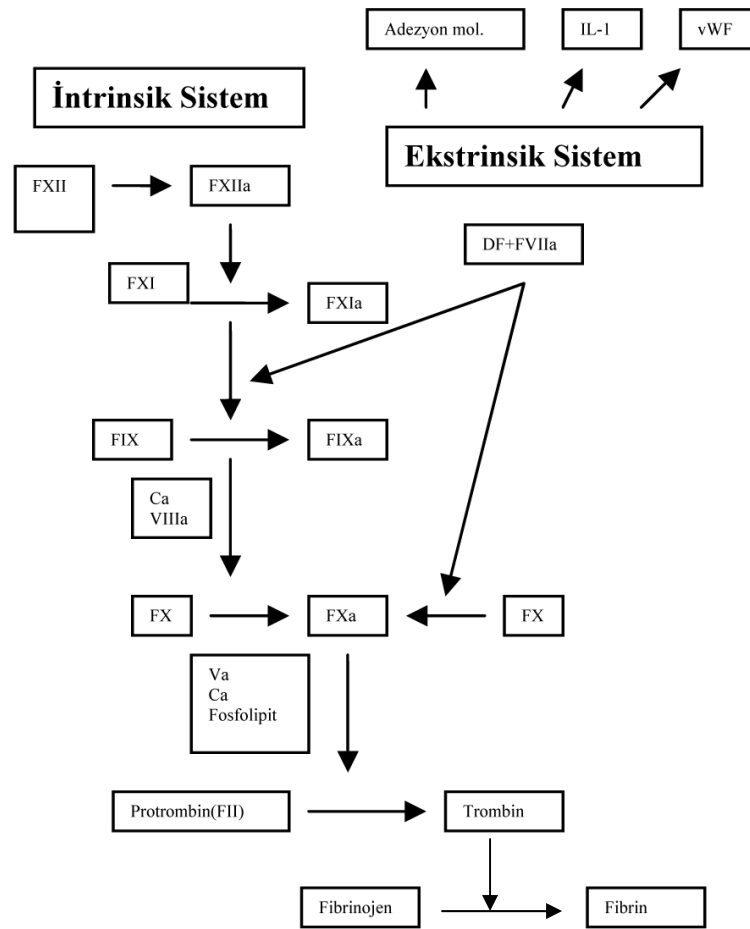
Birincil hemostazın etkin olabilmesi için gereken aşamalar trombosit adezyonu, trombosit sekresyonu ve trombosit agregasyonudur. İkincil hemostaz plazma pıhtılaşma reaksiyonlarını içerir ve sonuçta fibrin oluşur. İkincil hemostaz büyük damarlardan olan kan kaybının kontrolünde rol oynar (72).

2.2.1. Pıhtılaşma Sistemi

Geleneksel olarak pıhtılaşma sistemi intrinsik, ekstrinsik ve ortak yol olmak üzere üç bölümde incelenir.

- Ekstrinsik yol Faktör X'u aktive eden doku faktörü (DF) ve Faktör VIIa kompleksidir.
- İntrinsik yol yüksek molekül ağırlıklı kininojen, prekallikrein, Faktör XII, Faktör XI, Faktör IX, Faktör VIII'i içerir. Bu yol da Faktör X'u aktive eden Faktör IXa, Faktör VIIIa, Ca⁺² ve trombosit fosfolipid kompleksidir.
- Ortak yolda Faktör Xa ile protrombinden (Faktör II) trombin (Faktör IIa) oluşumu sağlanır. Bu olay Faktör Va, Ca⁺² ve trombosit fosfolipid kompleksi (protrombinaz kompleks) tarafından kolaylaştırılır. Ortak yolun ürünü fibrinojenden oluşan fibrindir. Bu fibrin çözünebilir özelliindedir. Daha sonra Faktör XIIIa tarafından çözünür olmayan fibrin pıhtısına dönüştürülür (şekil 1) (46).

Eskiden hem intrinsik hem de ekstrinsik yolun pıhtılaşma sistemini başlatabileceği düşünülmüştür. Günümüzde pıhtılaşma sisteminin in vivo şartlarda sadece doku faktörü (DF) üzerinden aktive olduğu anlaşılmıştır (73).



Şekil 1. Koagülasyon kaskadı (46).

2.2.2. Doğal Koagülasyon İnhibitörleri ve Fibrinolitik Sistem

Pıhtılaşmanın sadece gerekli bölgede sınırlandırılmasında doğal koagülasyon inhibitörleri ve fibrinolitik sistem görevlidir. Koagülasyon süreci doğal koagülasyon inhibitörleri ve fibrinolitik sistemle dengelenir.

Antitrombin, protein C, protein S değişik koagülasyon faktörlerinin fizyolojik inhibitörleridir. Bir başka doğal antikoagülan endotelden salınan özgün bir inhibitör olan Doku faktör yolu inhibitörüdür (DFYI). DFYI plazmada lipoproteinlere bağlı olarak dolaşır ve endotel yüzeyinde glikozaminoglikanlara bağlanır. DFYI antikoagülan etkisi iki basamaklıdır. Birinci basamakta, faktör Xa'ya bağlanarak ve Ca^{+2} bağımlı olarak Faktör Xa inhibisyonunu gerçekleştirir. İkinci basamakta DFYI-Faktör X kompleksi, Faktör VIIa'yı inhibe eder. Fibrinolitik sistemde ise plazmin rol oynar. Bu süreçte fibrinolitik yanıtı t-PA (doku plazminojen aktivatörü) ile PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitörü 1) arasındaki dinamik denge belirler (69).

2.3. Trombofili

Tromboz oluşumunu kolaylaştıran hemostatik bozukluklar genel olarak trombofili olarak adlandırılır. Normal hemostazın temel öğelerinden bir ya da birkaçının eksikliğinde (antitrombin, protein C, protein S gibi) ya da fazlalığında (trombositoz, pıhtılaşma faktörlerinde artma gibi), endotel bütünlüğünün bozulmasına yol açan durumlarda (travma, ateroskleroz, diyabet gibi), kanda mevcut bir anormallikte (antifosfolipid sendromu, sepsis, inflamasyon, bazı kanserler gibi) hemostaz patolojik seyrederek ve istenmeyen bir trombozla sonuçlanabilir (72).

Trombozis patogenezi yaklaşık 100 yılı aşan bir süre önce Virchow tarafından

- Damar duvarı değişimi (Endotel hasarı gibi),
- Kan bileşenlerinin değişimi (Hiperkoagülabilite durumları),
- Kan akımı değişimi (Staz nedenleri) üçlüsü ile açıklanmıştır (74).

Kalıtsal trombofili nedenleri arasında daha sık olarak Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, metilentetrahidrofolat redüktaz geninde homozigot C677T mutasyonu, antitrombin-III, protein C ve S eksikliği, homosisteinemi, nadir olarak da disfibrinojenemi ve plazminojen defekti sayılabilir (75). Kalıtsal trombofili nedenleri ve toplumda görülme sıklıkları tablo 3 ve 4'de gösterilmiştir. Kalıtsal trombofililerde klinik genel olarak tekrarlayıcı venöz tromboz şeklindedir, arteriyel tromboz görülme sıklığı nadirdir (76).

Tablo 3. Kalıtsal trombofili nedenleri (75)

Tablo 4. Kalıtsal trombofili nedenlerinin genel toplumda ve trombozlu hastalarda görülme sıklıkları (77).

Bozukluk	Genel toplum (%)	Trombozlu hastalar (%)
Antitrombin eksikliği	0.02	1
Protein C eksikliği	0.2	3
Protein S eksikliği	0.1	1-2
APCR/FV Leiden mut.	3-6	20
Hiperhomosisteinemi	5-10	10-25
Protrombin 20210 aleli	1-2	6
Faktör VIII yüksekliği	11	25

2.3.1. Kalıtsal Trombofili Nedenleri

Antitrombin-III (AT-III) yetmezliği

Antitrombin karaciğerde üretilen, gen lokusu 1. kromozom üzerinde olan (1q23-1q24) bir glikoproteindir (78). Kandaki anti-trombin α aktivitesinin %70'ini AT-III oluşturmaktadır. AT-III endotelial hücre yüzeyindeki endojen ya da eksojen heparine bağlanan bir plazma glikoproteinidir ve molekül ağırlığı 58 kD'dur. AT-III vasküler endotel ve hepatositlerde üretilir, plazma yarı ömrü ise 65 saattir. Heparinin antikoagülan etkinliği için gerekli olan AT-III bir serin proteaz inhibitörüdür. Özellikle

trombin inhibitörü olmakla birlikte, Faktör IXa, Xa, XIa, XIIa ve kallikrein gibi diğer aktif serin proteazları da inhibe eder. Etkisi heparin ve heparin benzeri moleküllerin varlığında artar. AT-III eksikliği ilk olarak 1965'te Egeberg tarafından tanımlanmıştır (79). Trombozlu ve kalıtsal trombofilili hastaların yaklaşık olarak % 1-2'sinde AT-III eksikliği saptanmıştır (80). AT-III eksikliği genelde otozomal dominant geçiş gösterir (13). Homozigot olgular çoğunlukla fetal yaşamda kaybedilir, bu nedenle saptanan olguların büyük çoğunluğu heterozigottur. Bir çalışmada konjenital AT-III eksikliği olan 400'den fazla olgu bildirilmiş ve bunların %20'sinde inme rapor edilmiştir (81).

Ailesel AT-III yetmezliğinin iki tipi vardır;

- Tip I kalıtsal olguların %90'ını oluşturur. AT-III'ün hem serum düzeyi hem de fonksiyonel aktivitesi düşüktür.
- Tip II'de serum düzeyi normal olmasına rağmen AT-III disfonksiyonu yani varyant AT-III vardır. Bu varyantlar
 1. AT-III reaktif bölge defekti
 2. AT-III heparin bağlayıcı bölge defekti
 3. AT-III multifonksiyonel defektidir (82, 83).

Tromboz genç yaşlarda oluşabildiği için olguların %50'sinde ilk trombotik olay 25 yaşından öncedir ve genelde tekrarlayan trombozlar şeklinde seyreder (83). AT-III yetersizliği protein C ve S eksikliğinden daha ciddidir.

Protein C ve S yetmezliği

Protein C geni 2. kromozomda (2q13-2q14), Protein S geni 3. kromozomdadır (3p11.1-3p11.2). Protein C ve kofaktörü protein S karaciğerde K vitaminine bağımlı olarak üretilir. Protein C 62 kD'luk bir glikoproteindir, plazma yarılanma ömrü 6-8 saattir. Protein S'nin ise molekül ağırlığı 69 kD'dur ve plazma yarı ömrü 42 saattir. Protein S'nin tek başına hiçbir enzimatik aktivitesi yoktur. Aktive protein C'nin antikoagülan aktivitesi için kofaktör olarak görev yapar. Plazmada protein S'nin sadece %40'ı serbesttir, %60'ı akut faz proteini olan C4b-Binding proteine bağlı halde inaktif durumdadır. Akut inflamasyon, infeksiyon, kanser ve stres durumlarında C4b-Binding proteine bağlı protein S düzeyi artar bu da protein S'nin inaktif olduğu anlamına gelir. Bu durum inflamasyon, infeksiyon, kanser ve stres halinde artan tromboz eğilimini

açıklar. Plazmadaki protein C inaktiftir. Endotel yüzeyinde pıhtılaşmanın başlaması ile trombin tarafından parçalanarak aktive olur. Trombin ve Protein S protein C'nin aktivasyonunu sağlar. Aktive protein C-S kompleksi Faktör Va ve VIIIa'yı inaktive eder. Ayrıca plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) bloke ederek indirekt fibrinolitik etki de gösterir (82).

Protein C eksikliği otozomal dominant geçişlidir. Genel populasyonda sıklığı 1/500-1/700 arasındadır. İki fenotipi tanımlanmıştır:

- Tip I'de protein C miktarı azalmıştır ve fonksiyonu yetersizdir.
- Tip II'de protein C miktarı normaldir ancak fonksiyonu bozuktur.

Protein S eksikliği de otozomal dominant geçişlidir. Kırkbeş yaş altındaki derin ven trombozlu (DVT) olgularının %10'unda neden protein S eksikliğidir. Protein S eksikliğini AT-III yetmezliği ve protein C yetmezliğinden ayıran temel özellik, arteriyel trombozlara da yatkınlık oluşturmaktır (79).

Aktive Protein C Direnci ve Faktör V Gen Mutasyonları

Aktive protein C direnci antitrombin, protein C ve S eksikliğinden 5-10 kez daha sık görülür ve otozomal dominant geçişlidir (13). Kalıtsal trombofililerin %50'sinde aktive protein C direnci olduğu bildirilmiştir (84). Aktive protein C direnci kalıtsal trombofili nedenlerinin en sık görülenidir; aktive protein C direnci olan olguların %90-95'inde Faktör V Leiden mutasyonu mevcuttur (85).

1-Faktör V Leiden Mutasyonu

Türkiye'de yapılmış bir çalışmada heterozigot Faktör V Leiden mutasyonu prevalansı %7.1 olarak bulunmuştur (86). Faktör V (Labil Faktör) tek zincirli bir plazma glikoproteinidir. Yarılanma ömrü 12-36 saattir. Molekül ağırlığı yaklaşık 330 kD'dur.

Faktör V'in %80'i plazmada %20'si trombositlerde bulunur (87). Aktif şekli (FVa) Faktör Xa ile birlikte protrombinaz kompleksinde yer alır ve trombin oluşumunu gerçekleştirir. Aktive protein C Faktör Va'yı parçalayarak antikoagülan etki gösterir. Bazı bireylerde aktive protein C'nin bu etkisine karşı direnç olduğu ve sonuçta tromboza eğilimin arttığı gösterilmiştir (85).

Faktör V geni 1. kromozomdadır (1q21-25). Genin 10. exonunun 1691 no'lu nükleotidinde Guanin ile Sitozin değişimi olması, molekülde aminoasit dizisini Arginin-506-Glutamin şeklinde değiştirmektedir. Bu değişime Faktör V Leiden mutasyonu denir. Faktör V Leiden mutasyonu, Faktör Va'nın aktive protein C tarafından inaktivasyonunu engellemektedir (88). Sonuçta tromboza eğilim artmaktadır (89).

Faktör V Leiden mutasyonunun arteriyel trombozdaki rolü henüz tam olarak netleşmemiştir (90). Bazı çalışmalarda inme için risk faktörü olarak belirtilmiş olmasına rağmen başka çalışmalarda bu ilişki doğrulanmamıştır (87, 90). Faktör V Leiden mutasyonu olan aktive protein C rezistansının inme etyolojisinde önemli olmadığı, buna karşılık Faktör V Leiden mutasyonundan bağımsız aktive protein C direncinin inmede önemli olduğu görüşü ağırlık kazanmıştır (91).

2-Faktör V Cambridge mutasyonu

Aktive protein C direncine neden olan bir diğer Faktör V mutasyonu Faktör V Cambridge mutasyonudur. Molekülde aminoasit dizisi 306. pozisyondaki arginin yerine treonin şeklinde değişmiştir (92).

3-Faktör V R2 (H1299R) mutasyonu

Faktör V geninin 13. exonunun 4070 no'lu nükleotidinde Adenin ile Guanin değişimi olması, molekülde aminoasit dizisini Histidin-1299-Arginin şeklinde değiştirmektedir. Bu değişim Faktör V R2 olarak bilinir. Faktör V R2 varyasyonunda da Faktör V seviyesi azalır ve aktive protein C direnci gelişir.

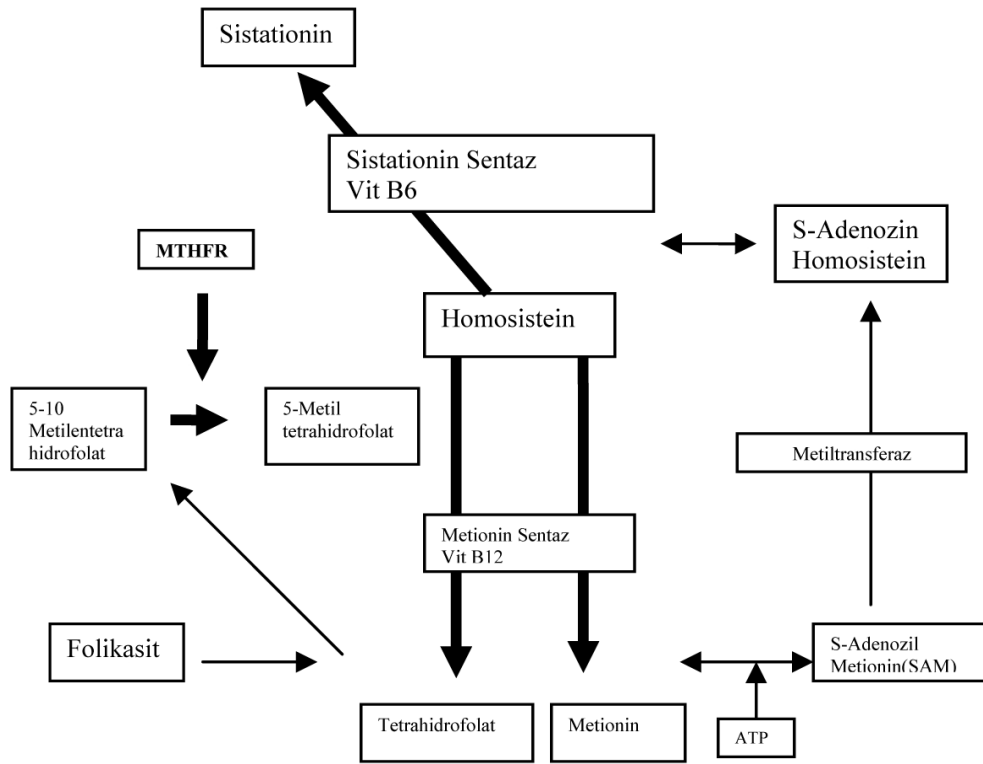
Faktör V R2 polimorfizmi geniş etnik varyasyon göstermektedir. Asya, Avustralya, Avrupa ve Afrika'da sağlıklı popülasyonda bildirilen görülme sıklığı %5-17 arasındadır (93). Kosta-Rika yerlilerinde %50'nin üzerinde, çok yüksek oranda prevalans bildirilmiştir (93). Lübnan'da yapılan bir çalışmada bu prevalans %7 olarak saptanmıştır (93).

Faktör V R2 (H1299R)'nin artmış venöz tromboemboli ile ilişkisi gösterilmiş olup, serebrovasküler hastalıklarla arasında güçlü bir ilişki saptanmamıştır (94, 95).

Hiperhomosisteinemi ve MTHFR Gen Mutasyonları

Homosistein metiyonin metabolizması sırasında oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir. Plazmada toplam homosisteinin %70'i proteinlere bağlanarak %25'i disülfid bağı ile birbirlerine bağlanarak ve %5'i de homosistein tiolacton halinde bulunur. Homosisteinin siklik tiöesteri olan homosistein thiolactonun ateroskleroz ve tromboz oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir (96).

Normalde açlık plazma homosistein konsantrasyonu 5-15 $\mu\text{mol/L}$ 'dir. Yaşa bağlı olarak plazma homosistein seviyesi hafif artma eğilimi gösterir. Şekil 2'de karbon siklusunda homosistein ve MTHFR'nin rolü gösterilmiştir (97).



Şekil 2. Karbon siklusunda homosistein ve MTHFR'nin rolü

Hiperhomosisteinemi doğumsal bir metabolizma hastalığıdır. Hem arteriyel hem de venöz tromboza neden olabildiği gösterilmiş tek kalıtsal trombofili nedenidir (74). Bazı çalışmalara göre homosistein konsantrasyonu 18.5 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde olan hastalarda tromboz riski 2.5 kat artmışken, 20 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde olan hastalarda 3-4 kat artmış bulunmuştur (82).

Hiperhomosisteinemi homosistein metabolizmasında remetilasyon veya sülfürasyonda rolü olan enzimlerin bozukluğuna bağlı olarak gelişebilir. En sık sistationin-B sentaz (CBS) ve metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) genlerini etkileyen mutasyonlar sonucu görülür (74).

Sistationin-B sentaz enzim eksikliği otozomal resesif geçişlidir. Homozigot formu yaklaşık olarak 1/200.000 sıklıkta görülür ve 200-400 µmol/L gibi ciddi hiperhomosisteinemiye neden olur. Kliniğinde mental retardasyon, tromboembolizm, iskelet yapısında bozukluk ve ektopik lentis gibi bozukluklar gelişebilir. Heterozigot formu yaklaşık %1-2 sıklıkta ortaya çıkar ve bu hastalarda açlık homosistein düzeyi yaklaşık olarak 20-30 µmol/L düzeyindedir. Erişkin yaşta görülen inme gelişiminde CBS enzim eksikliğinin MTHFR gen mutasyonundan daha az etkili olduğu düşünölmektedir (55, 98).

Hiperhomosisteineminin önemli bir diğer nedeni de metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enziminin eksikliğidir (99). Metilentetrahidrofolat redüktaz homosisteinin metionine metilasyonunda hız kısıtlayıcı basamağı katalizleyen folat bağımlı bir enzimdir (100). Bu enzim 656 aminoasitten oluşmaktadır. Metilentetrahidrofolat redüktaz geni 1. kromozomdadır (1p36.3) (101). Metilentetrahidrofolat redüktaz genindeki fonksiyonel polimorfizmler azalmış enzim aktivitesinin yaygın bir nedenidir. Genel populasyonun %15-20'si, MTHFR C677T veya A1298C varyantlarının biri açısından heterozigotur (102). Metilentetrahidrofolat redüktaz geninin C677T ve A1298C mutasyonlarının total plazma homosistein seviyesi üzerine artırıcı etkileri mevcuttur.

Son çalışmalarda MTHFR mutasyonlarının toplumda çok sık göröldüğu ve folik asit eksikliği olmayan mutantlarda homosistein düzeyinin normal olduğu gösterilmiştir. Yani yükselmiş plazma homosistein düzeyi ile MTHFR gen mutasyonları arasındaki birliktelik serum folat düzeyine bağlıdır (97, 103).

1- Metilentetrahidrofolat Redüktaz C677T Mutasyonu:

Metilentetrahidrofolat redüktaz geninin 677 no'lu nükleotidi olan sitozin ile timinin yer değiştirmesi 222. aminoasit olan alaninin valine dönüşümüyle sonuçlanmaktadır. Bu değişim enzimi termolabil hale getirir ve in-vitro koşullarda MTHFR enzim aktivitesini homozigotlarda %70, heterozigotlarda ise %35 oranında

azaltır (104). Mutant MTHFR'nin varlığı homosistein düzeyinin artması ile sonuçlanmaktadır. Bu mutasyonun prevalansı etnik gruplara göre değişkenlik gösterir. Türk popülasyonunda inme hastalarında MTHFR C677T homozigot mutasyon prevalansı yüksek bulunmuştur (105). Türk toplumunda MTHFR C677T heterozigot mutasyon sıklığı %47.4 iken MTHFR C677T homozigot mutasyon sıklığı %9.6 olarak saptanmıştır (106). Bu aleli heterozigot formda taşıyan bireylerde plazma homosistein düzeyi intermediyer aralıklardadır (105). Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T homozigot mutasyonlu hastaların plazma homosistein seviyeleri genelde 20-40 µmol/L arasındadır (55).

2- Metilentetrahidrofolat Redüktaz A1298C Mutasyonu:

Metilentetrahidrofolat redüktaz geninin 1298 no'lu nükleotidi olan adenin ile sitozinin yer değişimi sonucu, MTHFR proteininin C terminal bölgesindeki glutamat alanine dönüşür. Metilentetrahidrofolat redüktaz enziminin aktivitesi C677T mutasyonunda olduğu gibi bu mutasyonla da azalır. Yapılan bir çalışmada plazma homosistein konsantrasyonundaki artışta MTHFR A1298C homozigot mutasyonunun C677T homozigot mutasyonu kadar etkili olmadığı düşünülmektedir (101). İn-vitro koşullarda A1298C alleli homozigot olan bireylerde enzim aktivitesi %40 kadar azalmıştır ancak plazma homosistein düzeyleri kontrollere göre yüksek değildir (104). Metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C homozigot mutasyonunun çeşitli ülkelerde görülme sıklığı % 1-12 arasında değişmektedir, bu oran Türkiye'de % 6 olarak tespit edilmiştir (101).

Protrombin G20210A Gen Mutasyonu

Protrombin 11. kromozomun uzun kolundaki bir genle kodlanmıştır (107). Karaciğerde K vitaminine bağımlı olarak sentezlenen bir proteindir ve trombinin öncülüdür. Protrombin G20210A mutasyonu otozomal dominant kalıtım gösterir. Protrombin geninin 20210 pozisyonundaki guanin bazının adenine değişimi sonucunda gelişir (79). Bu mutasyon protrombin sentezini mRNA ve protein sentezi düzeyinde artırarak plazma protrombin miktarını çoğaltır. Protrombin G20210A mutasyonu normal kontrollere göre % 30 daha fazla serum protrombin seviyelerine neden olur (108). Protrombin G20210A mutasyonunun sıklığı trombozlu hastalarda %6.2 iken sağlıklı popülasyonda %2.3'dür. Protrombindeki polimorfizme bağlı ortaya çıkan

tromboz riski protrombin düzeyi ile direk ilişkilidir. Protrombin miktarı 115 IU/dl'nin üzerinde ise derin ven trombozu riski iki kat artar (82). Bu mutasyonun miyokard infarktüsü ve inme için risk faktörü olduğuna dair veriler yetersizdir ve bu konu hâlâ tartışılmaktadır (109, 110, 111).

Faktör VIII Yüksekliği

Toplumdaki DVT'li olguların %35'inde FVIII düzeyinde artış saptanmıştır. Faktör VIII düzeyi 150 UI/ml'nin üzerinde olan olgularda tromboz riski, 100 UI/ml'nin altında olan olgulara göre 6 kat daha fazladır (82). Faktör VIII düzeyi pek çok gen tarafından kontrol edilmekte ve akut faz reaktanı olarak da artabilmektedir.

Faktör XIII Gen Mutasyonu

Faktör XIII pıhtılaşma sisteminin son basamağında rol alan bir transglutaminaz enzimidir. Bir heterotetramer olan Faktör XIII aktif form olan A alt-ünite ile inaktif formda taşıyıcı görev yapan B alt-ünitesinden oluşur. Koagülasyon kaskadının sonuç fazında trombin ve Ca^{+2} tarafından aktive edilir. Trombin, Faktör XIII-A' nın N terminal ucundan Arginin 37-Glisin 38 peptid bağını ayırır. Daha sonra Ca^{+2} varlığında Faktör XIII-B subüniti ayrılır ve Faktör XIII aktif forma dönüşür. Aktif Faktör XIII fibrin monomerleri arasında kovalant bağlar oluşumunu sağlar. Ayrıca fibronektin, kollajen, a2-antiplazmin çapraz bağlarının stabilizasyonunda görev alır (112, 113). Faktör XIII fonksiyon bozukluğu yapan mutasyonlar en sık Valin 34 Lösin olmak üzere, Prolin 564 Lösin, Tirozin 204 Fenilalanin, Glutamat 651 Glisin şeklinde sıralanabilir.

Faktör XIII Valin 34 Lösin (FXIII V34L) mutasyonu faktör XIII geninin 34. pozisyonunda valin yerine lösinin geçmesiyle ortaya çıkar ve trombinin kesme bölgesinden 3 aminoasit uzaktaki bölgede değişime yol açar.

Son zamanlardaki yayınlarda FXIII V34L mutasyonunun paradoksik olarak hafif düzeyde arteriyel ve venöz trombozdan koruyucu etkisinden söz edilmektedir. FXIII V34L mutasyonu varlığının serebral infarktten koruyucu olduğu ancak hemorajik inme riskini artırdığı görülmektedir (114).

Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1 (PAI-1) Gen Polimorfizmleri

Fibrinolitik (plazminojen) sistem normal hemostaz ve tromboz gelişimi arasında kilit rol oynar. Schleef ve arkadaşları 1989'da cerrahi ve travma sonrasında

şiddetli kanama öyküsü olan yaşlı hiperfibrinolizi olan bir hastada Plazminojen aktivator inhibitör-1 (PAI-1) defekti saptanmıştır (115).

Plazminojen aktivator inhibitör-1 doku ve ürokinaz kaynaklı plazminojeni hızlı ve güçlü şekilde inaktive eder. Plazminojen aktivator inhibitör-1 karaciğerde ve vasküler endotelde üretilir, ayrıca aktive olmuş trombositlerden de salınır. Bu faktör endotele veya fibrine bağlanıp lokal fibrinolizisi sınırlandırır. Eksikliği oldukça nadirdir. Düzeyinin arttığı durumlarda ise plazminojen aktifleşmeyeceği için tromboza eğilim olur.

Plazminojen aktivator inhibitör-1 geni 7. kromozomdadır (7q21.3-q22). En sık rastlanan PAI-1 gen polimorfizminin genotip analizlerinde PAI-1 geninin promoter bölgesinin 675. pozisyonunda Guanin nükleotidinin insersiyon (5G) / delesyon (4G)'u ile ilişkili bulunmuştur. Bu durumda artmış PAI-1 mesajcı RNA salınımı ile dolaşımda PAI-1 protein düzeyleri yükselmektedir. Miyokard infarktlı, inmeli, ve diyabetli hastaları içeren çalışmalarda artmış PAI-1 aktivitesinin azalmış fibrinolitik aktiviteden sorumlu olduğu gösterilmiştir.

Bir çalışmada yüksek PAI-1 aktivitesi ile inme riskinin arttığı saptanmıştır (116). Engesser ve arkadaşları 1989'da yüksek plazma PAI-1 seviyesi ile ailesel trombofili ve kalıtım arasında bağ kuramamış olmasına rağmen artmış PAI-1 ve tromboz arasındaki neden sonuç ilişkisi birbirini destekler görünmektedir (117, 118). Farelerde yapılan transgenetik bir çalışmadan PAI-1'in artmış seviyesinin arteriyel değil venöz tıkanıklık gelişimine katkıda bulunduğu sonucu çıkarılmıştır (118).

Plazminojen aktivator inhibitör-1 4G/4G ve 4G/5G varyantlarının diğer kalıtsal trombofili nedenleri kadar etkili olmasa da trombozlu olgularda daha sık saptandığı bildirilmiştir (119). Plazminojen aktivator inhibitör-1 4G/4G genotipli hastalarda artmış trigliserit konsantrasyonları olduğu gösterilmiştir. Plazminojen aktivator inhibitör-1 seviyesinin PAI-1 4G/4G genotipli hastalarda 5G/5G genotipli hastalardan %25 daha yüksek olduğu belirtilmiştir (120).

Fibrinojen Gen Mutasyonu

Fibrinojen 600-700 Å uzunluğunda ve 38 Å genişliğinde, disülfid köprüleri ile bir arada tutulan, elipsoid ya da çomak şeklinde moleküllerden oluşmuş plazma proteindir. Fibrinojen molekülü 2A α , 2 β ve 2 γ olmak üzere altı polipeptit zincirinden

oluşur. Fibrinojen molekülünün uçları yüksek oranda negatif yüklüdür, bu özelliği suda çözünürlüğe katkıda bulunur ve diğer fibrinojen moleküllerinin uçlarını uzaklaştırarak agregasyonu önler. Karaciğerde sentezlenir. Plazmada fibrinojen düzeyi 200-400 mg/dl kadardır. Fibrinin öncülü ve bir akut faz reaktanıdır (121).

β -Fibrinojen -455GA mutasyonu, β -Fibrinojen geninin promotor bölgesinde -455. pozisyonda bulunan guanin nükleotidinin adenin nükleotidi ile yer değiştirmesi sonucu gelişir ve fonksiyonel fibrinojen molekülü sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan beta zincir transkripsiyonunda 1.2-1.5 kat artışa neden olur. Böylece yüksek plazma fibrinojen seviyesi ile ilişkilidir. β -Fibrinojen -455 AA genotipi taşıyanlarda fibrinojen düzeyleri, β -Fibrinojen -455 GG ve β -Fibrinojen -455 GA taşıyanlara göre daha yüksektir (122). Sigara içenlerde bu mutasyon daha belirgin beta zincir transkripsiyonu artışına neden olur (123).

A alelinin varlığı erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda daha belirgin olmak üzere fibrinojen seviyesinin artmasına katkıda bulunur. Bir çalışmada A alelinin görülme sıklığı iskemik kalp hastalığı görülenlerde ve görülmeyenlerde benzer bulunmuş ve bu mutasyonun varlığının iskemik kalp hastalığı için hazırlayıcı olmadığı düşünülmüştür (124). Kesler ve arkadaşlarına göre ise fibrinojen platelet agregasyonunu artırarak kanın akışkanlığını azaltır bu nedenle hiperfibrinojenemi kardiyovasküler hastalıklar ve iskemik inme için önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (125). Martiskainen ve arkadaşları β -Fibrinojen -455GA homozigot mutasyon taşıyanların küçük damar hastalığına bağlı inme ile (126), Liu ve arkadaşları ise büyük damar hastalığına bağlı inme ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (127).

HPA (Human Platelet Alloantigens) (GP IIIa) Gen Polimorfizmi

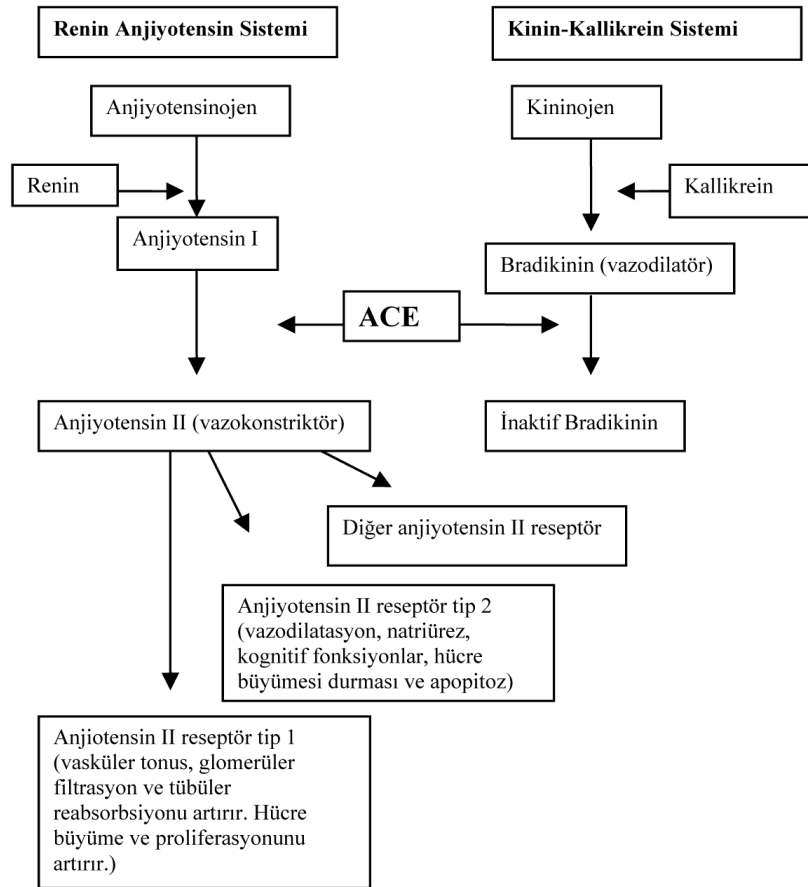
Birincil hemostazın etkin olabilmesi için gereken aşamalar trombosit adezyonu, trombosit sekresyonu ve trombosit agregasyonudur. Trombositler hasar sonucu açığa çıkan vasküler subendotelial bölgedeki kollajene direkt glikoprotein Ia/IIa reseptörü aracılığı ile veya GP Ib-IX/V reseptörü ile endoteldeki von Willebrand faktöre bağlanarak yapışırlar. Takiben trombositler granül içeriklerini salgılayarak yeni trombositlerin aktif hale gelmesini sağlarlar. Aktive olmuş trombositler GP IIb/IIIa reseptörleri ve fibrinojen aracılığı ile kümeleşerek primer hemostatik tıkaçı oluştururlar (70).

Adhezyon ve agregasyonda görev alan glikoproteinler içerisinde en önemlileri GPIIIa (HPA-1), GPIb (HPA-2), GPIIb (HPA-3) ve GPIa'dır (HPA-5) (128). HPA 1(GP IIIa) geni 17. kromozomdadır (17q21) (129). GPIIIa A1/A2 polimorfizminde 1565. pozisyondaki timin ile sitozin yer değiştirmesi ile sentezlenen proteinde 33. pozisyonda lösin yerine prolin aminoasit değişikliği olur.

Farklı inme nedenleri ayırt edilmeden yapılmış bazı çalışmalar inme ile A2 aleli arasındaki ilişkiyle ilgili olarak negatif sonuç vermiştir (130). Yapılan çalışmalar artmış A2 aleline sahip olanlarda koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü ve stent takılmış hastalarda restenoz riskinin yüksek olduğunu göstermiştir (131).

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim Gen Polimorfizmi

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) epitelyal ve endotelyal hücrelerin yüzeylerinde yaygın olarak dağılım gösteren çinkolu bir metalloproteazdır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye dönüştürüp, vasküler hipertrofi ve vazokonstrüksiyon yaparak aterosklerotik sürece dahil olur. Ayrıca ACE, nitrik oksit üretimini stümüle ederek vazodilatatör etki gösterdiği kabul edilen bradikininin indirgenmesinden de sorumludur (132). Şekil 3'de renin-anjiyotensin ve kinin-kallikrein sistemi gösterilmiştir (133).



Şekil 3. Renin-Anjiyotensin ve Kinin-Kallikrein sistemi

Anjiyotensin dönüştürücü enzim geni 26 eksondan oluşur, 17. kromozom üzerinde 21 kb'lık yer kaplar ve 1306 aminoasitli bir protein kodlar. Bu dizide sık görülen intron 16'da 287. baz eşleşmesinde tekrar dizisi varlığı (I aleli) veya yokluğu (D aleli) ile oluşan polimorfizmden söz edilir (133, 134).

Anjiyotensin dönüştürücü enzimin genetik polimorfizmi ACE aktivitesinde belirleyici rol alır. Örneğin D aleli için homozigot olan bireyler I alleli için homozigot olanlarla karşılaştırıldığında ACE D/D geni taşıyanlarda ACE aktivitesinin %56 oranında arttığı gösterilmiştir (135). Anjiyotensin dönüştürücü enzim I/D genotipli kişiler orta derecede ACE aktivitesi artışı gösterirler (136). Anjiyotensin dönüştürücü enzimin I/D gen polimorfizminin değişik etnik gruplarda miyokard infarktüsü, inme, diyabetik nefropati ve hipertansiyon gibi bir takım hastalıklar için risk faktörü olduğu öne sürülmüştür, ama çalışmalar sonucunda elde edilen veriler bu düşüncüyü desteklememektedir (137). Türkiye'de yapılan bir çalışmada da ACE I/D

polimorfizminin, iskemik inme gelişiminde genetik risk faktörü olmadığı yönünde sonuçlar elde edilmiştir (133).

Apo E Gen Polimorfizmi

Genetik faktörler lipoprotein düzeyini etkileyerek aterosklerozun oluşumunda önemli bir rol oynar. Lipoproteinlerin plazma düzeyleri ve metabolik hızları yüzeylelerinde bulunan apolipoproteinler tarafından kontrol edilmektedir (138). Bir lipoprotein bileşeni olan protein yapısındaki Apolipoprotein E (Apo E) düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptörleri için ligand olarak görev yapar, şilomikronların ve çok düşük dansiteli lipoproteinlerin (VLDL) taşınmasında rol oynar (139). ApoE'nin yapı ve işlevindeki değişiklikler lipoprotein konsantrasyonunu etkiler.

Apo E başlıca karaciğer tarafından sentezlenmekle birlikte diğer plazma proteinlerinden farklı olarak santral sinir sisteminde astrositler, schwann hücreleri ve oligodendrositler tarafından da sentezlenir (140).

Apo E 19. kromozomun uzun kolundaki 19q13.2 geniyle kodlanır (141), molekül ağırlığı 34.000 daltondur (138). Apo E geni polimorfiktir; ϵ_2 , ϵ_3 , ϵ_4 olmak üzere üç alele sahiptir ve bu aleller ϵ_2/ϵ_2 , ϵ_2/ϵ_3 , ϵ_2/ϵ_4 , ϵ_3/ϵ_3 , ϵ_3/ϵ_4 , ϵ_4/ϵ_4 genotiplerini oluşturur. Sonuçta E2, E3, E4 diye isimlendirilen üç tane izomorfik protein açığa çıkar. Apo E2 protein taşıyan bireylerde en az bir ϵ_2 alleli, Apo E4 protein taşıyan bireylerde en az bir ϵ_4 alleli bulunmaktadır. Apo E3 protein taşıyan bireyler ϵ_3 alleli için homozigottur (140). Her üç fenotipin ateroskleroz riski açısından diyet ve çevreye yanıtları farklıdır. Apo E'nin E4 polimorfizmi olan bireylerde E2 polimorfizmi olan bireylere göre plazma LDL konsantrasyonu daha yüksektir. Hem E2, hem de E4 polimorfizmi olan bireylerde ise homozigot E3 polimorfizmi olanlara göre trigliserit konsantrasyonu daha yüksektir (142,143). Apo E4 polimorfizminin lipid profilinde neden olduğu değişiklikler ve okside LDL ile olan muhtemel bağlantısının aterosklerotik kalp hastalığına yatkınlık sağladığını düşündüren çalışmalar (138) olmakla birlikte, hemorajik ve iskemik inme geçirmiş hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada Apo E polimorfizmlerinin kontrol grubuna göre farklı olmadığı gösterilmiştir (144).

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmaya katılan tüm bireyler çalışmanın amacı konusunda bilgilendirilerek onayları alındı. İnmeli grupta afazi, bilinç düzeyi değişikliği gibi nedenlerle onay veremeyecek olgularda onay hasta yakınlarından alındı. Çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Yine çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 1783-TU-09 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde izlenen hastalar içinden, akut veya kronik dönemde inme geçirmiş 238 hasta ile daha önce inme geçirmemiş yaş ve cinsiyet özelliği çalışma grubuna benzer 238 bireyden oluşan kontrol grubu oluşturuldu.

Hasta ve kontrol grubunda demografik veriler çalışmaya katılan kişilerin kendilerinden ya da kişilerin bilgi vermesini kısıtlayan bir bulguları olması durumunda yakınlarından elde edilmiştir. Demografik verilerde kişilerin yaşı, sigara alkol kullanımı ve beslenme alışkanlıkları sorgulandı. Beslenme alışkanlığı ağırlıklı olarak kırmızı et tüketimi veya Akdeniz diyeti olarak nitelenen sebze, meyve ve beyaz et tüketimi olarak iki grupta incelendi. Yine kişilerin özgeçmişlerinde hipertansiyon, diyabet, kalp kapak hastalığı, koroner arter hastalığı, kardiyak ritim bozukluğu ve hiperkolesterolemi gibi inme risk faktörlerinin olup olmadığı değerlendirildi.

İnme ve kontrol grubundaki tüm bireylerde açlık kan şekeri, lipit profili, tiroid fonksiyon testleri, homosistein ve vitamin B12 düzeyleri değerlendirildi.

Çalışmaya katılan bireylerin hepsinde elektrokardiyografik inceleme uygulandı. İnmeli ve kontrol grubunda seçilmiş olgularda ayrıca transtorasik ekokardiyografik inceleme uygulandı.

İnmeli hastalarda beyin görüntülemesi BT ya da MR ile yapıldı. Yine inmeli hastalarda karotid vertebral doppler USG incelemesi yapıldı.

Bu laboratuvar değerlendirmelerinde elde edilen verilerle hastalar iskemik ve hemorajik olarak iki gruba ve iskemik inmeli olgular da TOAST sınıflamasına göre 5 gruba ayrıldı.

Tüm katılımcılardan Faktör V, MTHFR, Protrombin, β -Fibrinojen, Faktör XIII gen mutasyonlarını ve HPA, PAI, APO, ACE gen polimorfizmlerini saptamak için

EDTA'lı tüpe 3 ml venöz kan örneği alındı. DNA izole edilerek multipleks polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile bu mutasyonların gen dizileri invitro olarak çoğaltıldı. Revers insitu hibridizasyon yöntemi ile "Cardiovaskuler Diseas Strip Assay" (Vienna Lab, Austria) kiti kullanılarak mutasyonlar çalışıldı.

DNA izolasyonu

"Invisorb Spin Blood Mini" (Invitex, Berlin) kiti kullanılarak, sırası ile aşağıdaki işlemler gerçekleştirilerek yapıldı.

1. EDTA'lı kan örneklerinden 1.5 ml'lik tüplere 200 µl koyuldu, üzerine 200 µl lizis buffer A eklendi.
2. Örneklerin üzerlerine 20 µl proteinaz K koyuldu, vortekslenip 56 °C'de termomikserde (Thermo-Rock, Sweden) 10 dakika inkübe edildi.
3. İnkübasyondan sonra tüplerin içine 400 µl binding buffer B6 konulup, vortekslendi.
4. Spinfilter (süzgeç) 2 ml'lik başka ependorflara yerleştirildi. Numunelerin hepsi bu ependorflara pipetlendi ve bir dakika inkübe edildi. 12.000 rpm de iki dakika santrifüj edildi. Altta kalan sıvı atılıp, spinfilterlar içindeki materyalle birlikte yeni bir 2 ml'lik ependorfa yerleştirildi.
5. Örneklerin üzerine 500 µl lik wash buffer I koyuldu ve 12.000 rpm de bir dakika santrifüj edildi. Altta kalan sıvı atılıp, spinfilterlar tekrar içindeki materyalle birlikte yeni bir 2 ml'lik ependorfa yerleştirildi.
6. Örneklerin üzerine 800 µl wash buffer II koyuldu. 12.000 rpm de bir dakika santrifüj edildi. Alttaki sıvı döküldü ve son hızda dört dakika tekrar santrifüj edildi.
7. Spinfilterler içlerindeki materyalle birlikte 1.5 ml lik ependorflara yerleştirilip, üzerlerine 200 µl elution buffer D konuldu ve bir dakika inkübe edildi. 10.000 rpm de bir dakika santrifüj edildi. Altta kalan materyal (DNA) -20 °C de saklandı.

Protrombotik genler için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi

Faktör V, MTHFR, Protrombin, PAI-1, β-Fibrinojen, Faktör XIII ve HPA gen zincirlerine çift primerler kullanılarak PCR multipleks tekniği ile invitro amplifikasyon yapılmıştır.

Her bir hasta için PCR karışımı; 15 µl amplifikasyon mix A (Vienna Lab, Austria), 5 µl taq polimeraz (Applied Biosystems, Germany), 5 µl DNA birinci reaksiyon tüpüne eklendi ve 15 µl amplifikasyon mix B (Vienna Lab, Austria), 5 µl taq polimeraz (Applied Biosystems, Germany), 5 µl DNA ikinci reaksiyon tüpüne eklendi.

Tüpler, "termal cycler"a (Applied Biosystems, Germany) yerleştirildi, PCR ilk siklуста 94 °C'de iki dakika denaturasyonu takiben; 94 °C'de 15 saniye (denatürasyon), 58 °C'de 30 saniye (renatürasyon) ve 72 °C'de 30 saniye (elongation: uzama) olacak şekilde 35 siklуста yapıldı. Son siklустan sonra 72 °C'de 180 saniye süren bir siklуст daha yapılarak tamamlandı.

Revers insitu hibridizasyon yöntemi

Amplifikasyon ürünleri oligonükleotid probalar içeren test striplerle hibridize edilerek dokuz bölgede mutasyon incelemesi yapılmıştır.

Hibridizasyon otomatik inkübatör (Auto Lipa Innogenetics, Sweden) içerisinde 2,5 saat süren bir işlemle gerçekleştirildi. Hibridizasyon sonrasında streptavidin alkalin fosfataz kullanılarak ilgili gen dizilerine ait bantların renk gelişimi gözlemlendi.

Araştırmaya dahil edilen değişken tipleri; bağımlı değişken ve bağımsız değişkenler şeklindedir.

- Bağımlı Değişken: Hastalık durumu (inme grubu / sağlam grup).
- Bağımsız Değişkenler: yaş, sistolik-diastolik kan basıncı, biyokimyasal parametreler (glukoz, BUN, kreatinin, kolesterol, HDL, LDL, VLDL, trigliserit, vitamin B12, homosistein, T3, T4, TSH) gibi sürekli veriler ile; cinsiyet (erkek / kadın), beslenme durumu (kırmızı et ağırlıklı beslenme / Akdeniz diyeti), sigara, alkol, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, kardiyak problem, EKG'de ritm bozukluğu (var/yok). Mutasyon tipleri; Faktör-V (H1299R), B-Fibrinojen -455GA, PAI-1, HPA 1, MTHFR (A1298C), ACE, Apo-E, Faktör-XIII (V34L), Faktör-V Leiden (G1691A), MTHFR (C677T) ve Protrombin (G20210A) gibi gruplanmış verileri içermektedir.

Veriler SPSS 15.0 paket programında tanımlayıcı istatistik, ki-kare, bağımsız iki grup t testi ve lojistik regresyon testleri ile analiz edildi. İnme ve kontrol grubunda karşılaştırılan bağımsız değişkenlerden istatistiksel olarak anlamlı bulunanlar lojistik regresyon analizine alındı. $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Veri sunumu sayı, yüzde değerler, ortalama, standart sapma, en küçük-en büyük değerler kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 238 inmeli hastanın yaşları 17 ile 96 (ortalama 65.8 ± 14.4) arasındaydı; olguların 114'ü (%47.9) kadın, 124'ü (%52.1) erkekti. Kontrol grubundaki 238 bireyin ise yaşları 28-90 (ortalama $61.8-13.2$) arasındaydı. Bu gruptaki olguların 130'u (%54.6) kadın, 108'i (%45.4) erkekti. İnme ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($p:0.142$). Her ne kadar kontrol grubu ile inmeli grup yaş ortalamaları birbirine yakın görünse de inmeli hasta grubu kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yaşlıydı ($p: 0.002$).

İnmeli hastaların %89.1'inde (212) iskemik, %10.9'unda (26) hemorajik inme saptandı. İskemik inmeli olguların TOAST sınıflandırmasına göre dağılımı Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. İskemik inmeli olguların TOAST sınıflamasına göre dağılımları

İnme Tipi	n (%)
Nedeni Belirlenemeyen	108 (50.9)
Lakün	59 (27.8)
Kardiyoembolizm	26 (12.3)
Geniş Arter Ateroskleroza	19 (9.0)
Toplam	212 (100.0)

Araştırmadaki hasta ve kontrol gruplarının bazı değişkenlerle karşılaştırılması yapıldığında (tablo 6);

İnme grubunun sistolik kan basıncı değerlerinin ortalaması (141.03 ± 26.05), kontrol grubuna göre (136.30 ± 24.24) yüksek bulundu. Bu ortalama istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p:0.041$). Yine inme grubunun diastolik kan basıncı değerlerinin ortalaması (83.7 ± 11.23), sağlam gruba göre (83.15 ± 9.66) yüksekti. Ancak bu değer istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmadı ($p:0.501$).

İnme geçiren hastaların Akdeniz diyeti uygulama oranı, kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Bu oran istatistiksel olarak anlamlıydı ($p: 0.016$).

İnme tanısı alan hastalarda kardiyak problem ve ritim bozukluğu (atrial fibrilasyon ve diğer patolojiler) görülme oranı, kontrol grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p_1:0.000$, $p_2:0.000$).

Erkek cinsiyet, sigara kullanma, düşük alkol tüketimi, diyabet varlığı, yüksek lipit düzeyleri gibi değişkenlerin oranı, inme tanısı alan grupta, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmasına rağmen, aralarında istatistiksel anlamlılık görülmemiştir.

Çalışmamızda inme geçiren hastalarda; glukoz, BUN, homosistein ve serbest T4 değerlerinin ortalaması kontrol grubuna göre yüksek; total kolesterol, HDL kolesterol, serbest T3 ve TSH değerlerinin ortalaması ise düşük saptanmış olup, bu ortalamalar istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($P<0.05$) (tablo 6).

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubundaki serebrovasküler hastalık risk faktörlerinin dağılımı.

Değişkenler	İskemik İnme	Kontrol	p
Yaş	65.80 ± 14.41	61.82 ± 13.22	0.002
Cinsiyet, Kadın (%)	47.9	54.6	0.142
Akdeniz diyeti (%)	60.1	70.6	0.016
Sigara (%)	38.2	37.0	0.777
Alkol (%)	13.9	17.2	0.312
Diyabet (%)	29.8	23.5	0.120
Hipertansiyon (%)	60.5	42.9	0.000
Hiperlipidemi (%)	27.7	22.7	0.205
Kardiyak Problem (%)	39.5	18.5	0.000
Sistolik Kan Basıncı, mmHg	141.03 ± 26.05	136.30 ± 24.24	0.041
Diastolik Kan Basıncı, mmHg	83.7 ± 11.23	83.15 ± 9.66	0.501
EKG’de Ritim Bozukluğu (%)	26.1	3.8	0.000
Glukoz (mg/dl)	121.30 ± 44.67	106.10 ± 42.52	0.000
BUN (mg/dl)	22.09 ± 13.08	18.68 ± 12.10	0.003
Kreatinin (mg/dl)	0.98 ± 0.39	0.96 ± 0.28	0.550
Total Kolesterol (mg/dl)	181.78 ± 48.39	193.42 ± 48.96	0.009
HDL Kolesterol (mg/dl)	40.35 ± 12.21	48.70 ± 14.46	0.000
LDL Kolesterol (mg/dl)	113.72 ± 37.21	115.92 ± 41.73	0.544
VLDL Kolesterol (mg/dl)	28.07 ± 17.15	29.96 ± 18.86	0.253
Trigliserit (mg/dl)	140.50 ± 85.68	149.85 ± 94.34	0.258
Vitamin B12 (pg/ml)	473.81 ± 363.70	478.89 ± 388.57	0.883
Homosistein (µmol/l)	14.23 ± 7.39	12.87 ± 6.78	0.039
sT3 (pg/ml) (1.71- 3.71)	2.48 ± 1.01	2.78 ± 0.60	0.000
sT4 (ng/dl) (0.71- 1.47)	1.19 ± 0.84	0.91 ± 0.25	0.000
TSH (pg/ml) (0.35- 4.94)	1.16 ± 1.70	1.56 ± 2.29	0.032

Çalışmamızda her iki grupta herhangi bir kardiyak problemi olanların oranı %29.0 olarak belirlenmiştir. İnme geçiren grupta sırası ile atriyal fibrilasyon ve koroner arter hastalığı görülme oranları %25.63-%23.94 iken, kontrol grubunda bu oranlar %2.94-%7.98'di. Kardiyak sorunların dağılımı Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubundaki kardiyak problemlerinin dağılımı

Kardiyak Problem	İnme Grubu n (%)	Kontrol Grubu n (%)
Ritim Bozukluğu	39 (29.1)	12 (27.2)
Kalp Yetmezliği	34 (25.4)	9 (20.5)
Koroner Arter Hastalığı	55 (41.0)	22 (50.0)
Kapak Hastalığı	6 (4.5)	1 (2.3)
Toplam	134 (100.0)	44 (100.0)

Bir olguda bir ve/veya birden fazla kardiyak problem mevcuttur.

İnme olgularının 198'inde (%83.2) ilk serebrovasküler atak mevcuttu, 40 inme hastasında ise (%16.8) rekürren atak mevcuttu.

İnmeli olguların 36'sında (%15.2) daha önce çekilmiş BBT'leri olması nedeniyle görüntüleme yöntemi uygulanmadı. Beyin BT görüntüleme sonuçlarında 178'inin (%74.8) iskemik, 22'sinin (%9.2) hemorajik, 2'sininde (%0.8) kronik infarkt üzerine hemorajik dönüşüm gösterdiği belirlenmiştir.

Tüm katılımcıların 164'ünün (%34.5) karotis vertebral arter doppler (KVAD) USG'si yapılmış olup, sonuçları Tablo 8'te gösterilmiştir.

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubundaki mevcut karotis vertebral arter doppler USG sonuçlarının dağılımı

KVAD USG	İnme Grubu n (%)	Kontrol Grubu n (%)
Normal	45 (29.2)	3 (30.0)
Aterom Plağı	75 (48.7)	6 (60.0)
Stenoz	34 (22.1)	1 (10.0)
Toplam	154 (100.0)	10 (100.0)

Ekokardiyografi incelemeleri 76'sı inmeli, 8'i kontrol grupta olmak üzere 84 olguda (%17.6) uygulanmıştır. Ekokardiyografi sonuçlarının inme ve kontrol grubuna göre dağılımları Tablo 9'da belirtilmiştir.

Tablo 9. İnme ve kontrol grubunda ekokardiyografik inceleme bulgularının dağılımı

EKO	İnme Grubu n (%)	Kontrol Grubu n (%)
Normal	8 (10.5)	2 (25.0)
Kapak Patolojisi	31 (40.8)	2 (25.0)
Duvar Hipokinezisi	13 (17.1)	1 (12.5)
Kapak Patolojisi + Duvar Hipokinezisi	19 (25.0)	3 (37.5)
Kapak Patolojisi + Duvar Hipokinezisi + Trombüs	5 (6.6)	0 (0.0)
Toplam	76 (100.0)	8 (100.0)

Çalışmaya katılan tüm olguların Faktör-V H1299R, B-Fibrinojen -455GA, MTHFR A1298C, Faktör-XIII (V34L), Faktör-V Leiden (G1691A), MTHFR C677T ve Protrombin G20210A mutasyonlarının olup olmadığına ve PAI-1, HPA 1, ACE, Apo-E, polimorfizmlerine bakıldı. Mutasyonların gruplara göre sıklığı ve istatistiksel anlamlılıkları Tablo 10 ve Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 10. Protrombin gen mutasyonlarının inme ve kontrol gruplarına göre dağılımı.

Mutasyon Tipi	İskemik İnme		Kontrol	
	Heterozigot (%)	Homozigot (%)	Heterozigot (%)	Homozigot (%)
Faktör-V (H1299R)**	43.7	-	20.6	0.4
B-Fibrinojen (-455G>A)**	39.9	5.9	43.7	1.3
MTHFR (A1298C)	41.2	10.9	41.2	16.4
Faktör-XIII (V34L)	26.5	1.7	25.6	3.4
Faktör-V Leiden (G1691A)**	13.9	1.3	8.8	-
MTHFR (C677T)	32.8	22.7	23.5	28.2
Protrombin (G20210A)	6.3	-	4.2	-

** Ki-kare testi, p<0.05

Tablo 11. Olguların protrombin gen polimorfizmlerinin gruplara göre dağılımı

Polimorfizm Tipi	Fenotip	Gruplar	
		İskemik İnme (%)	Kontrol (%)
PAI-1	4G / 4G	22.3	25.2
	4G / 5G	70.2	62.2
	5G / 5G	7.6	12.6
HPA-1	a / a	76.1	75.6
	a / b	22.7	22.7
	b / b	1.3	1.7
ACE	I / I	16.0	16.4
	I / D	53.4	51.3
	D / D	30.7	32.4
Apo-E	2 / 2	0.4	0.4
	2 / 3	9.7	12.2
	2 / 4	0.4	1.7
	3 / 3	73.1	68.9
	3 / 4	16.4	16.8

İnme tanısı alan hastalarda risk faktörlerinin etkisini araştırmak için yapılan lojistik regresyon analizine, tüm bu karşılaştırmalar sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bulunan bağımsız değişkenler alınmıştır. Analiz sonuçlarına geçmeden önce oluşturulan modelin uyumuna baktığımızda; bağımsız değişkenlerin de katılımı ile model uyumu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır. Yani model iyi bir uyum göstermektedir (Ki-kare:173.394, SD:19, p:0.000).

Modelin olguları öngörme oranı için olasılık analizi kullanıldı. Kurulan modelin, gruptaki olguların inme durumlarını %73.5 oranında doğru belirlediği, buradan da modelin iyi bir uyum gösterdiği görülmektedir (Tablo 12).

Tablo 12. İnme hastaları için sınıflandırma sonuçları

Gözlenen	Tahmin Edilen Kontrol / İnme	Doğrulama oranı (%)
Kontrol	185 / 53	77.7
İnme	73 / 165	69.3
Genel		73.5

Lojistik regresyon analizi sonucunda değişkenlere ait katsayılar (B), katsayılarla ilişkin önemlilik düzeyleri (p), olasılıklar oranı (ODDS) ve % 95 güven aralığı değerleri sunulmuştur (Tablo 13).

Oluşturulan modeldeki bağımsız değişkenler içinde HDL kolesterol, T3, T4 tiroid hormonları ve EKG’de ritm bozukluğunun model içindeki etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Analizdeki olasılıklar oranına göre, HDL kolesterol düzeyinde bir birim düşme ile inme geçirme riski sağlam gruba göre 0.9 kat daha fazladır. T3 değerinin bir birim düşüşü ile kişilerin inme geçirme riskleri 0.5 kat, T4 değerinin bir birim artışı ile ise 6.4 kat artmaktadır. Yine EKG’de ritm bozukluğu olanların inme geçirme riski, EKG’de ritm bozukluğu bulunmayanlara göre 5.9 kat daha fazla tespit edilmiştir. Lojistik regresyon analizine göre, diğer bağımsız değişkenlerin modele etkileri ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Tablo 13. Olguların lojistik regresyon analiz sonuçları

Değişkenler	B	p	ODDS Oranı	%95 Güven Aralığı (CI)
Beslenme Durumu (1)	0.330	0.165	1.391	0.872-2.219
Hipertansiyon (1)	0.459	0.052	1.583	0.996-2.515
Kardiyak Problem (1)	0.198	0.481	1.219	0.703-2.113
Ritim Bozukluğu (1)	1.768	0.000	5.859	2.435-14.097
Yaş	-0.007	0.457	0.993	0.975-1.011
Glukoz (mg/dl)	0.005	0.068	1.005	1.000-1.010
BUN (mg/dl)	-0.004	0.722	0.996	0.977-1.016
Total Kolesterol (mg/dl)	0.001	0.749	1.001	0.996-1.006
HDL Kolesterol (mg/dl)	-0.037	0.000	0.964	0.944-0.983
Homosistein ($\mu\text{mol/l}$)	0.026	0.123	1.026	0.993-1.060
sT3 (pg/ml)	-0.604	0.000	0.547	0.406-0.736
sT4 (ng/dl)	1.865	0.000	6.454	2.843-14.651
TSH (pg/ml)	-0.030	0.604	0.970	0.865-1.088
Faktör V (H1299R)		0.205		
Faktör V (H1299R) (1)	0.450	0.075	1.568	0.955-2.575
Faktör V (H1299R) (2)	-20.508	1.000	0.000	0.000-0.001
β -Fibrinojen (-455GA)		0.147		
β -Fibrinojen (-455GA) (1)	-0.263	0.252	0.769	0.490-1.205
β -Fibrinojen (-455GA) (2)	1.010	0.161	2.746	0.670-11.255
Faktör V Leiden (G1691A)		0.656		
Faktör V Leiden (G1691A) (1)	0.346	0.359	1.414	0.675-2.962
Faktör V Leiden (G1691A) (2)	21.981	0.999	0.000	0.000-0.001
İnme Hastalığı (sabit)	0.125	0.900		

(1) Herbir birim artışı veya heterozigot mutasyonu ifade etmektedir.

(2) Homozigot mutasyonu ifade etmektedir.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Son yıllarda özellikle venöz tromboembolide önemleri ön plana çıkan protrombotik gen mutasyonlarının arteriyel inmede de rol alabilecekleri düşünülerek çalışmalar yapılmıştır. Bununla birlikte protrombotik gen mutasyonları ile inmeli hastalar arasındaki bağlantıyı inceleyen epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen sonuçlar birbirinden farklılık gösterebilmektedir (8).

Faktör V Leiden mutasyonu, Faktör Va'nın aktive protein C tarafından inaktivasyonunu engellemektedir (88). Sonuçta tromboza eğilim artmaktadır (89). Faktör V Leiden mutasyonu derin ven trombozu ile ilişkilidir. Faktör V Leiden mutasyonunun arteriyel trombozdaki rolü henüz tam olarak belirlenememiştir (90). Faktör V ve protrombin homozigot gen mutasyonlarının inme riskini artırdığı düşünülse de heterozigot mutasyonlardaki artışın inme riski ile açık bir ilişkisi yoktur (7). Bazı çalışmalarda inme için risk faktörü olarak belirtilmiş olmasına rağmen başka çalışmalarda bu ilişki doğrulanmamıştır (87, 90). Longstreth ve arkadaşları bir çalışmalarında, yaş ortalaması 36.6 yıl olan 106 kadın hasta ve yaş ortalaması 37.7 yıl olan 391 sağlıklı kadını karşılaştırmıştır (110). Hasta grubunun 2'sinde venöz inme, 104'ünde arteriyel (54'ü hemorajik, 41'i iskemik, 9'u arteriyel diseksiyon kaynaklı olmak üzere) inme saptamışlardır. Kontrol grubunda 16, hasta grubunda ise sadece 1 hastada Faktör V Leiden mutasyonu saptanmıştır (hasta grubunda %0.9, kontrol grubunda %4.1). Bu çalışma sonucunda Faktör V Leiden mutasyonunun genç kadınlarda inme için önemli bir risk faktörü olmadığı kanaatine varılmıştır.

Chaturvedi ve arkadaşları 55 yaş altı 38 Afrika kökenli Amerika'lı hastayla yaptıkları çalışmada Faktör V Leiden mutasyonunun inme için majör bir risk faktörü olmadığını bildirmişlerdir (145).

Ridker ve arkadaşları 374'ü miyokard infarktüsü, 209'u inme ve 121'i derin ven trombozu veya pulmoner emboli geçirmiş hastaları karşılaştırmışlardır. Faktör V Leiden mutasyonu miyokard infarktüsü geçirenlerde %6.1 oranında, inme geçiren hastalarda %4.3 oranında, derin ven trombozu veya pulmoner emboli geçirenlerde ise %11.6 oranında saptanmıştır (146). Bu çalışmadan da arteriyel inme ile Faktör V Leiden mutasyonu arasındaki ilişkinin, derin ven trombozu ile Faktör V Leiden mutasyonu arasındaki ilişkiye göre daha hafif düzeyde olduğu anlamı çıkarılabilir.

Kontula ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da 236 iskemik inmeli hastayla 137 kişilik kontrol grubu karşılaştırılmış ve hastalar arasında Faktör V Leiden heterozigot mutasyonu %3.8, kontrol grubunda ise %2.9 bulunmuştur (147).

Albucher ve arkadaşları 30 iskemik inme geçirmiş hastanın 3'ünde Faktör V Leiden heterozigot mutasyonu ve aktive Protein C direnci saptamışlardır (148). Aynı çalışmada sağlıklı 75 bireyin sadece 1'inde aktive Protein C direnci bulmuşlardır (%1.33). Bu çalışmadaki sonuçlar aktive Protein C direncinin iskemik inme için risk faktörü olduğunu destekler görünmektedir.

Press ve arkadaşları iskemik serebrovasküler olay ile hiperkoagülabiliteye neden olan bu yaygın durum arasındaki bağı belirlemek için inmeli hastalarla kontrol grubu arasında Faktör V Leiden mutasyonun görülme sıklığını karşılaştırmışlardır (90). Press ve arkadaşlarının çalışmasında akut iskemik inmeli 161 yaşlı hastanın, 116'sında yaş dışında risk faktörü tanımlanamamıştır. Kontrol grubu ise 54'ü yaşlı sağlıklı yaşlı ve diğerleri genç sağlıklı olan 287 bireyden oluşturulmuştur. İskemik inme geçirenlerin grubunda Faktör V Leiden heterozigot mutasyon oranı %2.5 olarak bulunmuştur. Yaşlı inme geçiren hastalarla kontrol grubu Faktör V Leiden heterozigot mutasyon yaygınlığı açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Sonuç olarak venöz tromboz yatkınlığına neden olan ve yaygın görülen, Faktör V Leiden heterozigot mutasyonunun yaşlılarda iskemik inme gelişimi için önemli bir genetik risk faktörü olmadığı düşüncesine varılmıştır.

Bizim çalışmamızda inmeli olguların %15.2'sinde Faktör V Leiden mutasyonu bulunmuştur. Bu mutasyonun %13.9'u heterozigot, %1.3'ü homozigot mutasyon şeklindeydi. Kontrol grubunda saptanan Faktör V Leiden heterozigot mutasyonu oranı ise %8.8 idi. Yine kontrol grubunda Faktör V Leiden homozigot mutasyonu gözlenmedi. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

Farklı çalışmalarda iskemik inmeli olgulardaki Faktör V Leiden mutasyonu oranı %2.5 ile %10 arasında değişmektedir (90, 146, 147, 148). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz %15.2'lik oran bu değerlere göre oldukça yüksekti.

Kontrol grubundaki Faktör V Leiden mutasyonu oranı %8.8 olarak bulundu. Daha önce Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada Faktör V Leiden mutasyonu

prevalansı %7.1 olarak bildirilmiştir (86). Bu bağlamda bizim çalışmamızda sağlıklı bireylerde elde edilen değerler genel toplum prevalansından çok farklı değildir.

İskemik inme hastalarında Faktör V Leiden mutasyonunun sıklığının kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olması ($p<0.05$) bu mutasyonun iskemik inme gelişiminde önemli olabileceğini düşündürür, ancak diğer risk faktörlerinin varlığında Faktör V Leiden mutasyonu anlamlı bir risk oluşturmamaktadır (Heterozigot mutasyon için OR:1.414, GA:0.675-2.962, $p:0.359$. Homozigot mutasyon için OR: 0.000, GA: 0.000-0.001, $p: 0.999$).

Faktör V geninin sık görülen bir diğer mutasyonu olan Faktör V R2 mutasyonuna yönelik çalışmalar daha az sayıdadır. Faktör V R2 mutasyonunda Faktör V seviyesi azalır ve aktive protein C direnci gelişir. Zaatari ve arkadaşları Lübnan'daki Faktör V R2 mutasyon sıklığını göstermeye yönelik yapılan ilk çalışmaya imza atmışlardır (93). Bu çalışmada yaş ortalaması 42 olan 72'si erkek, 53'ü kadın olmak üzere 125 olgu incelenmiş. Olguların 13'ünde (%10.4) Faktör V R2 mutasyonuna rastlanmıştır. Bu 13 olgunun 11'inde (%8.8) heterozigot (r1/r2), 2'sinde (%1.6) homozigot (r2/r2) mutasyon bulunmuştur. Sonuçta Lübnan'daki Faktör V R2 mutasyonunun sıklığının yüksek olduğu bildirilmiştir (93).

Margaglione ve arkadaşları derin ven trombozu (DVT) geçirmiş 433 hasta ile 326 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunu Faktör V R2 mutasyonu varlığı açısından karşılaştırmışlardır (94). Faktör V R2 mutasyonu, DVT'li grupta %15.2, kontrol grubunda %10.1 oranında bulunmuştur. Bu çalışmadan Faktör V R2 mutasyonunun, tromboz riski açısından önemli olduğu sonucu çıkarılabilir.

Lecumberri ve arkadaşları Faktör V R2 mutasyonu açısından venöz veya arteriyel tromboz öyküsü olmayan, 65 yaş altı 56'sı erkek, 59'u kadın olan, ilk kez iskemik inme veya geçici iskemik atak geçirmiş 115 kişilik hasta grubu ile hemen hemen benzer özellikler taşıyan, 115 kişilik kontrol grubunu karşılaştırmışlardır (95). İskemik inme geçiren grup ile geçici iskemik atak geçiren grup ayrı değerlendirilmiştir. Hasta grubunda Faktör V R2 mutasyonu görülme sıklığı %12.17, kontrol grubunda %17.39 bulunmuştur. Bunun sonucunda da Faktör V R2 mutasyonunun varlığının serebrovasküler hastalıklar için risk faktörü olmadığı düşüncesine varılmıştır.

Bizim çalışmamızda inmeli olguların %43.7'sinde Faktör V R2 mutasyonu bulunmuştur. Bu mutasyonun %43.7'si de heterozigot mutasyon şeklindedir. Kontrol grubunda ise Faktör V R2 mutasyonunun görülme oranı % 21.0'dır. Daha önce Lübnan'da yapılan çalışmada Faktör V R2 mutasyon prevalansı %10.4 olarak bildirilmiştir (93). Bizim çalışmamızda sağlıklı bireylerden elde edilen değerler Lübnan'daki prevalansla karşılaştırıldığında oldukça yüksek bulunmuştur. Faktör V R2 mutasyonunun derin ven trombozu için risk oluşturduğu düşünülmesine rağmen hâlâ iskemik inme ile ilişkili net bir sonuca varılamamıştır (94, 95). Bizim çalışmamızda iskemik inmeli hastalarda Faktör V R2 mutasyonu sıklığının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olması ($p < 0.05$) bu mutasyonun iskemik inme gelişiminde önemli olabileceğini düşündürür. Ancak diğer risk faktörlerinin varlığında Faktör V R2 mutasyonu anlamlı bir risk oluşturmamaktadır (Heterozigot mutasyon için OR: 1.568, GA: 0.955-2.575, p : 0.075. Homozigot mutasyon için OR: 0.000, GA: 0.000-0.001, p : 1.000).

Metilentetrahidrofolat redüktaz geninin 677 no'lu nükleotidi olan sitozin ile timinin yer değiştirmesi 222. aminoasit olan alaninin valine dönüşümüyle sonuçlanmaktadır. Bu değişim MTHFR enzimini termolabil hale getirir. Mutant MTHFR'nin varlığı homosistein düzeyinin artması ile sonuçlanır ve bu da hiperkoagülabiliteye neden olur. Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T mutasyonunun venöz trombozla ilişkisi gösterilmiş olmasına rağmen iskemik inme ile ilişkisi hâlâ net değildir (105).

Sağlıklı bireylerde de bu mutasyona sık olarak rastlanılmaktadır. Örneğin Avusturalya, Kuzey Amerika ve Avrupa'da sağlıklı bireylerin %17'sinde homozigot, %51'inde heterozigot MTHFR C677T mutasyonu bulunmuştur (149). Türkiye'de Sazcı ve arkadaşlarının 1004 kadın, 680 erkek üzerinde yaptıkları incelemede MTHFR C677T görülme sıklığı %42.9, MTHFR C677C görülme sıklığı %47.4, MTHFR T677T görülme sıklığı %9.6 olarak bulunmuştur (106). Biz çalışmamızda sağlıklı bireyler arasında MTHFR C677T mutasyonunu %51.7 oranında saptadık. Bu oranlar MTHFR mutasyonunun Türkiye'de de oldukça yaygın görüldüğünün bir delilidir.

Wolfgang ve arkadaşları yaşları 28 ile 89 arasında değişen geçici iskemik atak ve/veya iskemik inme geçirmiş 81 Avusturyalı hasta ile yaşları 38 ile 84 arasında

değişen 81 sağlıklı bireyi aldıkları bir çalışmada MTHFR C677T mutasyonunun prevalansını, hasta grubunda, %11.1 homozigot, %45.7 heterozigot, kontrol grubunda ise %11.1 homozigot, %49.4 heterozigot olarak bulmuşlardır (149). Sonuçta MTHFR C677T mutasyonunun geçici iskemik atak ya da iskemik inme için ciddi bir risk faktörü olmadığı düşünülmüştür.

Zhaohui Li ve arkadaşları 1823 inme geçirmiş ve 1832 sağlıklı bireyi değerlendiren çok merkezli, geniş ölçekli bir olgu-kontrol çalışması yapmışlardır (150). Bu çalışmada yüksek plazma homosistein seviyesinin iskemik olduğu kadar hemorajik inme ile de bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T mutasyonunun hem vaka hem de kontrollerde yüksek serum homosistein seviyelerine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca MTHFR C677T homozigot mutasyonunun Çin'deki iskemik inme ile bağlantılı olduğu sonucuna varılmıştır.

Lopaciuk ve arkadaşlarının 45 yaş altı 51'i erkek, 49'u kadın 100 iskemik inme geçirmiş hasta ile yine 45 yaş altı kardiyak emboli ve iskemik inme öyküsü olmayan 238 sağlıklı bireyi karşılaştıran çalışmalarında MTHFR T677T oranı hasta grubunda %12, kontrol grubunda %11, MTHFR C677T oranı hasta grubunda %37, kontrol grubunda %40, MTHFR C677C oranı ise hasta grubunda %51, kontrol grubunda %49 olarak bulmuşlardır (151). Sonuç olarak bu mutasyonun iskemik inme için risk faktörü olmadığı düşünülmüştür.

Uçar ve arkadaşları Karadeniz Bölgesi'ndeki Türk popülasyonu üzerinde bir çalışma yapmışlardır (105). Bu çalışmaya 28 ile 78 yaşları arasında 19'u erkek, 11'i kadın iskemik inme geçiren hastalar ile, yaşları 18 ile 65 arasında değişen, 182'si erkek, 60'ı kadın toplam 242 sağlıklı birey alınmıştır. Çalışma sonucunda MTHFR C677T prevalansı, hasta grubunda %50, kontrol grubunda %49.1 olarak bulunmuştur. Yani hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir yükseklik görülmüştür. Bu çalışma sonucunda Karadeniz Bölgesi'ndeki Türk popülasyonunda MTHFR C677T mutasyonunun iskemik inmeyle bağlantısı gösterilememiştir.

Bizim çalışmamızda inmeli olguların %55.5'inde MTHFR C677T mutasyonu bulunmuştur. Bu mutasyonun %32.8'i heterozigot, %22.7'si homozigot mutasyon şeklindeydi. Kontrol grubunda ise MTHFR C677T mutasyonunun görülme oranı %51.7 olarak bulundu. Bu da daha önce Türkiye'de ve dünyanın değişik yerlerinde sağlıklı

popülasyonda yapılan MTHFR C677T mutasyonu prevalans çalışması sonuçları ile uyumlu olarak yüksekti (106, 149). Daha önce yapılmış üç çalışmada da MTHFR C677T mutasyonunun yüksek oranda saptanmasına rağmen bu mutasyonun iskemik inme riskini artırdığı gösterilememiştir (105, 149, 151). Bir çalışmada MTHFR C677T homozigot mutasyonunun iskemik inme ile bağlantılı olduğu sonucuna varılmıştır (150). Bizim çalışmamızda iskemik inmeli hastalarda MTHFR C677T mutasyonu sıklığı kontrol grubuna göre yüksek değildi ($p>0.05$). Bu da MTHFR C677T mutasyonunun iskemik inme gelişiminde önemli olmadığını düşündürür.

Metilentetrahidrofolat redüktaz enziminin aktivitesi MTHFR C677T mutasyonunda olduğu gibi MTHFR A1298C mutasyonunda da azalır. Yapılan bir çalışma, MTHFR A1298C homozigot mutasyonunun, plazma homosistein konsantrasyonundaki artış açısından, MTHFR C677T homozigot mutasyonu kadar etkili olmadığını göstermiştir (101).

Türkiye’de Sazcı ve arkadaşlarının 1004 kadın ve 680 erkek üzerinde yaptıkları incelemede, MTHFR A1298C görülme sıklığı %43.7, MTHFR A1298A görülme sıklığı %46.3, MTHFR C1298C görülme sıklığı %10.0 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada Türkiye’de MTHFR C677T/A1298C heterozigot mutasyonlarının birlikte görülme sıklığı %21.6 olarak saptanmıştır. Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T/A1298C heterozigot mutasyonlarının birlikte görülme sıklığı Kanada’da %15, Hollanda’da %20, Amerika’da ise %17’dir (106).

Bizim çalışmamızda inmeli olguların %52.1’inde MTHFR A1298C mutasyonu bulunmuştur. Bu mutasyonun %41.2’si heterozigot, %10.9’u homozigot mutasyon şeklindeydi. Kontrol grubunda ise MTHFR A1298C mutasyonunun görülme oranı %57.6 olarak bulundu. Bu da daha önce Türkiye’de sağlıklı popülasyonda yapılan MTHFR A1298C mutasyonu prevalans çalışması sonuçları ile uyumlu olarak yüksekti (106). Daha önce iskemik inme ile MTHFR A1298C mutasyonu arasındaki ilişkiye yönelik yapılan çalışma sayısı sınırlıdır. Bizim çalışmamızda iskemik inmeli hastalarda MTHFR A1298C mutasyonu sıklığı kontrol grubuna göre yüksek değildi ($p>0.05$). Bu da MTHFR A1298C mutasyonunun iskemik inme gelişiminde önemli olmadığını düşündürür.

Protrombin G20210A mutasyonu, protrombin sentezini, mRNA ve protein sentezi düzeyini artırarak, plazma protrombin miktarını çoğaltır. Protrombin G20210A mutasyonu, normal kontrollere göre %30 daha fazla serum protrombin seviyesine neden olur (108).

Lopaciuk ve arkadaşları, 45 yaş altı 51'i erkek, 49'u kadın 100 iskemik inme geçirmiş hasta ile, yine 45 yaş altı kardiyak emboli ve iskemik inme öyküsü olmayan 238 sağlıklı bireyi karşılaştıran çalışmalarında, Protrombin G20210A heterozigot mutasyon oranını hasta grubunda %2.0, kontrol grubunda %2.1 olarak bulmuşlardır (151).

Longstreth ve arkadaşları 45 yaş altı kadınlarda yaptıkları çalışmada 105 inmeli hastanın 2'sinde (%1.9), 382 kontrol bireyin 6'sında (%1.6) Protrombin G20210A mutasyonu saptamışlardır (110).

Gomez ve arkadaşları yaş ortalamaları 26 olan, 100'ü kadın, 100'ü erkek toplam 200 bireyin 4'ünde Protrombin G20210A heterozigot mutasyon bulmuşlar (%2), homozigot mutasyon bulamamışlardır (152).

Madonna ve arkadaşları 132 genç inmeli hasta ve 262 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmada, Protrombin G20210A mutasyonu görülme sıklığını hasta grupta %7.6, kontrol grubunda %6.1 olarak saptamışlardır (153).

De Stefano ve arkadaşları diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi risk faktörleri olmadığı saptanan 72 iskemik inme geçirmiş hasta ile 198 sağlıklı bireyde Protrombin G20210A mutasyonunu incelemiştir. Hasta grubunda 7 bireyde Protrombin G20210A heterozigot mutasyonu (%9.7), 2 bireyde Protrombin G20210A homozigot mutasyonu (%2.7), kontrol grubunda 5 kişide Protrombin G20210A heterozigot mutasyonu (%2.5) saptamışlardır. Kontrol grubunda Protrombin G20210A homozigot mutasyonuna rastlamamışlardır (154). Bu çalışmanın sonucunda ise Protrombin G20210A mutasyonunun serebral iskemi riskini artıran bir faktör olduğu düşüncesine varılmıştır.

Bizim çalışmamızda inmeli olguların %6.3'ünde Protrombin G20210A mutasyonu bulunmuştur. Bu mutasyonun %6.3'ü de heterozigot mutasyon şeklindeydi. Kontrol grubunda ise Protrombin G20210A mutasyonunun görülme oranı %4.2 olarak bulundu. Bu da daha önce sağlıklı popülasyonda yapılan Protrombin G20210A

mutasyonu prevalans çalışması sonucundan daha yüksekti (152). Daha önce yapılmış üç çalışmada da Protrombin G20210A mutasyonunun iskemik inme riskini artırdığı gösterilememiştir (110, 151, 153). Bir başka çalışmanın sonucunda ise Protrombin G20210A mutasyonunun serebral iskemi riskini artıran bir faktör olduğu düşüncesine varılmıştır (154). Bizim çalışmamızda iskemik inmeli hastalarda Protrombin G20210A mutasyonu sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklikte değildi ($p>0.05$). Bu da Protrombin G20210A mutasyonunun iskemik inme gelişiminde önemli olmadığını düşündürür.

Plazminojen aktivator inhibitör-1 gen polimorfizminin en sık rastlanan formu, PAI-1 geninin promoter bölgesinin 675. pozisyonunda guanin nükleotidinin insersiyon (5G) /delesyon (4G)'udur. Bu durumda artmış PAI-1 mesajcı RNA salınımı ile dolaşımında PAI-1 protein düzeyleri yükselmektedir. Plazminojen aktivator inhibitör-1 4G/4G ve 4G/5G variantlarının diğer kalıtsal trombofili nedenleri kadar etkili olmasa da trombozlu olgularda daha sık saptandığı bildirilmiştir (119). Plazminojen aktivator inhibitör-1 seviyesinin PAI-1 4G/4G genotipli hastalarda 5G/5G genotipli hastalardan %25 daha yüksek olduğu belirtilmiştir (120).

Johansson ve arkadaşlarının yaptıkları prospektif bir çalışmada son zamanlarda fibrinolitik işaretleyici olarak kabul edilen tPA/PAI-1 kompleksinin, inme gelişiminden özellikle de hemorajik inme gelişiminden bağımsız olduğu gösterilmiştir (116).

Endler ve arkadaşları 136 geçici iskemik atak veya hafif inme geçirmiş hasta ile 115 sağlıklı bireyi karşılaştırmışlardır (155). Plazminojen aktivator inhibitör-1 4G/4G genotipinin prevalansını hasta grubunda %32, kontrol grubunda %42 olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada 60 yaş altı 61 hastada PAI-1 4G/4G genotipinin prevalansı %20, 60 yaş üstü 75 hastada PAI-1 4G/4G genotipinin prevalansı %42 olarak saptanmıştır. Bu çalışmadan PAI-1 4G/4G genotipinin geçici iskemik atak ve hafif inme için risk faktörü değil koruyucu olduğu sonucu çıkarılmıştır.

Roest ve arkadaşları yaptıkları prospektif çalışmada, 12 239 postmenopozal kadını 18 yıl takip etmişlerdir (156). Çalışmanın sonucunda PAI-1 4G/4G genotipi, PAI-1 5G/5G genotipi ile karşılaştırıldığında, PAI-1 4G/4G genotipinin serebrovasküler mortalite riskinde önemli ölçüde azalma sağladığı saptanmıştır.

Hoekstra ve arkadaşları yaptıkları çalışma sonucunda PAI-1 4G/4G genotipinin inmeye karşı koruyucu etkisini bulunca bir hipotez yürütmüşlerdir (157). Bu hipotez PAI-1 4G/4G aleli sayesinde bölgesel olarak artan doku PAI-1 mevcut aterom plağını stabilize eder, böylece serebrovasküler hastalık riski azalır şeklindedir.

Winklund ve arkadaşlarının yayınladığı iki olgu kontrol çalışmasından PAI-1 4G/4G ve PAI-1 4G/5G genotiplerinin iskemik inme için artmış risk faktörü olduğu sonucu çıkarılmıştır (158).

Bang ve arkadaşlarının PAI-1 genotipinin inme tipleri ile ilişkisini kavramak için yaptıkları çalışmada, PAI-1 4G/4G genotipi ile aterotrombotik inme arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (159).

Bizim çalışmamızda inmeli olguların %22.3'ünde PAI-1 4G/4G, %70.2'sinde PAI-1 4G/5G polimorfizmleri bulundu. Kontrol grubunda ise PAI-1 4G/4G %25.2, PAI-1 4G/5G polimorfizmi %62.2 olarak bulundu. Daha önce yapılmış çalışmalardan elde edilen veriler ışığında PAI-1 4G/4G polimorfizminin iskemik inme için risk değil koruyucu özellik taşıdığı sonucu çıkarılmıştır (155, 156, 157). Bununla birlikte bazı çalışmaların sonucu bu polimorfizmin iskemik inme için risk faktörü olduğunu destekler niteliktedir (158, 159). Bizim çalışmamızda iskemik inmeli hastalarda PAI-1 gen polimorfizmlerinin görülme oranlarındaki fark, inme geçirmiş grupla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

β -Fibrinojen -455 GA mutasyonu, β -Fibrinojen geninin promotör bölgesinde -455. pozisyonda bulunan guanin nükleotidinin adenin nükleotidi ile yer değiştirmesi sonucu gelişir ve fonksiyonel fibrinojen molekülü sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan beta zincir transkripsiyonunda 1.2-1.5 kat artışa neden olur. Böylece yüksek plazma fibrinojen seviyesi ile ilişkilidir. β -Fibrinojen -455 AA genotipi taşıyanlarda fibrinojen düzeyleri, β -Fibrinojen -455 GG ve β -Fibrinojen -455 GA taşıyanlara göre daha yüksektir (122).

Martiskainen ve arkadaşları, yaşları 55 ile 85 arasında değişen 486 iskemik inme geçiren hasta üzerinde yaptıkları araştırmada, β -Fibrinojen -455 GG görülme oranını %64.9, β -Fibrinojen -455 GA görülme oranını %31.8, β -Fibrinojen -455 AA görülme oranını %3.3 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmanın sonucunda, β -Fibrinojen -455

GA mutasyonunu taşımanın laküner infarkt gelişimi için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (126).

Liu ve arkadaşları, 91 iskemik inme geçiren, 74 yaşlı ve 98 genç sağlıklı bireyle yaptıkları çalışmada, iskemik inmeli hastalarda mutasyon görülme sıklığını %22.7, yaşlı kontrol grubunda %7.1, genç kontrol grubunda da %21.3 olarak bulmuşlar. Mutasyon sıklığı açısından kadın grupla erkek grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Kontrol grubunda mutasyonun görülme sıklığının yaşla birlikte azaldığı tesbit edilmiştir (40 yaş altı grupta %21.3, 41-59 yaş arasında %15.4, 60 yaş üzerinde %10.2). Yaşlı erkek hastaların oluşturduğu kontrol grubunda mutasyon saptananların plazma fibrinojen düzeylerinin mutasyon olmayanlara göre yüksek olduğu bulunmuştur. Yaşlı kadınların oluşturduğu kontrol grubunda ise böyle bir eğilim gözlenmemiştir (127).

Kesler ve arkadaşları 227 serebrovasküler hastalık geçirmiş hasta ile 225 kontrol bireyde β -Fibrinojen -455 GA mutasyonu bakmışlardır (125). Çalışma sonucunda serebrovasküler hastalık ile β -Fibrinojen -455 GA mutasyonu arasında anlamlı bir ilişki kuramamışlardır. Ancak serebrovasküler hastalıkların büyük damar hastalığı alt grubuna giren hastalarda β -Fibrinojen -455 AA görülme sıklığının çok yaygın olduğunu bulmuşlardır.

Nishiuma ve arkadaşları 85 hipertansiyonu olan inme geçirmiş hastayı, 85 hipertansiyonu olmayan inme geçirmiş hastayı ve 84 normotansif inme öyküsü olmayan bireyi β -Fibrinojen -455 GA mutasyonu açısından incelemeye almıştır (160). β -Fibrinojen -455 GA mutasyonu hipertansif inme geçirmiş grupta diğer gruplara oranla anlamlı ölçüde fazla bulunmuştur. İnme geçirmemiş hipertansif grupta ise diğer gruplarla kıyaslanınca anlamlı bir yükseklik saptanmamıştır. Bu çalışma sonucunda inme geçiren hastalarla, β -Fibrinojen -455 GA mutasyonu arasında, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak anlamlı bir ilişki bulunduğu sonucuna varılmıştır.

Bizim çalışmamızda inmeli olguların %45.8'inde β -Fibrinojen -455 GA mutasyonu bulunmuştur. Bu mutasyonun %39.9'u heterozigot, %5.9'u homozigot mutasyon şeklindeydi. Kontrol grubunda ise β -Fibrinojen -455 GA mutasyonunun görülme oranı %45.0 olarak bulundu. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda β -Fibrinojen -455 GA mutasyonunun iskemik inme riskini artırdığı gösterilmiştir (126, 160). Bir

başka çalışmanın sonucunda ise β -Fibrinojen -455 GA mutasyonunun serebral iskemi riskini artıran bir faktör olmadığı düşüncesine varılmıştır (125). Bizim çalışmamızda iskemik inmeli hastalarda β -Fibrinojen -455 GA mutasyonunun sıklığının kontrol grubuna göre yüksek olması istatistik olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$) bu mutasyonun iskemik inme gelişiminde önemli olabileceğini düşündürür, ancak diğer risk faktörlerinin varlığında β -Fibrinojen -455 GA mutasyonu anlamlı bir risk oluşturmamaktadır (Heterozigot mutasyon için OR:0.769, GA:0.490-1.205, $p:0.252$. Homozigot mutasyon için OR: 2.746, GA: 0.670-11.255, $p: 0.161$).

Faktör XIII pıhtılaşma sisteminin son basamağında rol alan bir transglutaminaz enzimidir. Aktif Faktör XIII fibrin monomerleri arasında kovalent bağlar oluşumunu sağlar. Ayrıca fibronektin, kollajen, α 2-antiplazmin çapraz bağlarının stabilizasyonunda da görev alır (112, 113). Faktör XIII fonksiyon bozukluğu yapan mutasyonlar arasında en sık rastlanan Faktör XIII V34L mutasyonudur.

Faktör XIII V34L mutasyonu prevalansı ile ilgili az sayıda bilgi vardır. Daha önce yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre, beyaz ırkta Faktör XIII V34L heterozigot mutasyonu %32, Faktör XIII V34L homozigot mutasyonu %4, Avusturya popülasyonunda ise Faktör XIII V34L heterozigot mutasyonu %26.2, Faktör XIII V34L homozigot mutasyonu %7.8'dir (161).

Catto ve arkadaşları 612 serebrovasküler hastalık geçirmiş birey ve 436 sağlıklı bireyde Faktör XIII V34L mutasyonu bakmışlardır (162). Faktör XIII V34L mutasyonu görülme sıklığı, hemorajik inme geçirmiş hastalarda %54.8, iskemik inme geçirmiş hastalarda %46.5, kontrol grubunda ise %41.7 olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda iskemik inme ile Faktör XIII V34L mutasyonu arasındaki ilişki gösterilememiş, ancak hemorajik inme ile Faktör XIII V34L mutasyonu arasındaki ilişki gösterilmiştir. Yazarlar, Faktör XIII V34L mutasyonunun, fibrin yapısını zayıflatarak iskemik inmeden koruyucu, hemorajik inmeyi ise kolaylaştırıcı bir faktör olduğu hipotezini ileri sürmüşlerdir.

Bizim çalışmamızda inmeli olguların %28.2'sinde Faktör XIII V34L mutasyonu bulunmuştur. Bu mutasyonun %26.5'i heterozigot, %1.7'si homozigot mutasyon şeklindeydi. Kontrol grubunda ise Faktör XIII V34L mutasyonunun görülme oranı %29.0 olarak bulundu. Bu da daha önce sağlıklı popülasyonda yapılan Faktör XIII

V34L mutasyonu prevalans çalışması sonucundan daha düşüktü (161). Daha önce yapılmış bir çalışmadan Faktör XIII V34L mutasyonunun iskemik inmeden koruyucu olduğu sonucu çıkarılmıştır (162). Bizim çalışmamızda iskemik inmeli hastalarda Faktör XIII V34L mutasyonu sıklığı kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Birincil hemostazın etkin olabilmesi için gereken aşamalar trombosit adezyonu, trombosit sekresyonu, trombosit agregasyonudur. Adhezyon ve agregasyonda görev alan glikoproteinler içerisinde en önemlileri GPIIIa (HPA-1), GPIb (HPA-2), GPIIb (HPA-3) ve GPIa'dır (HPA-5) (128). HPA 1(GP IIIa) geni 17. kromozomdadır (17q21) (129). GPIIIa A1/A2 polimorfizminde 1565. pozisyondaki timin ile sitozinin yer değiştirmesi ile sentezlenen proteinde 33. pozisyondaki lösin yerine prolin aminoasit değişikliği olur.

Ridker ve arkadaşlarının Amerika'lı erkekler üzerinde yaptıkları prospektif bir çalışmadan, GPIIIa A2 alel sıklığının, kontrol grubunda %14.8, inme geçirmiş hastalarda %13.4, miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda %13.5, venöz trombozis geçirmiş hastalarda %14.5 olduğu sonuçları çıkmıştır. Büyük olgu serili bu çalışmanın sonucunda, GPIIIa A2 alleli taşımanın, miyokard infarktüsü, inme ve venöz tromboz için risk oluşturmadığı düşüncesine varılmıştır (163). İnme alt tiplerine göre GPIIIa gen polimorfizmi ile inme arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılmış bir çalışmada, en az 1 A2 aleline sahip GPIIIa geni taşımanın, genç inmeli hastalarda aterosklerotik inme için risk faktörü olduğu açıklanmıştır. Aynı çalışmada bu polimorfizmin semptomatik karotid stenozu için de risk faktörü olduğu bulunmuştur (164).

Bir hipoteze göre GPIIIa gen polimorfizminin sadece büyük damar aterosklerozunun neden olduğu inmede orta derecede artmış risk faktörü olduğu savunulmaktadır. Bu hipoteze yönelik yapılan çalışmada, inmenin kardiyembolizm, büyük damar hastalığı veya küçük damar hastalığı alt tiplerine göre GPIIIa gen polimorfizminin risk faktörü olarak anlamlı olup olmadığı araştırılmış. Slowik ve arkadaşları tarafından yürütülen bu çalışma sonunda büyük damar kaynaklı inme için en az 1 A2 aleli olan GPIIIa geninin bağımsız risk faktörü olduğu ama küçük damar kaynaklı ve kardiyembolik inme için risk faktörü olmadığı görülmüştür (130).

Bizim çalışmamızda inmeli olguların %22.7'sinde GPIIIa A2 polimorfizmi bulundu. Kontrol grubunda da GPIIIa A2 polimorfizmi %22.7 olarak bulundu. Daha önce yapılmış bir çalışmadan elde edilen sonuçlar GPIIIa A2 polimorfizminin iskemik inme için risk faktörü olmadığını düşündürmüştür (163). Bizim çalışmamızda iskemik inmeli hastalarda GPIIIa A2 gen polimorfizminin görülme oranı kontrol grubundaki ile aynıydı ($p>0.05$). Bizim çalışmamız da GPIIIa A2 gen polimorfizminin iskemik inme için risk faktörü olmadığı düşüncesini desteklemektedir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim geni 26 eksondan oluşur, 17. kromozom üzerinde 21 kb'lık yer kaplar ve 1306 aminoasitli bir protein kodlar. Bu dizide sık görülen intron 16'da 287. baz eşleşmesinde tekrar dizisi varlığı (I aleli) veya yokluğu (D aleli) ile oluşan polimorfizmden söz edilir (133, 134).

Anjiyotensin dönüştürücü enziminin genetik polimorfizmi ACE aktivitesinde belirleyici rol alır. Örneğin D aleli için homozigot olan bireyler I aleli için homozigot olanlarla karşılaştırıldığında ACE D/D geni taşıyanlarda ACE aktivitesinin %56 oranında arttığı gösterilmiştir (135).

Sipahi ve arkadaşları tarafından, Trakya bölgesinde yaşayan iskemik inme geçirmiş hastalarda ACE insersiyon/delesyon (I/D) gen polimorfizmlerinin sıklığını, vasküler risk faktörleri ve inme alt grupları ile ilişkisini araştırmak amacıyla bir çalışma yapılmıştır. Çalışmaya 162 iskemik inme geçirmiş hasta ile 146 sağlıklı olgu alınmıştır. İskemik inme hastaları, TOAST kriterlerine göre büyük ve küçük damar hastalığı olarak inme alt gruplarına ayrılmıştır. Hasta grubundaki ACE I/D genotip dağılımı (DD=%34.0, ID=%50.0, II=%16.0), kontrol grubundaki genotip dağılımı ile karşılaştırıldığında (DD=%34.3, ID=%49.7, II=%16.1) anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ayrıca her iki inme alt grubu arasında ACE I/D polimorfizmi açısından farklılık bulunamamıştır. Bu çalışmadan Trakya bölgesinde yaşayan bireylerde ACE I/D gen polimorfizminin iskemik inme gelişmesinde genetik risk faktörü olmadığı sonucu çıkarılmıştır (133).

Somay ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da 29 iskemik inmeli, 20 hemorajik inmeli ve 20 kontrol bireyde, ACE genotip grupları DD, ID, II polimorfizmleri açısından karşılaştırılmıştır (144). Bu çalışmada da ACE DD, ACE ID,

ACE II gen polimorfizmlerinde, hemorajik inme ve iskemik inme grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Bizim çalışmamızda ACE I/D gen polimorfizmi iskemik inmeli olguların %53.4'ünde, kontrol grubundaki olguların ise %51.3'ünde bulundu. Daha önce yapılmış bazı çalışmalardan elde edilen sonuçlar ACE I/D gen polimorfizminin iskemik inme için risk faktörü olmadığını düşündürmüştür (133, 144). Bizim çalışmamızda ACE gen polimorfizminin inme geçirmiş grupla kontrol grubu arasında görülme oranlarındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Bizim çalışmamız da ACE I/D gen polimorfizminin iskemik inme için risk faktörü olmadığını düşüncesini desteklemektedir.

Genetik faktörler lipoprotein düzeyini etkileyerek aterosklerozun oluşumunda önemli bir rol oynar. Lipoproteinlerin plazma düzeyleri ve metabolik hızları, yüzeylerinde bulunan apolipoproteinler tarafından kontrol edilmektedir (138). Bir lipoprotein bileşeni olan protein yapısındaki Apolipoprotein E (Apo E) düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptörleri için ligand olarak görev yapar, şilomikronların ve çok düşük dansiteli lipoproteinlerin (VLDL) taşınmasında rol oynar (139). Apo E'nin yapı ve işlevindeki değişiklikler lipoprotein konsantrasyonunu etkiler.

Apo E, 19. kromozomun uzun kolundaki 19q13.2 geniyle kodlanır (141). Apo E geni polimorfiktir. ϵ_2 , ϵ_3 , ϵ_4 olmak üzere üç alele sahiptir ve bu aleller ϵ_2/ϵ_2 , ϵ_2/ϵ_3 , ϵ_2/ϵ_4 , ϵ_3/ϵ_3 , ϵ_3/ϵ_4 , ϵ_4/ϵ_4 genotiplerini oluşturur.

Somay ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, 29 iskemik inmeli, 20 hemorajik inmeli ve 20 kontrol bireyde, Apo E'nin 3 majör isoformu olan ϵ_2 , ϵ_3 , ϵ_4 alelleri incelenmiş. Hemorajik inme, iskemik inme ve kontrol grubu arasında Apo E, ϵ_2/ϵ_2 , ϵ_2/ϵ_3 , ϵ_3/ϵ_3 , ϵ_3/ϵ_4 gen polimorfizmleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (144).

Bizim çalışmamızda, inme geçirmiş grupla kontrol grubu arasında Apo E gen polimorfizmlerinin görülme oranlarındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar içerisinde sadece Faktör V H1299R, Faktör V Leiden ve β -Fibrinojen -455GA mutasyonlarının görülme oranları inme geçirmiş hasta grubunda, istatistiksel olarak anlamlı yükseklikte bulundu ($p<0.05$). Faktör XIII V34L, MTHFR A1298C ve MTHFR C677T gibi diğer bazı protrombotik

mutasyonlar, her iki grupta da yüksek oranda saptanmıştır. Ancak hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

İnme tanısı alan vakaların yaş ortalamasının (65.80 ± 14.41), kontrol grubuna göre (61.82 ± 13.22) yüksek olduğu görüldü. Bu ortalamalar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, inme geçirenlerin yaş ortalamasının, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. İnme geçiren hastaların kırmızı et tüketme oranı, kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Hipertansiyonu olan olguların, hipertansiyonu olmayanlara göre inme geçirme oranı yüksekti. İnme tanısı alan hastalarda kardiyak problem ve ritim bozukluğu (atrial fibrilasyon ve diğer patolojiler) görülme oranı, kontrol grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Erkek cinsiyet, sigara kullanma, düşük alkol tüketimi, diyabet varlığı, yüksek lipit düzeyleri gibi değişkenlerin oranı, inme tanısı alan grupta, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmasına rağmen, aralarında istatistiksel anlamlılık görülmemiştir.

İnme tanısı alan hastalarda risk faktörlerinin etkisini araştırmak için yapılan lojistik regresyon analizine, tüm bu karşılaştırmalar sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bulunan bağımsız değişkenler alınmıştır. Oluşturulan modeldeki bağımsız değişkenler içinde; HDL kolesterol, sT3, sT4 tiroid hormonları ve EKG'de ritim bozukluğunun model içindeki etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Analizde ki olasılıklar oranına göre, HDL kolesterol düzeyinde bir birim düşme ile inme geçirme riski sağlam gruba göre 0.9 kat daha fazladır. Serbest T3 değerinin bir birim düşüşü ile kişilerin inme geçirme riskleri 0.5 kat, serbest T4 değerinin bir birim artışı ile ise 6.4 kat artmaktadır. Yine EKG'de ritim bozukluğu olanların inme geçirme riskinin, EKG'de ritim bozukluğu bulunmayanlara göre 5.9 kat daha fazla olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızın lojistik regresyon analizine göre, Faktör V H1299R, Faktör V Leiden ve β Fibrinojen -455GA mutasyonlarının da içinde bulunduğu diğer bağımsız değişkenlerin modele etkileri ise istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p > 0.05$).

Sonuç olarak bu bulgular ışığında inme etiopatogenezinin multifaktöriyel olup protrombotik gen mutasyonlarının ancak diğer faktörler ile birlikte olduğunda risk oluşturabileceği düşüncesine varmaktayız.

6. ÖZET

İnme, hastalar, aileleri ve sağlık kurumları için ruhsal ve sosyoekonomik sorunlara yol açan, uzun dönem sakatlığın önemli bir nedenidir. Bu nedenle risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu faktörlere karşı mücadele inme ile savaşta temel oluşturmalıdır.

İnme etiyojisine yönelik yapılan çeşitli çalışmalarda büyük farklılıklar görülmektedir. Çalışmalardaki örnek sayılarının az olmasının, kullanılan yöntemlerin çeşitliliğinin ve etnik grupların, alınan sonuçlardaki farklılığa katkı sağlaması muhtemeldir.

Bu çalışmanın amacı, protrombin gen mutasyonlarının inme gelişimi üzerine etkisini araştırmaktır. Çalışmamıza 238 inme geçirmiş hasta ile 238 inme geçirmemiş kontrol birey alındı.

Çalışma sonucunda sadece Faktör V H1299R, Faktör V Leiden ve β Fibrinojen -455GA mutasyonlarının görülme oranları inme geçirmiş hasta grubunda Ki-kare testine göre anlamlı yükseklikte bulundu ($p < 0.05$). Lojistik regresyon analizine göre ise bu mutasyonların istatistiksel olarak anlamlılığı kayboldu ($p > 0.05$). Faktör XIII V34L, MTHFR A1298C ve MTHFR C677T gibi diğer bazı protrombotik mutasyonlar, her iki grupta da yüksek oranda saptandı. Ancak hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Sonuç olarak bu bulgular ışığında inme etiopatogenezinin multifaktöriyel olup protrombotik gen mutasyonlarının ancak diğer faktörler ile birlikte olduğunda risk oluşturabileceği düşüncesine varmaktayız.

Anahtar kelimeler: İnme, Protrombin gen mutasyonları, Risk faktörleri

7. SUMMARY

Stroke is one of the major causes of long-term disability which brings about psychological and socioeconomic drawbacks for patients and their parents as well as medical institutions. In effect, it should form a basis in combating with the stroke to ascertain the risk factors and to eliminate these factors.

Major diversities have been reported in the studies conducted for purposes of stroke etiology. The scarcity of the samples in the studies, the variety of the methods applied and the ethnic groups have highly likely contributed to the diversity of the results.

The objective of this study has been to investigate the frequency of the prothrombin gene mutation on the progress of stroke. In our study, we have examined 238 patients who have not been struck by stroke and 238 stroke patients.

Following the study, occurrence rates of merely Factor V H1299R, Factor V Leiden and β Fibrinogen -455GA mutations have been found expressively high in the stroke patients in comparison to control group ($p < 0.05$). Statistical significance of these mutations has vanished as a result of logistic regression analysis ($p > 0.05$). Some other prothrombotic mutations such as Factor XIII V34L, MTHFR A1298C and MTHFR C677T have been detected in high ratios in both groups. However, no statistically significant difference has been found between the patient group and control group.

To sum up, in the light of these information we have drawn the conclusion that the stroke etiopathogenesis is multifactorial and that prothrombotic gene mutations can only form a risk factor when they appear together with other factors.

Keywords: Stroke, Prothrombin gene mutations, Risk factors

8. KAYNAKLAR

1. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke* 2006; 37: 1583-633
2. Goldstein LB, Amarenco P. Prevention and health services delivery. *Stroke* 2004; 35:401-3
3. Dickerson LM, Carek PJ, Quattlebaum RG. Prevention of recurrent ischemic stroke. *Am Fam Physician* 2007;76(3):382-8
4. Kumral E. Serebrovasküler hastalıkların epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Nöroloji* 2004; 2(1):15-21
5. Gedikli Ö, Baykan M. İnmenin önlenmesinde statinler. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2008;8:217-22
6. Juo SHH, Sacco RL. Genetics of stroke. In: Rowland LP (Ed.). *Merritt's Neurology*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: p.305-8
7. Fields MC, Levine SR. Thrombophilias and stroke: diagnosis, treatment, and prognosis. *J Thromb Thrombolysis* 2005; 20: 113-26
8. Pezzini A, Grassi M, Del Dotto E, Archetti S, Spezi R, Vergani V, et al. Cumulative effect of predisposing genotypes and their interaction with modifiable factors on the risk of ischemic stroke in young adults. *Stroke* 2005;36:533-9
9. World Health Organization. Recommendations on stroke prevention, diagnosis and therapy. *Stroke* 1989; 20:1407-31
10. Kidwell CS, Alger JR, Di Salle F, Starkman S, Villablanca P, Bentson J, et al. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 1999;30:1174-80
11. Özdemir G. Serebrovasküler hastalıklardan stroğa yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Nöroloji* 2004; 2: 1-14
12. Sacco RL. Pathogenesis, classification, epidemiology of cerebrovascular disease. In: Rowland LP (Ed.). *Merritt's Neurology*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:275-90
13. Biler J, Love BB. Ischemic cerebrovascular disease. In: Bradley WG (Ed.). *Neurology in Clinical Practice*. 14th ed. Philadelphia: Butterworth Heinemann; 2004:1197-251
14. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, Schäbitz WR, Bozzao L, Bluhmki E, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: Asymptomatic or symptomatic? *Stroke* 2001;32:1330-35
15. Yemişçi M, Gürer G, Dalkara T. İskemik inmede gelişen fizyopatolojik olaylar. *Türkiye Klinikleri Nöroloji* 2004; 2: 22-30
16. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia-the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12:723-25
17. Fisher M, Ratan R. New perspectives on developing acute stroke therapy. *Ann Neurol* 2003;53:10-20
18. Ay H, Dalkara T. İskemik penumbra ve terapötik zaman aralığını etkileyen faktörler. *Serebrovasküler Hastalıklar*. Editör: Balkan S. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi Yayınları, 2009: 29-36

19. Parati G, Valentini M. Prognostic relevance of blood pressure variability. *Hypertension* 2006;47:137-8
20. Utku U, Çelik Y. İnmede etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. Balkan S (Ed.). *Serebrovasküler Hastalıklar*. 3th ed. Ankara: Güneş Kitabevi 2009; 51-62
21. Bogousslavsky J, Melle GV, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: Analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988; 19:1083-92
22. Kumral E, Özkaya B, Sağduyu A, Şirin H, Vardarlı E, Pehlivan M. The Ege stroke registry. A hospital based study in the Aegian Region, İzmir, Turkey. Analysis of 2000 patients. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8: 278-88
23. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinical subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337:1521-6
24. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle J, Biler J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definition for use in multicenter clinical trial. *Stroke* 1993;24:35-41
25. Sohtaoğlu M, Bendir G, Uludüz D, Göksan B. Aterotrombotik ve kardiyembolik serebrovasküler olayların mevsimsel ve sirkadiyen dağılım özellikleri. *Türk Nöroloji Dergisi* 2007;13:60
26. Emir CB, Öztürk B, Savrun A, Yazıcı I, Adıgüzel E, Budak F ve ark. İskemik inmeli olgularda kardiyak etyoloji spektrumu. *Türk Nöroloji Dergisi* 2007;13(5):59
27. So EL, Annegers JF, Hauser WA, O'Brien PC, Whisnant JP. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 1996;46:350-5
28. Misirli H, Ozge A, Somay G, Erdoğan N, Erkal H, Erenoğlu NY. Seizure development after stroke. *Int J Clin Pract* 2006;12:1536-41
29. Alberti A, Paciaroni M, Caso V, Venti M, Palmerini F, Agnelli G. Early seizures in patients with acute stroke: frequency, predictive factors and effect on clinical outcome. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4(3): 715-20
30. Gan R, Sacco RL, Kargman DE, Roberts JK, Boden-Albala B, Gu Q. Testing the validity of the lacunar hypothesis: the Northern Manhattan stroke study experience. *Neurology* 1997;48:1204-11
31. Kase CS. Intracerebral hemorrhage. In: Bradley WG (Ed.). *Neurology in Clinical Practice*. 14th ed. Philadelphia: Butterworth Heinemann; 2004:1251-69.
32. Woo D, Sauerbeck LR, Kissela BM, Khoury JC, Szaflarski JP, Gebel J, et al. Genetic and environmental risk factors for intracerebral hemorrhage: preliminary results of a population-based study. *Stroke* 2002;33:1190-96
33. Koçak Y, Öztürk SM, Ege F, Öztürk Ş, Özbakır Ş. Lunapark eğlencesinin tetiklediği intraserebral hematom-olgu sunumu. *Türk Nöroloji Dergisi* 2007;13(5):75
34. Smith EE, Rosand J, Knudsen KA, Hylek EM, Greenberg SM. Leukoariosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke. *Neurology* 2002;59:193-7
35. Rosand J, Hylek EM, O'Donnell HC, Greenberg SM. Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology* 2000;55:947-51
36. Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, Tilley BC, Morgenstern LB, Brodderick J. et al. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. *N Engl J Med* 1999;340:1781-7

37. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intraarterial prourokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II study: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282(21):2003-11
38. Kase CS, Furlan AJ, Wechsler LR, Higashida RT, Rowley HA, Hart RG, et al. Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke: the PROACT II trial. *Neurology* 2001;57:1603-10
39. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, Brott TG, Lin Y, Tilley BC, et al. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA stroke trial. *Neurology* 2002;59:669-74
40. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Broderick JP, Brott T, Feldmann E, et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2000;343:1826-32
41. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Myers RH. Familial aggregation of stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1993;24:1366-71
42. Balkan S, Topçuoğlu MA. İnme ve hipertansiyon. *Türkiye Klinikleri Nöroloji* 2004;2(1):41-7
43. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003;289:2560-72
44. MacMahon S, Rodgers A. Primary and secondary prevention of stroke. *Clin Exp Hypertens* 1996;18:537-46
45. Rashid P, Leonardin BJ, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events. *Stroke* 2003;34:2741-9
46. Özdemir AÖ. Genç stroklu hastaya yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Nöroloji* 2004;2(1):31-40
47. Tuncel D, Utku U. Atrial fibrilasyon ve inme. *Türk Nöroloji Dergisi* 2007;13(5):63
48. Benfante R, Yano K, Hwang LJ, Curb JD, Kagan A, Ross W. Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men: Implications of shared risk. *Stroke* 1994; 25:814-20
49. Özeren A. Serebrovasküler hastalıklarda lipidlerin rolü ve statinlerin yeri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji* 2004;1(2):48-52
50. Bıçakçı Ş, Özeren A, Bıçakçı K, Peköz MT, Karayalçın C. İntraserebral kanamada risk faktörleri profili ve MR-Anjiyografi bulguları. *Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi* 2007;13(3):87-90
51. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363(9420):1491-502
52. Boden-Albala B, Sacco RL, Lee HS, Grahame-Clarke C, Rundek T, Elkind MV, et al. Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study. *Stroke* 2008;39(1):30-5
53. Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, et al. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999;282:1233-9
54. Joshipura KJ, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, et al. The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2001; 134:1106-14

55. Hademenos J, Alberts MJ, Awad I, Mayberg M, Shephard T, Jagoda A, et al. Advances in the genetics of cerebrovascular diseases and stroke. *Neurology* 2001;56:997-1008
56. Boysen G, Brander T, Christensen H, Gideon R, Truelsen T. Homocysteine and risk of recurrent stroke. *Stroke* 2003;34(5):1258-61
57. Lidegaard O. Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack: results of a case-control study. *BMJ* 1993;306:956-63
58. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a meta-analysis. *JAMA* 2000;284(1):72-8
59. Johnston SC, Colford JM, Gres DR. Oral contraceptives and the risk of subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology* 1998;51:411-8
60. Rothwell PM, Howard SC, Power DA, Gutnikov SA, Algra A, Gijn JV, et al. Fibrinogen concentration and risk of ischemic stroke and acute coronary events in 5113 patients with transient ischemic attack and minor ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:2300-5
61. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65
62. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. *Circulation* 1999;99:216-23
63. LaBiche R, Koziol D, Quinn TC, Gaydos C, Azhar S, Ketron G, et al. Presence of *Chlamydia pneumoniae* in human symptomatic and asymptomatic carotid atherosclerotic plaque. *Stroke* 2001;32:855-60
64. Elkind MS, Lin IF, Grayston JT, Sacco RL. *Chlamydia pneumoniae* and the risk of first ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 2000;31:1521-5
65. Agostoni E, Rigamonti A. Migraine and cerebrovascular disease. *Neurol Sci* 2007;28:156-60
66. Buring JE, Hebert P, Romero J, Nancy AK, Manson JA, Peto R, et al. Migraine and subsequent risk of stroke in the Physician's Health Study. *Arch Neurol* 1995;52(2):129-34
67. Kurth T, Slomke MA, Kase CS, Cook NR, Lee M, Gaziano JM, et al. Migraine, headache and the risk of stroke in women: a prospective study. *Neurology* 2005;64:1020-6
68. Palomaki H, Partinen M, Erkinjuntti T, Kaste M. Snoring, sleep apnea syndrome and stroke. *Neurology* 1992;42:75-82
69. Haznedaroğlu İC. Hemostaz mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri* 2005;1(2):1-5
70. Dahlback B. Blood coagulation. *Lancet* 2000;355:1627-32
71. Özdemir AÖ, Özdemir G. Homeostaz bozukluklarında nörolojik etkilenim. *Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi* 2006;12(2):33-40
72. Atamer T. Hemostaz mekanizması. (www.thd.org.tr/doc/kurs_pdf/2007thtk)
73. Morrissey JH. Tissue factor: a key molecule in hemostatic and nonhemostatic systems. *Int J Hematol* 2004;79:103-8

74. Ülkü B. Trombofili. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi 2003;36:133-42
75. Koeleman BP, Reitsma PH, Bertina RM. Familial thrombophilia: a complex genetic disorders. *Semin Hematol* 1997;34:256-64
76. Nagayama T, Shinohara Y, Nagayama M, Tsuda M, Yamamura M. Congenitally abnormal plasminogen in juvenile ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 1993;24:2104-7
77. Küçükaya RD, Aydın M. Trombofili genetiği. www.thd.org.tr/doc/kurs_pdf/molhem_13.pdf
78. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci M. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood* 1996;87:3531-44
79. Sucak G, Haznedar R. Trombofili. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi* 2000;5:59-64
80. Beyan C. Trombofilili hastaya tanısal yaklaşım. *Türkiye Klinikleri* 2005;1(2):71-81
81. Barinagarmenteria F, Cantu-Brio C, De La Pena A, Izaguirre R. Prothrombotic states in young people with idiopathic stroke. *Stroke* 1994;25:287-90
82. Nazhel B. Gençlerde inme. Balkan S (Ed.). *Serebrovasküler Hastalıklar*. 3th ed. Ankara: Güneş Kitabevi 2009;375-86.
83. Baykal Y, Özet G, Kocabalkan F. Venöz tromboz ile ilişkili risk faktörleri. *Türkiye Klinikleri* 1999;19:236-41
84. Griffin JH, Evatt B, Wiedeman C, Fernandez JA. Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients. *Blood* 1993;82:1989-93
85. Dahlback B. Inherited thrombophilia: resistance to activated protein C as a pathogenetic factor of venous thromboembolism. *Blood* 1995;85:607-14
86. Gürgey A, Mesci L. The prevalence of factor V Leiden (G1691A) mutation in Turkey. *Turk J Pediatr* 1997;39:313-5
87. Sılan F, Zafer C. Faktör V Leiden mutasyonu. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;1:33-6
88. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, De Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-7
89. Sun X, Evatt B, Griffin JH. Blood coagulation abnormality associated with resistance to activated protein C in venous thrombophilia. *Blood* 1994;83:3120-5
90. Press RD, Liu XY, Beamer N, Coull BM. Ischemic stroke in the elderly: role of common factor V mutation causing resistance to activated protein C. *Stroke* 1996;27:44-8
91. Fisher M, Fernandez JA, Ameriso SF, Xie D, Gruber A, Paganini-Hill A, et al. Activated protein C resistance in ischemic stroke not due to factor V arginin-506-glutamin mutation. *Stroke* 1996;27:1163-6
92. Williamson D, Brown K, Luddington R, Baglin C, Baglin T. Factor V Cambridge: A new mutation (Arg306Thr) associated with resistance to activated protein C. *Blood* 1998;91:1140-4
93. Zaatari GS, Otrock ZK, Sabbagh AS, Mahfouz RA. Prevalence of factor V R2 (H1299R) polymorphism in the Lebanese population. *Pathology* 2006;38(5):442-4

94. Margaglione M, Bossone A, Coalizzo D, D'Andrea G, Brancaccio V, Ciampa A, et al. FV HR2 haplotype as additional inherited risk factor for deep venous thrombosis in individuals with a high-risk factor profile. *Thromb Haemost* 2002;87:32-6
95. Lecumberri R, Ceberio I, Montes R, Lopez ML, Alberca I, Rocha E. Evaluation of the factor V HR2 haplotype as a risk factor for ischemic cerebrovascular disease. *Haematologica* 2003;88:236-7
96. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:1042-50
97. Harmon DL, Doyle RM, Meleady R, Doyle M, Shields DC, Barry R, et al. Genetic analysis of the thermolabile variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for ischemic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:208-11
98. Markus HS, Nadira A, Swaminathan R, Sankaralingam A, Molloy J, Powell J. A common polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene, homocysteine and ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 1997;28:1739-43
99. Ho GYH, Eikelboom JW, Hankey GJ, Wong CR, Tan SL, Chan JBC, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and homocysteine-lowering effect of vitamin therapy in Singaporean stroke patients. *Stroke* 2006;37:456-60
100. Wu Y, Tomon M, Sumino K. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and ischemic stroke: sex difference in Japanese. *Kobe J Med Sci* 2001;47: 255-62
101. Emiroğulları EF, Saatçi Ç, Ünal A, Özkul Y. Arteriyovenöz fistül trombozu gelişen ve gelişmeyen kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda metilentetrahidrofolate redüktaz polimorfizmlerinin araştırılması. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2007;16(3):121-8
102. Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab* 1998;64:169-72
103. Frederiksen J, Juul K, Grande P, Jensen GB, Schroeder TV, Tybjaerg-Hansen A, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism (C677T), hyperhomocysteinemia and risk of ischemic cardiovascular disease and venous thromboembolism: prospective and case control studies from the Copenhagen City Heart Study. *Blood* 2004;104:3046-51
104. Tepeli E, Müslümanoğlu MH, Uludağ A, Atlı E, Uzun D, Artan S. Eskişehir ilinde idiyopatik tekrarlayan gebelik kayıpları ile MTHFR C677T ve A1298C polimorfizmleri arasındaki ilişki. *Osmangazi Tıp Dergisi* 2007;29(1):1-11
105. Ucar F, Sonmez M, Ovalı E, Ozmenoglu M, Karti SS, Yilmaz M, et al. MTHFR C677T polymorphism and its relation to ischemic stroke in the Black Sea Turkish population. *Am J Hematol* 2004;76:40-3
106. Sazcı A, Ergül E, Kaya G, Kara I. Genotype and allele frequencies of the polymorphic methylenetetrahydrofolate reductase gene in Turkey. *Cell Biochem Funct* 2005;23(1):51-4
107. Akbaş F, Oral E. Kalıtsal trombofili ve gebelik. *Perinatoloji Dergisi* 2002;10(1):1-7
108. Pratt RW, Adams D, Balmaceda C. Hematologic and related diseases. In: Rowland LP (Ed.). *Merritt's Neurology*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:1050-64
109. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, Psaty BM, Raghunathan TE, Vos HL. A common prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood* 1997;5:1747-50

110. Longstreth WT, Rosendaal FR, Siscovick DS, Vos HL, Schwartz SM, Psaty BM, et al. Risk of stroke in young women and two prothrombotic mutation: factor V Leiden and prothrombin gene variant (G20210A). *Stroke* 1998;29:577-80
111. Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP. G20210A Mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men. *Circulation* 1999;99:999-1004
112. Takahashi N, Tsukamoto H, Umeyama H, Castaman G, Rodeghiero F, Ichinose A. Molecular mechanisms of type II factor XIII deficiency: Novel Gly562Arg mutation and C terminal truncation of the A subunit cause factor XIII deficiency as characterized in a mammalian expression system. *Blood* 1998;91:2830-8
113. Shemirani AH, Haramura G, Bagoly Z, Muszbek L. The combined effect of fibrin formation and factor XIII A subunit Val34Leu polymorphism on the activation of factor XIII in whole plasma. *Biochim Biophys Acta* 2006;1764:1420-3
114. Conejero RG, Cadenas IF, Iniesta JA, Fabregas JM, Obach V, Sabín JA, et al. Role of fibrinogen levels and factor XIII V34L polymorphism in thrombolytic therapy in stroke patients. *Stroke* 2006;37:2288-93
115. Schleef RR, Higgins DL, Pillemer E, Levitt LJ. Bleeding diathesis due to decreased functional activity of type 1 plasminogen activator inhibitor. *J Clin Invest* 1989;83:1747-52
116. Johansson L, Jansson JH, Boman K, Nilsson TK, Stegmayr B, Hallmans G. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex as risk factors for the development of a first stroke. *Stroke* 2000;31:26-32
117. Engesser L, Brommer EJ, Kluft C, Briet E. Elevated plasminogen activator inhibitor (PAI), a cause of thrombophilia? A study in 203 patients with familial or sporadic venous thrombophilia. *Thromb Haemost* 1989;62(2):673-80
118. Erickson LA, Fici GJ, Lund JE, Boyle TP, Polites HG, Marotti KR. Development of venous occlusions in mice transgenic for the plasminogen activator inhibitor-1 gene. *Nature* 1990;346:74-6
119. Celkan T. Çocukluk çağında kalıtsal nedenli tromboz. *Türk Pediatri Arşivi* 2003;38:131-45
120. Nowak-Göttl U, Strater R, Kosch A, von Eckardstein A, Schobess R, Luigs P, et al. The plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 promoter 4G/4G genotype is not associated with ischemic stroke in a population of German children. *Eur J Haematol* 2001;66:57-62
121. Altınışık M. www.mustafaaltinisik.org.uk/89-2-04.pdf
122. Behague I, Poirier O, Nicaud V, Evans A, Arveiler D, Luc G, et al. B-fibrinogen gene polymorphisms are associated with plasma fibrinogen level and coronary artery disease in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1996;93:440-9
123. Humphries SE, Ye S, Talmud P, Bara L, Wilhelmsen L, Tiret L. European atherosclerosis research study: genotype at the fibrinogen locus (G2455-A beta-gene) is associated with differences in plasma fibrinogen levels in young men and women from different regions in Europe. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:96-104
124. Tybjaerg-Hansen A, Agerholm-Larsen B, Humphries SE, Abildgaard S, Schnohr P, Nordestgaard BG. A common mutation (-455G>A) in the β -Fibrinogen promoter is an independent predictor of plasma fibrinogen, but not of ischemic heart disease. *J Clin Invest* 1997;99:3034-9

125. Kessler C, Spitzer C, Stauske D, Mende S, Stadlmüller J, Walther R, et al. The apolipoprotein E and beta-Fibrinogen G/A-455 gene polymorphisms are associated with ischemic stroke involving large-vessel disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(11):2880-4
126. Martiskainen M, Pohjasvaara T, Mikkelsen J, Mantyla R, Kunnas T, Laippala P, et al. Fibrinogen gene promoter -455 A allele as a risk factor for lacunar stroke. *Stroke* 2003;34(4):886-91
127. Liu Y, Pan J, Wang S, Li X, Huang Y. Fibrinogen gene 455A/G polymorphism and plasma fibrinogen level in Chinese stroke patients. *Chin Med J(Engl)* 2002;115(2):214-6
128. Sperr WR, Huber K, Roden M, Janisiw M, Lang T, Graf S, et al. Inherited platelet glycoprotein polymorphisms and a risk for coronary heart disease in young central Europeans. *Thromb Res* 1998;90:117-23
129. Thornton MA, Poncz M, Korostishevsky M, Yakobson E, Usher S, Seligsohn U, et al. The human platelet alpha IIb gene is not closely linked to its integrin partner beta 3. *Blood* 1999;94:2039-47
130. Slowik A, Dziedzic T, Turaj W, Pera J, Glodzik-Sobanska L, Szermer P, et al. A2 Allele of GpIIb gene is a risk factor for stroke caused by large-vessel disease in males. *Stroke* 2004;35:1589-93
131. Weiss EJ, Bray PF, Tayback M, Schulman SP, Kickler TS, Becker LC, et al. A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:1090-4
132. Casas JP, Hingorani AD, Bautista LE, Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke. *Arch Neurol* 2004;61:1652-62
133. Sipahi T, Güldiken B, Güldiken S, Üstündağ S, Turgut N, Budak M, et al. The association of gene polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor type 1 with ischemic stroke in Turkish subjects of Trakya region. *Trakya Universitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2009;26(1):1-8
134. Hubert C, Houot AM, Corvol P, Soubrier F. Structure of the angiotensin I-converting enzyme gene. *J Biol Chem* 1991;266:15377-83
135. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:484-92
136. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I converting enzyme gene accounts for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86:1343-6
137. Kunz R, Bork JP, Fritsche L, Ringel J, Sharma AM. Association between the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and diabetic nephropathy, a methodologic appraisal and systemic review. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1653-63
138. Ağaçhan B, Yılmaz H, Öztürk O, Ergen HA, İsbir CS. Aterosklerozda apolipoprotein E, okside-LDL ve lipid profili ilişkisinin araştırılması. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2005;19(3):193-7
139. Coşkun T. Nutrisyonel genomik. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007;50:47-66
140. Mahley RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 1988;240:622-9
141. Öztürk Ş. Apolipoprotein E ve Alzheimer hastalığı. *Demans Dizisi* 1999;1:62-7

142. Mahley RW, Huang Y. Apolipoprotein E: from atherosclerosis to Alzheimer's disease and beyond. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:207-17
143. Hsu CC, Kao WH, Coresh J, Pankow JS, Marsh-Manzi J, Boerwinkle E, et al. Apolipoprotein E and progression of chronic kidney disease. *JAMA* 2005;293:2892-9
144. Somay G, Mısırlı H, Güler M, Çalışkan T, Sayhan N, Erenoğlu YN. Serebrovasküler hastalıklarda apolipoprotein E ve anjiotensin converting enzim gen polimorfizmi. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2002;8(2):113-7
145. Chaturvedi S, Joshi N, Dzieczkowski J. Activated protein C resistance in young African American patients with ischemic stroke. *J Neurol Sci* 1999;163:137-9
146. Ridker PM, Henekens CH, Lindpainter K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1995;332:912-7
147. Kontula K, Ylikorkala A, Miettinen H, Vuorio A, Kauppinen-Makelin R, Hamalainen L, et al. Arg 506 Gln factor V mutation in patients with ischemic cerebrovascular disease and survivors of myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1995;73(4):558-60
148. Albuher JF, Guiraud-Chaumeil B, Chollet F, Cadroy Y, Sie P. Frequency of resistance to activated protein C due to factor V mutation in young patients with ischemic stroke. *Stroke* 1996;27(4):766-7
149. Lalouschek W, Aull S, Serles W, Schnider P, Mannhalter C, Pabinger-Fasching I, et al. C677T MTHFR mutation and factor V Leiden mutation in patients with TIA/Minor stroke: A case-control study. *Thromb Res* 1999;93(2):61-9
150. Li Z, Sun L, Zhang H, Liao Y, Wang D, Zhao B, et al. Elevated plasma homocysteine was associated with hemorrhagic and ischemic stroke, but methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism was a risk factor for thrombotic stroke. *Stroke* 2003;34:2085-90
151. Lopaciuk S, Bykowska K, Kwiecinski H, Mickielewicz A, Człcankawska A, Mendel T, et al. Faktör V Leiden, prothrombin gene G20210A variant, and methylenetetrahydrofolat reductase C677T genotype in young adults with ischemic stroke. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001;7:346-50
152. Gomez E, Poel S, Jansen JH, Reijden BA, Löwenberg B. Rapid simultaneous screening of factor V Leiden and G20210A prothrombin variant by multiplex polymerase chain reaction on whole blood. *Blood* 1998;91:2208-9
153. Madonna P, de Stefano V, Coppola A, Cirillo F, Cerbone AM, Orefice G, et al. Hyperhomocysteinemia and other inherited prthrombotic conditions in young adults with a history of ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:51-6
154. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Casorelli I, Rossi E, Molinari M, et al. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood* 1998;91:3562-5
155. Endler G, Lalouschek W, Exner M, Mitterbauer G, Haring D, Mannhalter C. The 4G/4G genotype at nucleotide position -675 in the promotor region of the plasminogen activator inhibitor I (PAI-1) gene is less frequent in young patients with minor stroke than in controls. *Br J Haematol* 2000;110(2):469-71
156. Roest M, van der Schouw YT, Banga JD, Tempelman MJ, de Groot PG, Sixma JJ et al. Plasminogen activator inhibitor 4G polymorphism is associated with decreased risk of cerebrovascular mortality in older women. *Circulation* 2000;101:67-70

157. Hoekstra T, Geleijnse JM, Kluit C, Giltay EJ, Kok FJ, Schouten EG. 4G/4G genotype of PAI-1 gene is associated with reduced risk of stroke in elderly. *Stroke* 2003;34(12):2822-8
158. Wiklund PG, Nilsson L, Ardnor SN, Eriksson P, Johansson L, Stegmayr B, et al. Plasminogen activator inhibitor I (PAI-1) 4G/5G gene polymorphism and risk of stroke: replicated findings in two nested case-control studies based on independent cohorts. *Stroke* 2005;36(8):1661-5
159. Bang CO, Park HK, Ahn MY, Shin HK, Hwang KY, Hong SY. 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor I gene and insertion/deletion polymorphism of the tissue-type plasminogen activator gene in atherothrombotic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001;11:294-9
160. Nishiuma S, Kario K, Yakushijin K, Maeda M, Murai R, Matsuo T, et al. Genetic variation in the promoter region of the beta-fibrinogen gene is associated with ischemic stroke in a Japanese population. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9(4):373-9
161. Renner W, Koppel H, Hoffman C, Schallmoser K, Stanger O, Toplak H, et al. Prothrombin G20210A, factor V Leiden, and factor XIII Val34Leu; common mutations of blood coagulation factors and deep vein thrombosis in Austria. *Thromb Res* 2000;99:35-9
162. Catto AJ, Kohler HP, Banan S, Stickland M, Carter A, Grant PJ. Factor XIII Val34Leu: a novel association with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1998;29:813-6
163. Ridker PM, Hennekens CH, Schmitz C, Stampf MJ, Lindpaintner K. PIA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risks of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis. *Lancet* 1997;349:385-8
164. Carter AM, Catto AJ, Bamford JM, Grant PJ. Platelet GPIII aPIA and GPIb variable number tandem repeat polymorphisms and markers of platelet activation in acute stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:1124-31