

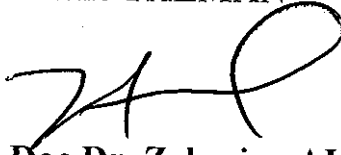
T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

İSKEMİK SEREBROVASKÜLER HASTALIKLARDA
KOAGÜLASYON PARAMETRELERİ

(THE COAGULATION PARAMETERS IN
ISCHEMIC CEREBROVASCULAR DISEASES)

Uzmanlık Tezi

Dr. Bülent YALMAN



Tez danışmanı: Doç Dr. Zekeriya ALİOĞLU

TRABZON-2004

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER-----	I
KISALTMALAR-----	II-III
ÖNSÖZ-----	IV
1-GİRİŞ ve AMAÇ-----	1-2
2-GENEL BİLGİLER-----	3-29
3-MATERYAL ve METOD-----	30-37
4-BULGULAR-----	38-54
5-TARTIŞMA-----	55-67
6-SONUÇLAR ve ÖNERİLER-----	68-69
7-ÖZET-----	70
8-İNGİLİZCE ÖZET-----	71
9-KAYNAKLAR-----	72-89

KISALTMALAR

- SVH: serebrovasküler hastalık
BBT: Bilgisayarlı beyin tomografisi
MRG: Mıknatıslı rezonans görüntüleme
SPECT: Tek foton emisyon tomografi
PET: Pozitron emisyon tomografi
MTHFR C677T: Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T
FVL: Faktör v leiden
t-PA: Doku plazminojen aktivatörü
AT-III: Antitrombin III
DM: Diabetes mellitus
HT: Hipertansiyon
FVIII: Faktör VIII
PT: Protrombin zamanı
PTT: Parsiyel tromboplastin zamanı
WHO: Dünya sağlık örgütü
TIA: Geçici iskemik atak
RIND: Reversibl iskemik nörolojik defisit
AVM: Arteriyovenöz malformasyon
LDL-K: LDL- Kolesterol
HDL-K: HDL-Kolesterol
TF: Doku faktörü
TFPI: Doku faktörü yolu inhibitörü
HMWK: Yüksek molekül ağırlıklı kininojen
PF-3: Trombosit faktör-3
Pre-K: Prekallikrein
FDP: Fibrin yıkım ürünleri
PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
HRGP: Histidinden zengin glikoprotein
C4bBP: C4b bağlayıcı protein
EBF: Epidermal büyüme faktörü

TFT: Trombosit fonksiyon testleri
DNA: Deoksiribonükleik asit
T: Timin
A: Adenin
C: Sitozin
G: Guanin
APCR: Aktive protein c resistansı
DVT: Derin ven trombozu
CBS: Sistasyon- β sentetaz
MS: Metyonin sentetaz
Hcy: Homosistein
tHcy: total homosistein
APS: Antifosfolipid sendromu
APASS: Antiphospholipid antibodies in stroke study group
HLA: İnsan doku antijeni
SLE: Sistemik lupus eritematozis
İSS: İskandinavya inme skalası
OSS: Orgogozo inme skalası
AĞÇO: Abdomino/gluteal çevre oranı
CBC: Tam kan sayımı
EKG: Elektrokardiyografi
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu
 μ l: Mikro litre
dak.: Dakika
sn : Saniye
TMB : Tetrametilbenzidin
PEG : Polietilen-glikol
OR: Odss ratio
ark. : Arkadaşları
vWF: Willebrand faktör
MI: Myokard infarktüsü
KVS: Kardiyovasküler hastalık

ÖNSÖZ

Beyin damar hastalıkları dünyada koroner kalp hastalıkları ve kanserden sonra ölüm ve sakatlık nedeni olarak hala üçüncü sırayı korumaktadır.

Sonuçları çok ağır olan beyin damar hastalıklarına yakalanmadan önce düzeltilebilen risk faktörlerinin düzeltilmesi gerekir. Günümüze kadar bir çok risk faktörü tanımlanmış ancak bunların en iyi bilinenleri; yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, sigara, alkol kullanımı ve soygeçmişte serebrovasküler hastalık olmuştur. Bu risk faktörlerinden kontrol edilebilen nedenleri de titiz bir şekilde tedavi edilmesine rağmen hastalığın ortaya çıkışını önlemede yüz güldürücü sonuçlar vermemiştir. Son yıllarda ki araştırmalar daha çok genetik alanına doğru kaymıştır. Bir çok hastalıkta olduğu gibi serebrovasküler hastalığı ortaya çıkaran etkenlerin başında da genetik bozuklukların yattığı fikri yavaş yavaş ağırlık kazanmaktadır. Bu nedenle bu Tıpta Uzmanlık Tezi'ni planladık.

Nöroloji ihtisas eğitimimi almamda emeğini esirgemeyen hocalarım; Karadeniz Teknik Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı ve Dahili Bilimler Bölüm Başkanı sayın Prof. Dr. Mehmet Özmenoğlu'na, aynı zamanda tez hocam olan sayın Doç. Dr. Zekeriya Alioğlu'na, sayın Doç. Dr. Sibel K. Veliolu'na, sayın Yard. Doç. Dr. Cavit Boz'a, çalışma arkadaşlarıma, tez çalışmamda yardımcı olan; Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Öğr. Gör. Dr. Murat Topbaş'a, Hematoloji laboratuvarı laborantları Alper Pakdemir ve Yıldray Karayavuz'a ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Bülent Yalman

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Serebrovasküler hastalıklar (SVH) dünyada koroner kalp hastalıkları ve kanserden sonra ölüm nedeni olarak üçüncü, sakatlık yönündende hala birinci sırayı korumaktadır (1). Strok sonrası oluşan maluliyet, sadece hastanın yaşam kalitesini düşürmekle kalmayıp, tüm hasta yakınlarının yaşamını ve yaşam planlarını değiştirerek önemli toplumsal ve sosyoekonomik sorunlara yol açmaktadır. İnme hastalara verilen sağaltım, rehabilitasyon ve ilaç masrafları oldukça yüksek miktarlar tutmaktadır. Amerika Birleşik devletleri için tahmini masraf, minör inme için yaklaşık 6.000\$, majör inmeli bir hasta için 14.000\$ arasındadır (2002 yılı için) (2,3).

Akut iskemik SVH için son dönemde geliştirilen yeni tedavi seçenekleri umut verici olmakla birlikte, belirli özellikleri olan sınırlı sayıdaki uygulanabilirlikleri nedeniyle yeterli düzeyde değildir (4). SVH'ın kişi ve toplum üzerine zarar verici etkilerinin giderilmesinde, halen en önemli mücadele, risk faktörlerinin belirlenmesi ve bunlara yönelik tedavilerin uygulanması gibi gözükmektedir. Batı toplumlarındaki epidemiyolojik veriler, toplumların %0.2'sinin (2000/1000000) her yıl inme geçirdiğini göstermektedir. Bunların üçte biri ertesi yıl ölmekte, üçte biri özürlü kalmakta, üçte biri de kısmen iyileşmektedir. Toplam olarak her yıl 666/1000000 kişi inmeden dolayı ölmektedir. Ayrıca yaşayan 1300/1000000 kişide inmeden dolayı değişik derecede sekeller kalmaktadır. Bu oranda inmeyi en fazla sakatlığa ve bağımlılığa yol açan hastalık kategorisine sokmaktadır (2,5).

SVH tanısı koymakta, geçmişte bazı güçlükler çekilmiş olmasına rağmen, günümüzde bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve mıknatıslı rezonans görüntüleme (MRG), tek foton emisyon tomografi (SPECT), pozitron emisyon tomografi (PET) gibi noninvaziv görüntüleme yöntemlerinin kullanıma girmesi ile bu sorunlar tümüyle ortadan kalkmıştır. Difüzyon-perfüzyon MR gibi tanısal tetkiklerin gelişmesiyle SVH'ların dakikalar içinde erken tanısının artık mümkün olmasına rağmen, sağaltım alanında fazla bir ilerleme kaydedilememiştir. Bu nedenle SVH'larda yönelim sekonder korunma ve tedaviye doğru kaymıştır.

Türkiye'de SVH sıklığı 100.000'de 176 olarak bildirilmektedir ve bu her yıl 125.000 yeni hasta anlamına gelmektedir. Bildirilen mortalite oranı ise %24'tür (6,7).

Risk faktörlerinin tanımlanması ve kontrolü büyük olasılıkla bu oranları azaltıcı etki gösterecektir (8,9).

İskemik inmelerin, gençlerde %4, ileri yaşlarda ise yaklaşık olarak %1 oranındaki kısmının nedeni koagülasyon parametrelerindeki bozukluğa bağlıdır (10,11,12). Bu grupta bir düzineden fazla primer hastalık bulunmaktadır. Moleküler alanda son yıllarda geliştirilen yöntemler vasıtasıyla SVH'da çeşitli koagülasyon parametrelerindeki bozukluğun görülebileceği ve bunun hem tanı hemde prognozda önemli olabileceği ortaya konulmuştur (13). Normal hemostaz sürecinde protrombotik mekanizmalar (trombin) ile fibrinolizis (plazmin) arasında kompleks bir denge bulunmaktadır. Fibrinolitik sistemdeki anormallikler daha çok ilerlemiş yaş, erkek cinsiyet ve ateroskleroz gibi faktörlerden etkilenirken, koagülasyon sistemi ile ilgili anormallikler akkiz veya edinsel nedenlerle ortaya çıkabilmektedir (14).

Başka SVH riski bulunmayan hastalarda, herediter nedenlerle tromboza eğilim göstermesinin SVH risk faktörü olabileceği yönünde ciddi incelemeler yapılmıştır. Bunların başlıcaları homosisteinemi (15), protrombin 20210GA mutasyonu (16,17,18), faktör V'in anormal formları (17,19), antifosfolipid antikor varlığı (20), doku plajminojen aktivatörü (t-PA) (21), antitrombin III (AT-III) (22), protein C ve protein S eksikliği (23) gibi. Bundan sonra yapılan pek çok çalışmada sayılan parametrelerin serebral ve sistemik tromboembolizmi önemli ölçüde artıran risk faktörü olduğu tesbit edilmiştir.

Ancak iskemik inme ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdaki parametrelerle yapılmıştır. Çalışmamızda diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), obezite, hiperkolesterolemi, sigara ve alkol kullanımı gibi risk faktörleri ile birlikte; metilentetrahidrofolat redüktaz C677T (MTHFR C677T) mutasyonu, protrombin 20210GA mutasyonu, faktör V'in anormal formları, antifosfolipid antikor varlığı, faktör VIII (FVIII) fazlalığı, protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT), dolaşan antikoagulan varlığı, trombosit fonksiyon testlerinde bozulma, AT-III, protein C ve protein S eksikliğinin bir arada incelendiği prospektif çalışma ile iskemik inme etyolojinde rol alabilecek fibrinolitik ve koagülasyon sistemini etkileyen akkiz ve herediter risk faktörlerini bir arada değerlendirmeye aldık. Çalışmamızın amacı bu risk faktörlerinin gerçek bir risk faktörü olup olmadığını prospektif olarak araştırılmasını içermektedir

2-GENEL BİLGİLER

2.1.Serebrovasküler hastalıklar

SVH; beyin damarlarındaki travma dışı nedenlere bağlı olarak yırtılması yada tıkanması neticesinde ortaya çıkan hemorajik veya iskemik beyin damar hastalıklarına denilmektedir. Dünya sağlık örgütü (WHO) SVH'ı serebral işlevlerin fokal yada global bozukluğuna bağlı olarak, hızla gelişen klinik bulguların yirmidört saatten daha uzun sürmesi veya ölümle sonuçlanması olarak tanımlamaktadır (24).

SVH etyolojisine yönelik ilk sınıflandırmalar, genellikle lezyonun patolojisine göre yapılmış ve tüm SVH'lar, "iskemik" ve "hemorajik" olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Daha sonraki çalışmalarda ise nöroradyolojik, kardiyolojik, hematolojik ve biyokimyasal tetkiklerin kullanılmasıyla, lezyonun patolojisi ile birlikte, lezyon lokalizasyonu ve oluş mekanizması göz önüne alınarak sınıflandırmalar yapılmıştır. Buna göre yapılan SVH sınıflandırmalarında, çeşitli toplumlarda bazı alt gruplar daha sık gözlenmekle birlikte benzer değerler elde edilmiştir. Tablo-1 de başlıca SVH alt grupları gösterilmiştir.

Tablo1. Strok klasifikasyonu (25)

İskemik	
1.	Transient iskemik atak (TIA veya GİA)
2.	Reversibl iskemik nörolojik defisit veya uzamış iskemik atak (RIND)
3.	İlerleyen inme
4.	Tamamlanmış inme
5.	Tromboz
6.	Emboli
7.	Diğer durumlar; arteritis, kan hastalıkları, oral kontraseptifler
8.	Hipertansif ansefalopati
9.	Lakuner infarkt
10.	Binswanger hastalığı
Hemoraji	
1.	Hipertansif spontan intraserebral hemoraji
2.	Subaraknoid kanama (anevrizma, AVM, amiloid anjiopati)
3.	Kan hastalıkları (lösemi, aplastik anemi, trombotik trombositopenik purpura vs.
4.	Dural sinus ve serebral venöz tıkanıklıklar

İskemik SVH'lar seyirlerine göre 4 gruba ayrılırlar (26)

1.Geçici iskemik atak (GİA): Genellikle 5-15 dakika süren ve 24 saat içinde tamamen düzelen geçici fokal karakterde nörolojik bir defisittir.

2.Reversible İskemik Nörolojik Defisit (RİND): 24 saatten daha uzun süren ancak, üç haftadan daha kısa süre içinde klinik olarak tamamen düzelen olgular.

3.İlerleyici İnme: Nörolojik defisitini ani başlamasına rağmen bulguların saatler veya günler içinde yerleşmesine denir.

4.Yerleşmiş İnme: Altı saatten daha kısa sürede nörolojik bulguların tam olarak yerleştiği klinik tabloya denir.

İnfarkt alt tipleri (27):

Trombotik infarkt: Aterosklerotik bir plak tarafından gerçekleştirilen oklüzyon sonrası meydana gelen infarkt

Embolizm: kardiyak trombüs, aterosklerotik plak parçası, hava embolisi, kalp kapak vejetasyon fragmanı, yağ parçaları sebep olabilir. Bunu hemorajik transformasyon takip edebilir.

Küçük damar laküner infarkt: genellikle penetran arterlerin sulama alanında küçük zon iskemileridir. Genellikle hipertansiyon eşlik eder, derin penetran arterlerin dağılım alanı olan bazal ganglionlar, derin hemisferik ak madde, beyin sapı, serebellumda olabilir genelde sessizdir. Pür hemipleji, pür duyusal inme, pseudobulber felç, ataksik hemiparazi, beceriksiz el sendromu bazı laküner sendromlardandır.

İnme dünya toplumlarında üçüncü ölüm nedeni, sakatlık/özürlülük yapmada birinci olup endüsrüleştirmiş toplumlarda hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında önemli bir yer tutan hastalık grubudur (1). Ülkemizde başlatılan bir prevalans çalışmasının ilk sonuçları irdelendiğinde, SVH prevalansının, bölgemizde oldukça yüksek oranlarda olduğu izlenimi alınmıştır (28). Benzer bulgu, ülkemizde yapılan iki ayrı epidemiyolojik çalışmada da desteklenmiştir (29,30).

Epidemiyolojik çalışmalarda resmi ölüm kayıtları bir ülkedeki gerçek ölüm nedenlerini vermemektedir. Framingham çalışmasında, hastaların yaşamda aldıkları tanılarla ölüm dosya kayıtları arasında %20 ile 40 arası tutarsızlık olduğu görülmüştür. Bu yüzden epidemiyolojik verilerde bazı hata payları göz önünde tutulmalıdır (31).

Ülkeden ülkeye değişmekle birlikte, 40-69 yaş arası erkeklerde serebrovasküler olaylardan dolayı ölüm oranı 40-250/100000 ve kadınlarda 20-160/100000 dir. Doğu

Avrupa ülkelerinde ve Japonya'da bu oranlar (100/100000 den yüksektir) artmaktadır. Kuzey İskandinav ülkeleri, Hollanda, ABD, Kanada ve İsviçre'de oranlar 100/100000 altında olup, düşmektedir (32).

SVH ın epidemiyolojisini incelemede en geçerli verilerden bir tanesi de insidansdır (belirli bir zaman periyodunda bir popülasyondaki ortaya çıkan yeni inme olguları). 45 yaştan önce inme insidansını tahmin etmek zordur. Çünkü tüm inmelerin ancak %3-5'ini oluşturmaktadır. Nencini ve arkadaşları 15-45 yaş arası inme insidansını 10/100000 kişi olarak bildirmiştir. 15 yaştan önce travmatik olmayan ve perinatal dönem dışında inme insidansı 2.7/100000 kişi olarak tahmin edilmektedir (33).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, inme sonrası yaşam oranını da yükseldiğini göstermektedir. ABD'de yapılan çalışmada inmede bir sene sonraki yaşam süresi 1970-1973'de %49 iken, 1979-1980 arası %62'ye çıkmıştır (34). İntraserebral kanama sonrası yaşam oranı, iskemik inmelere göre daha belirgin artmıştır. Bunun nedeni olasılıkla, sağaltım yöntemlerinin ve bakım koşullarının gelişmesidir. Burada önemli olanın sekonder komplikasyonların önlenmesi ve iyi bakımın sağlanmasıdır.

İskemik SVH'larda risk faktörleri

İnme etyolojisi açısından, risk faktörlerinin belirlenmesi günümüzde ilk hedef olarak yerini almıştır. Bu amaçla bir çok epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Her geçen gün yeni risk faktörlerinin eskilere eklenmesine karşın hala SVH sıklığında belirgin bir azalmanın olmadığı görülmektedir. Son yıllarda genetik bilim dalındaki hızlı gelişmenin ışığında SVH'ın genetik risk faktörleride birer ikişer kendisini göstermektedir. SVH'ın yüksek morbidite ve mortalite hızını düşünürsek hastalığın oluşmadan önlenmesinin nedenli önemli olduğu sonucuna varırız. Bu nedenle de her bir risk faktörünün detaylı bir çalışma ile gösterilmesinin insanlık yararına olacağı muhakkaktır. Risk faktörlerinin analizini yapan WHO'nun "Task Force" grubu, önemli inme risk faktörlerini coğrafi dağılımına göre belirlemiştir (35).

SVH oluşmasında tek bir risk faktörünün sorumlu olması nadirdir, genellikle bir çok risk faktörünün payı vardır. Risk faktörü bir kişideki hastalık oluşma olasılığını öngören bir karakteristik, laboratuvar bulgusu veya özelliktir. Risk faktörü hastalığın patogenezinde rol alabileceği gibi sadece hastalığın bir işaretide olabilir. Sebep olarak kabul edilebilmesi için bazı kriterlerin yerine gelmesi gerekir. Bunlar a) Risk faktörünün etkili olduğu süre arttıkça riskin artması b) hastalık gelişmeden önce var

olması c) Biyolojik olarak hastalıkla ilişkili olması d) farklı populasyonlarda da etkisinin gösterilmesi e) özgülüğü f) uygun girişimlerle etkisinin giderilebilmesi olarak sıralanabilir (36). Kişisel özellikler, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları potansiyel risk faktörleri olarak araştırılabilir. Cinsiyet, yaş, LDL- Kolesterol (LDL-K), HDL-Kolesterol (HDL-K), kan basıncı, sigara, DM, sol ventrikül hipertrofisi en çok araştırılıp bilgi edinilen risk faktörü olmuş, son zamanlarda bunlara obezite, fizik aktivite azlığı, hematolojik faktörler ve genetik özellikler eklenmiştir. Yaş ve erkek cinsiyet en önemli risk faktörüdür, ancak her ikisinde değiştirilebilir olmadığından araştırmalar değiştirilebilecek risk faktörleri üzerine odaklanmıştır.

Tablo:2 İskemik İnme İçin Risk Faktörleri

(Amerikan Kalp Birliği, 1997 konferans tutanakları, Stroke.1997;28:1507-1517)

I-İyi Kanıtlanmış Risk Faktörleri

Hipertansiyon

Kalp hastalıkları

Atrial fibrilasyon

İnfektif endokardit

Mitral stenoz

Geniş miyokard infarktüsü

Sigara kullanımı

Aseptomatik karotid stenozu

Orak hücreli anemi

Diabetes mellitus

Hiperhomosisteinemi

Sol ventrikül hipertrofisi

İleri yaş

Hereditör/ailevi faktörler

İrk

Cografi konum

II- Daha Az Kanıtlanan Risk Faktörleri

Yükselmiş kan kolesterol lipidleri

Kalp hastalıları

Kardiyomiyopati

Segmental duvar hareket anormallikleri

Nonbakteriyel endokardit

Mitral anuler kalsifikasyon

Mitral valv prolapsusu

Spontan ekokardiyografik bozukluklar

Aort stenozu

Patent foramen ovale

Atrial septal anevrizma

Oral kontraseptif kullanımı

Alkol kötü kullanımı

Madde bağımlılığı

Fiziksel inaktivite

Obezite

Yükselmiş hematokrit

Diyetle ilgili faktörler

Hiperinsülinemi ve insülin direnci

Akut stres

Migren

Hiperkoagülabilité ve inflamasyon

Fibrin şekillenmesi ve fibrinolizis

Fibrinojen

Antikardiyolipin antikor

Genetik ve edinilmiş hastalıklar

Subklinik hastalıklar

İntimal medial kalınlaşma

Aortik ateroma

Kol-bacak kan basıncı oranı

MRG de infarkt benzeri görüntüler

Düşük sosyoekonomik durum

Mevsimler ve iklimler

III-Yeni Risk Faktörleri (37-48)

Hiperhomosisteinemi

Lipoprotein(a)

Kronik chlamydia pneumonia infeksiyonu

Yükselmiş fibrinojen düzeyi

Yükselmiş C-Reaktif protein düzeyi

Düşük antioksidan düzeyleri

E vitamini

C vitamini

β -Karoten

Genetik bozukluklar

Trombositlerde glikoprotein IIIa P1A1/A2 polimorfizmi

MTHFR C677T mutasyonu

Anjiotensin converting enzim geninde delesyon

Faktör V Leiden mutasyonu

Protrombin 20210 mutasyonu

Trombojenik faktörler

Antitrombin III eksikliği

Protein C ve Protein S eksikliği

Aktive Protein C rezistansı

Faktör VIII düzeyinde artış

Antifosfolipid antikor sendromu

Plazminojen aktivatör inhibitör-1 yüksekliği

t-PA düzeyinin düşük olması

Soluble adezyon molekülleri

ICAM

VCAM

2.2. Koagülasyon Sistemine Genel Bakış

1964 yılında öne sürülen kaskad hipotezine göre FXII aktivasyonu ile başlayan kontakt (intrinsek) yol ve subendotelyal bölgeden açığa çıkan doku faktörü (TF) ile

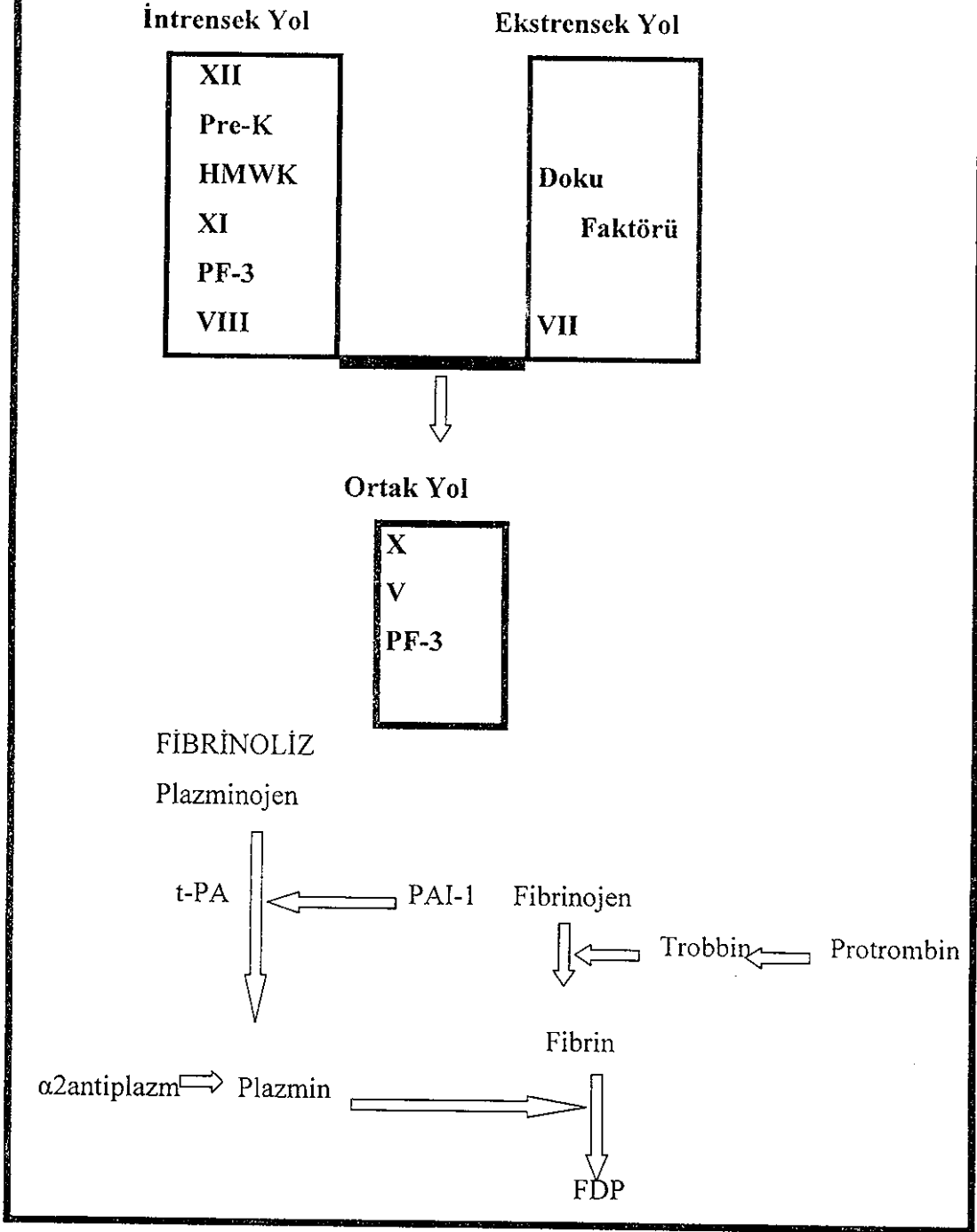
başlayan doku faktörü (ekstresek) yolundaki reaksiyon dizileri sonucunda iki yolun son ürünleri FX aktivasyonunu sağlar ve bundan sonra ortak olarak devam eden yol, trombin ve sonunda fibrin oluşumu ile biter (49).

2.2.1.Pıhtılaşma sistemi

Son 10 yıl içinde tek tek faktör düzeylerinin kolayca saptanabilmesini sağlayan laboratuvar yöntemlerinin yaygınlaşmasıyla birlikte intrensek yolun başlangıcındaki faktör eksikliklerinin asemptomatik olduğu tekrar tekrar gözlenirken, FVII eksikliğinin ciddi kanamalarla seyreden bir tabloya neden olduğu saptanmıştır. Öte yandan 1977'de TF/FVII(a) kompleksinin yalnızca FX'u değil, FIX'u da aktive ettiği saptanınca, daha önce intrensek yola ait olduğu düşünülen FIX (ve dolayısıyla FIX' un kofaktörü olan FVIII'in) aslında işlevsel anlamda ortak yola dahil edilmesi gerektiği düşünülmüştür. Seksenli yıllarda doku faktörü yolu inhibitörünün (Tissue factor pathway inhibitor: TFPI) pıhtılaşma reaksiyonlarındaki öneminin anlaşılmasını takiben pıhtılaşma sistemine ilişkin hipotezde önemli revizyonlar yapılmıştır. Düzeltelen pıhtılaşma hipotezi klasik kaskad hipotezinin açıklayamadığı sorulara da yanıt vermesi açısından dikkate değerdir (49).

Bu hipoteze göre pıhtılaşmanın aktivasyonu endotel zedelenmesi sonucu kanla temas eden subendotelial hücrelerden açığa çıkan TF ile başlamaktadır. Plazmada bulunan FVII veya FVIIa, TF'ne bağlanarak TF/FVIIa kompleksini oluşturur ve bu kompleks FX ve FIX'u aktive eder. FXa ile birleşen TFPI'nün inhibitör etkisi belirginleşir ve TF/FVIIa'yı inhibe edilerek, daha fazla FIX ve FX'un aktive olması engellenir. Bu aşamadan sonra, FX aktivasyonu hemen hemen tamamen FIXa ve FVIIIa üzerinden (intrensek yol) olur. FXI eksiklinde hafif de olsa kanama diyatezi gözlenmesi nedeniyle, ilk başta TF/FVIIa tarafından oluşturulan FIXa'nın yeterli miktarda olmadığı, normal pıhtılaşma için FXIa tarafından da bir miktar FIX aktivasyonu gerekli olduğu düşünülmektedir. FXI aktivasyonunun mekanizması net olarak anlaşılmamıştır, ancak kaskad hipotezinde olduğu gibi pıhtılaşmanın başlangıcında değil de TF/FVIIa yoluyla bir miktar FX aktivasyonu ve trombin oluşumu sağlandıktan sonra, trombin tarafından aktive edildiği sanılmaktadır. Ayrıca FXI'in çok yavaş da olsa kendi kendini aktive edebildiği gösterilmiştir (49,50).

KOAGULASYON SİSTEMİ



Şekil 1. Koagulasyon ve fibrinolizis HMWK:Yüksek Molekül Ağırlıklı Kininojen, PF-3: Platelet faktör-3, Pre-K:Prekallikrein, FDP: Fibrin Yıkım Ürünleri, PAI-1: Doku plazminojen Aktivatör İnhibitörü

2.2.2. Pıhtılaşma bozuklukları

Kan pıhtılaşmasının kontrolünde damar endoteli, trombositler ve pıhtılaşma faktörleri olmak üzere üç sistem rol oynar. Pıhtılaşma faktörleri sisteminde birbirlerinin aktivasyonunu ya da inhibisyonunu kontrol eden çok sayıda protein görev alır. Tüm faktörler normal koşullarda inaktiftir. Aktifleştikleri zaman serin proteazları olan; faktör XII (FXII), FXI, FIX, FX ve protrombin (FII) proteolitik enzim özelliği kazanırken, FVII ve FV bu proteoliz reaksiyonlarından bazılarını katalize eden kofaktörlere dönüşürler. Epidemiyolojik çalışmalarda, fibrinojen ve FV'in yüksek konsantrasyonları, FVIII'in koagülasyon aktivitesi ve FVII'nin inme için risk oluşturduğu gösterilmiş, ancak bu faktörlerin iskemik beyin infarklarındaki rolleri ise belirsizdir (50).

2.2.2.1 Fibrinolitik sistem bozuklukları

Tromboza neden olan fibrinolitik sistem anormallikleri çok nadirdir. Olguların çoğu semptomsuzdur ya da hafif-orta derecede kanama eğilimi vardır. %10-15'inde ise genellikle venöz, nadiren de arteriyel trombozlar olabilir. Fibrinojen anormalliklerinin saptanmasında tarama testi olarak trombin zamanı ve reptilaz zamanı kullanılmaktadır (51).

Kalıtsal hipoplazminojenemi şimdikiye dek sekiz ailede tanımlanmıştır. Hastaların çoğunda normal plazminojen molekülü vardır, ama miktarı azalmıştır. Genetik geçiş iyi tanımlanamamıştır, genellikle otozomal resesif olduğu sanılmaktadır. Kalıtsal plazminojen anormalliği olan herkeste tromboz riskinin arttığı gösterilmemiştir. Trombozu olanlarda klinik tablo, AT-III, protein C ya da protein S eksikliği gibidir. Plazminojen düzeyinin normalin % 40'ından düşük olduğu durumlarda venöz trombozlar görülür. Arteriyel trombotik olaylar sık değildir. Tanı sentetik substrat yöntemi ile streptokinaz ya da ürokinazla aktive edilen plazminojenin biyolojik etkinliğinin saptanması ile konur. Tedavide heparin, warfarin, antitrombotisit ilaçlar ve ürokinaz kullanılabilir (52).

Ven kapama testi (venous occlusion), ve desmopressine doku plazminojen aktivatörü (tissue plazminogen aktivatör: t-PA) yanıtı zıtlığı, histidinden zengin glikoprotein (HRGP), plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) ve α 2-antiplazmin düzeylerinde artma gibi fibrin yıkımında azalmaya neden olabilen diğer durumlar ise çok daha nadirdir (53).

2.2.2.2 Trombosit reaktivisindeki artış

Pek çok çalışmada esansiyel trombositeminin, inmeyle birlikte miyoloproliferatif hastalıklarda da bulunduğunu kanıtlamıştır (54). Arteriyal trombozun trombosit aktivasyonunu gösteren spesifik laboratuvar testleri yoktur. Belirgin trombosit reaktivitesi, akut inmeli ve GİA'lı hastalarda da bulunur.

2.2.3. Pıhtılaşmanın kontrolü

Pıhtılaşmanın kontrolü, her biri birkaç pıhtılaşma faktörünü inaktive eden inhibitörlerle ve fibrinolitik sistemle sağlanır. Normalde dengeli çalışan pıhtılaşma başlatıcı (Protrombotik-prokoagulan) ve pıhtılaşma önleyici (antitrombotik-antikoagulan) mekanizmalar tromboz oluşmasını engeller (51).

2.2.3.1. Doğal antikoagulanlar

Pıhtılaşmanın başlamasıyla birlikte doğal antikoagulanlar yada fizyolojik pıhtılaşma inhibitörleri adı verilen çeşitli proteinler aktive edilir ve pıhtılaşmanın kontrolsüz bir şekilde devam etmesi önlenir. Bu inhibitörler Protein C, Protein S ve Antitrombin III'tür. Son yıllarda bulunan doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI) de önemli bir pıhtılaşma inhibitörüdür (52).

Protein C

İlk kez 1960'da bulunan K vitaminine bağımlı bir protein olan protein C, pıhtılaşma sisteminin önemli bir inhibitörüdür. Karaciğerde yapılan protein C molekül ağırlığı 60000 dalton olan iki zincirli bir glikoproteindir ve hepatositlerden salgılanır. Her iki zincir birbirine disülfid bağları ile bağlanmıştır. İnsanlarda plazmadaki inaktif formun normal konsantrasyonu 4.8 ± 1.0 microgram/ml'dir. Protein C'nin bu konsantrasyon değeri $\%100 \pm 30$ olarak tanımlanabilir (55,56,57).

Protein C pıhtılaşma önleyici etkisini asıl olarak FVa ve FVIIIa'yı inaktive ederek gösterir. Fibrinolizi hızlandırıcı etkisinde vardır. Bu etkileri gösterebilmesi için, önce trombin tarafından aktive edilerek aktive protein C'ye dönüşmelidir. Pıhtılaşma sırasında oluşan trombin, trombomodülün adı verilen endotel hücre reseptörüne bağlanınca fibrinojeni fibrine dönüştürme (Prokoagulan) özelliğini kaybeder; aksine protein C'yi aktive eder, yani antikoagulan özellik kazanır. Aktive protein C'nin FVa ve FVIIIa üzerindeki proteolitik etkisi, diğer bir K vitaminine bağımlı faktör olan protein S varlığında önemli derecede artar. FV'in de aktive protein C'nin FVa ve FVIIIa üzerindeki inhibe edici etkisini artıran bir kofaktör olduğu gösterilmiştir (Şekil

2). Aktive protein C, başlıca PAI-3, α -1-antitripsin ve A-III tarafından inhibe edilir (58,59,60,61).

Protein S

İlk kez 1977'de bulunan protein S, molekül ağırlığı 70000 dalton olan K vitaminine bağımlı bir proteindir. Protein C'nin FVa ve FVIIIa'yı inaktive ettiği reaksiyonların kofaktörüdür (62,63) (Şekil 2). Protein S, normalde plazmada ve trombositlerin α granüllerinde bulunur. Plazma protein S miktarının yaklaşık %40-50'si C4b-bağlayıcı protein (C4bBP)'e bağlı, %50-60'ı serbesttir. Aktif olan kısmı serbest protein S'dir, bağlı protein S ile denge halindedir. C4BP'nin yaklaşık %50'si protein S bağlar. Protein S'nin yapısı 4 ana bölümden oluşmuştur (64,65).

1. Gama karboksi glutamik asid bölgesi: Bu bölge K vitaminine bağlıdır, bağladığı kalsiyum iyonları ile stabilleşir.
2. Trombine duyarlı bölge: Bu bölgede disülfid köprüsü içeren iki peptid bağı vardır. Bu bağlar trombin ile çözülüp, kalsiyum iyonlarına afinitesi azalarak protein S'nin fosfolipid membranlara bağlanma hızı düşer ve aktive protein C kofaktörü olarak aktivitesi kaybolur.
3. Seks hormonu bağlayıcı globulin homolog bölgesi: C4bP bu bölgedeki bir disülfid halkada yerleşmiştir (64). C4 C4bP'ye bağlanınca, C4bC2q kompleksi veya geleneksel kompleman yolunun C3 ve C2a doğal prosedürü ile parçalanır. Tek olan beta zincirine yalnızca protein S bağlanır. C4bP protein S bağlama yönünden heterojendir ve vitamin K bağımlıdır. Protein S ile C4bP ilişkisi, pıhtılaşma ve kompleman regülatörleri arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Akut faz proteini olan C4bP düzeyi inflamasyon sırasında normalin dört katına ulaşabilir (66,67)
4. Epidermal büyüme faktörü benzeri (EBF) bölge: Kalsiyum bağlanması EBF benzeri alanların stabilizasyonu, şekillenmesi ve protein S ile C4bP interaksyonu için önemlidir (66).

Antitrombin-III

Molekül ağırlığı 65000 dalton olan AT-III, karaciğerde yapılan bir α 2 globülindir. AT-III geni kromozom 1q23-q25 üzerindedir. AT-III'ün insandaki yarılanma ömrü 2.6-3.8 gündür.(68,69). AT-III serpin grubu olarak adlandırılır. Serpinler içinde α -1 proteaz inhibitörü, heparin kofaktör II, α -1 antikomotripsin, compleman-1 inhibitörü ve

α -2 antiplazmin yer alır. AT-III; Trombin, FXa, FXIa, FXIIa ve kallikrein gibi serin proteazları inaktive ederek pıhtılaşma kaskadının çeşitli aşamalarında pıhtılaşma önleyici (antikoagulan) etki gösterir (Şekil 2).

Pıhtılaşma olayı tamamlandıktan sonra koagülasyonun durdurulması ve koagülasyon faktörlerinin inhibe edilmesi gereklidir. İşte koagülasyonda yer alan serin proteazlar inaktive edilmezse tromboz gelişimi devam eder (68). Ortamda heparin varlığında AT-III'ün trombin ve FXa üzerindeki etkisi çok şiddetli ve ani olur. AT-III'e 1:1 oranında heparin bağlanması ile inhibitör etki 1000 kat artar. AT-III trombine bağlanınca inaktif bir kompleks oluşmaktadır. AT-III, plazmin ve kallikrein gibi, FIXa, Xa, XIa ve XIIa'yı bağlar ve kompleks oluşumu dengeye erişince durur. Kandaki antitrombin aktivitesinin %70'ini AT-III oluşturmaktadır. Diğerleri ise β -2 makroglobülin ve α -1 antitripsindir.

AT-III'ün konjenital eksikliği ilk kez 1965 yılında Egeberg ve arkadaşları tarafından Norveçte bir ailede tanımlanmıştır (68). Konjenital AT-III eksikliği olan 400'den fazla hasta bildirilmiştir. Bunların %20'sinin inme geçirdiği belirlenmiştir (70). Otozomal dominant geçiş gösteren konjenital AT-III eksikliği prevalansı 1/2000-5000'dir. Bildirilen olgulardaki AT-III seviyesi normal değerlerin %40-60'ı kadardır (55,71,72). Heterozigot AT-III eksikliği toplumda %1 sıklıkta görülürken, homozigot AT-III eksikliği yaşama bağdaşmaz (71,73,74).

Venöz tromboz saptanan 45 yaş altındaki hastalarda, AT-III eksikliği görülme sıklığı %4-6 olarak bildirilmiştir (62). AT-III eksikliğinde esas olarak, serebral, mezenterik ve renal venöz sistemde tekrarlayan tromboembolik ataklar ortaya çıkar.

Heparin alan bir hastada heparin kesiminden 96 saat sonra AT-III düzeyi normale döner. AT-III fonksiyon bozukluğunun iki tipi vardır; Birinde AT-III düzeyi %50-70 azalmıştır, diğerinde ise düzey normal olduğu halde heparinin bağlandığı yerde nokta mutasyonu olduğu için sadece fonksiyon bozukluğu vardır. Herediter AT-III eksikliğinde warfarin kullanılabilir. Son yıllarda AT-III replasman tedavisinde uygulanmaktadır. Karaciğer hastalığı yada nefrotik sendrom gibi sekonder AT-III eksikliğine neden olan durumlarda ise AT-III düzeyi çok düşüktür ve bu hastalarda heparin rezistansı gelişmiş olabilir. Bu durumlardada AT-III replasman tedavisi yararlı olabilir (75).

Doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI)

Tüm diğer faktörlerin kontrolsüz aktivasyonunu engelleyen inhibitörler (AT-III, protein C ve protein S) bilindiği halde FVIIa'nın inhibitörü ile ilgili 1957'de yapılan ilk çalışmalardan sonra yıllarca çalışma yapılmamış ve bu konu üzerinde durulmamıştır. 1957'de Hjört, serumda TF/FVIIa kompleksini inhibe eden, ancak FVIIa veya TF'nü inhibe etmeyen bir inhibitör saptamış ve antikonvertin adını vermiştir. Tam 25 yıl sonra, 1982'de, bir yandan bu inhibitörün lipoproteine fraksiyonunda yer aldığı, öte yandan da TF/FVIIa kompleksinin inhibisyonunu plazmada FXa'nı bulunmasının hızlandırdığı anlaşılmıştır (72). İşte bu inhibitöre 1991'den itibaren Uluslar arası Tromboz ve Hemostoz Derneği (ISTH) Standardizasyon Komitesi tarafından verilen doku faktörü yolu inhibitörü (tissue factor pathway inhibitor: TFPI) adı kullanılmaktadır (72,76).

TFPI plazmada düşük, yüksek ve çok düşük yoğunluklu lipoproteine bağlı olarak dolaşan ve çeşitli şekillerde bulunan glikoprotein yapısında bir maddedir. Molekül ağırlığı 34000-40000 daltondur. Kanda bulunan TFPI'nün %10'u trombositlerde bulunur ve trombinle uyarıldığında trombositlerden salınır (72). Bu nedenle endotel zedelenmesi olan bölgede trombosit kümeleşmesi olduğu zaman önemli miktarlarda TFPI salınımı olabilir. Ayrıca endotel yüzeyinde bol miktarda bağlı TFPI salınımı olabilir. Endotele bağlı bulunan TFPI, heparin verildiğinde plazmaya salınır ve bu nedenle heparin infüzyonu ile plazma TFPI düzeyi iki ile dört kat artar. Plazma düzeyi ortalama 100 ng/ml civarındadır (77). Hipotetik olarak, TFPI eksikliğinde tromboza eğilim beklenirken, şimdiye dek TFPI eksikliği olan kimse tanımlanmamıştır. Abetalipoproteinemili hastalarda TFPI taşıyıcısı olan lipoproteinlerin yokluğu nedeniyle plazma TFPI düzeyi düşüktür, ancak heparin infüzyonu ile gözlenen TFPI artışı normaldir (72,77).

TFPI üç farklı bölgesi bulunan bir glikoproteindir. Birinci bölgeye TF/FVIIa, ikincisine FXa bağlanır. TF/FVIIa kompleksinin inhibisyonu için TF/FVIIa-FXa-TFPI dördümlü kompleksinin oluşması gerekir. Önce TFPI-FXa kompleksi oluşur ve bu kompleks TF/FVIIa/FXa üçlü kompleksine bağlanır. Etkin TF/FVIIa inhibisyonu için FXa gereklidir. FXa yoksa, aynı derecede TF/FVIIa inhibisyonu için 100 kat daha fazla konsantrasyonda TFPI gerekir (78,79,80).

2.2.3.2. Fibrinolizis

Fibrin yıkımı anlamına gelen fibrinolizi sağlayan madde plazmindir. Plazminin inaktif öncüsü olan plazminojenin aktif bir proteinaz olan plazmine dönüşmesini başlıca iki plazminojen aktivatörü sağlar. Bunlar doku tipi plazminojen aktivatörü (tissue type plasminogen activator: t-PA) ve ürokinazdır (81).

t-PA başta küçük boy venler ve renal damarlar olmak üzere tüm endotel dokularında yapılan, fibrin yıkımı ile ilgili reaksiyonların başlatıcısı olan bir proteindir. Yaklaşık 70000 dalton moleküler ağırlıkta olup, tek zincirli bir serin proteazdır. Fibrin yıkımı ile ilgili reaksiyonların başlatıcısı olan bir proteindir (82). Damar içi fibrin yıkımı, endotel hücrelerinde yapılan ve damarda kan akımının engellenmesine yanıt olarak salgılanan t-PA düzeyine bağlıdır. Egzersiz, desmopressin, epinefrin, iskemi, staz, hipoksi vb. uyarılarla endotelden plazmaya salınan t-PA, plazminojenle birlikte fibrine bağlandıktan sonra, fibrine bağlı t-PA plazminojeni plazmine çevirir; plazminde fibrini parçalar. t-PA'nın plazminojeni aktivasyonu fibrin varlığında artar. t-PA endotelden ilk salındığında tek zincirli iken, ortamda plazmin varsa, tek bir bağda kopma sonucunda proteolitik etkili bir çift zincirli proteine dönüşür. Plazmadaki yarı ömrü dakikalarla ölçülecek kadar kısadır (83).

Fibrinolitik enzim sisteminin diğer bir komponentide ürokinazdır. Ürokinaz, daha az aktif olan proürokinazdan dönüşerek fonksiyon görür. Proürokinazın ürokinaza aktivasyonunda plazminin rolü vardır. Plazmin proürokinazı ürokinaza aktive eder, oluşan ürokinaz da plazminojeni plazmine çevirir (69).

Fibrinolizin, fibrinin olduğu bölge dışına yayılmasının önlenmesi hayati önem taşımaktadır. Bunu plazminojen aktivatör inhibitörleri sağlar. Majör plazminojen aktivatör inhibitörü, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1)'dir. trombositlerdeki α -granüllerde depolanıp salgılanan PAI-1, 45000-50000 dalton ağırlığında tek zincirli bir glikoproteindir. PAI-1 fibrinolizi başlatan proteolitik enzimler olan t-PA ve ürokinazla 1:1 kovalen bağlı kompleksler oluşturarak, fibrinolizin kontrolsüz devam etmesini önler. Fibrinolizi inhibe ettiği için PAI-1 pıhtılaşmayı hızlandırıcı (prokoagulan) etkilidir (69). Normal plazmada bulunmayan başka PAI leri de vardır. PAI-2 plasentada, PAI-3 idrarda bulunur. PAI-1 ile kompleks oluşturan t-PA ve ürokinaz aktivitelerini kaybederler, karaciğerde hızla katabolize edilirler.

PAI-1 plazminojen aktivasyonunu kontrol ederken, oluşan plazmin de α -2 antiplazmin tarafından inhibe edilir. 70000 dalton molekül ağırlıklı bir glikoprotein olan α -2 antiplazmin, plazmada bulunan serbest plazminin başlıca inhibitörüdür. Karaciğerde yapıldığı sanılmaktadır. Plazminle hızla 1:1 kompleks oluşturarak, fibrine bağlanmasını engeller. α -2 makroglobulin ise plazma antiplazmin sisteminin α -2 antiplazminden sonra ikinci önemli antiplazminidir. Yapım yeri ve biokinetiği tam olarak bilinmemektedir (69).

2.2.4. Pıhtılaşma faktörleri ile ilgili testler

Pıhtılaşma faktörleri ile ilgili testlerin sonuçları teknik nedenlerle laboratuvarın laboratuvara değişiklikler gösterebilir. Bu nedenle sonuçları değerlendirirken laboratuvarın normal sınırlarının dikkate alınması gerekmektedir.

2.2.4.1. Parsiyel tromboplastin zamanı

Parsiyel tromboplastin zamanı (partial thromboplastin time: PTT) testi hem intrinsek, hemde ortak yolun birlikte değerlendirildiği bir tarama testidir. Özellikle FIX ve FVIII eksikliklerinde daha duyarlı olmakla birlikte, plazma düzeyi %15-30'un altında olduğunda intrinsek ve ortak yolda fibrin oluşumuna kadar olan reaksiyonlarda yer alan tüm faktörlerin eksikliklerinde PTT uzar. Heparin kullanımı ve faktör inhibitörlerinin varlığında da PTT'de uzama görülür. Orijinal yöntemde aktivatör olarak cam tüp kullanılmaktadır. Sıvı ortama eklenen aktivatörlerin kullanıldığı aktive PTT (aPTT) yöntemin sonuçları daha standarttır (69).

2.2.4.2. Protrombin zamanı

Protrombin zamanı (prothrombin time: PT) testi hem ekstrinsek, hemde ortak yolun birlikte değerlendirildiği bir tarama testidir. Özellikle FVII ve FX eksikliklerinde daha duyarlı olmakla birlikte, plazma düzeyi %10'un altında olduğunda ekstrinsek ve ortak yolda fibrin oluşumuna kadar olan reaksiyonlarda yer alan tüm faktörlerin eksikliklerinde PT uzar (69).

2.2.4.3. Pıhtılaşma zamanı

Pıhtılaşma zamanı hem intrinsek, hemde ortak yolun birlikte değerlendirildiği bir tarama testidir. Bu yollarda yer alan faktörlerin ağır eksikliklerinde pıhtılaşma zamanında uzama olur. Faktörlerin plazma düzeyi %1'in üstünde olduğunda pıhtılaşma zamanı normaldir. aPTT kadar duyarlı olmamakla birlikte, heparin tedavisinin monitörizasyonu amacıyla kullanılabilir (69).

2.2.4.4. Trombosit fonksiyon testleri (TFT)

Kollojen, ristasetin ve ADP kullanılarak yapılır. TFT bozuk olan hastalarda uzamış kanama zamanı, pıhtı retraksiyonunun olmayışı ve ADP ile başlatılan trombosit agregasyonunun olmayışı karakteristik ve sabit bulgulardır. Trombosit fonksiyon bozukluğunda kollajen, epinefrin ve diğer ajanlarla trombosit agregasyonu görülmez. Ristosetin ve sığır FVIII ilavesiyle fonksiyonu bozulmuş trombositlerin agregasyonu reversibldir (84,85).

Fonksiyonu bozulmuş trombositler (trombasteni) ışık mikroskobu ile incelendiklerinde sayıca ve morfolojik olarak normaldirler. Boyanmış kan yaymalarında dağınık, yuvarlak, agregasyon yokluğundan dolayı ayrı ayrı görünürler. Elektron mikroskopi ile incelendiğinde ultrastrüktürel nonspesifik, değişken farklılıklar vardır. Trombastenik hastaların deri fibroblastları fibrini normal retraksiyona uğratamazlar. Hastalardan alınan serumla kontakt aktivasyon subnormaldir. Sonuçta birçok koagülasyon testleri anormal bulunur. Bu durum yanlışlıkla F IX eksikliği olarak tanı konmasına yol açabilir. Diğer koagülasyon testleri anormaldir (84,85).

2.2.4.5. Faktör düzeyi

Tarama testleri sonucunda hangi faktör yada faktörlerde eksiklik olduğu düşünülüyorsa, o faktörlerin plazma düzeylerinin saptanabildiği yönhtemler vardır. Normalde plazmada bulunan miktar %100 kabul edildiğinde, faktörlerden faktöre değişmekle birlikte genellikle %60 normalin alt sınırı olarak alınır (69).

2.3. Deoksiribonükleik Asit (DNA) yapısı

Deoksiribonükleik asit, dünya üzerindeki bütün canlı organizmaların özelliklerini belirleyen olağanüstü bir kimyasal maddedir. Bir ağacın yapraklarının rengini, bir kurdun azı dişlerinin büyüklüğünü, bir zürafanın boyunu veya ayak parmaklarımızın şeklini DNA belirler. DNA, hücre çekirdeklerinin hepsinde bulunan kromozomları oluşturur. Her bir kromozomda tek uzun bir DNA molekülü vardır (86). Bir DNA molekülü insanın tek bir saç telinden binlerce kere daha ince olduğu halde yüzlerce ciltlik ansiklopedinin bilgilerini içermektedir. Bir DNA molekülünün belirli bir genetik özellik içeren kesitine gen adı verilir (86,87). DNA bir organizmanın oluşuma ilişkin bilgileri taşır. DNA molekülleri, hücre çekirdeğinde bulunurlar ve vücudumuzda bulunan tüm proteinleri oluşumu sırasındaki kodlamış bilgileri içerir. DNA'nın protein

yapma işlemi inanılmayacak derecede kusursuzdur. DNA molekülü bükülmüş bir merdivene benzer. Her bir hücrenin DNA merdiveni hem anneden hem babadan gelen genleri içerir. Merdivenin basamakları timin (T), adenin (A), sitozin (C) ve guanin (G) adı verilen bazların kusursuz düzenlenmesiyle oluşur (88,89). Her bir aşamanın tamamlanması için bir baz çifti, belirli bir kombinasyonla eşleşir. T her zaman A ile, A da her zaman T ile eşleşir. Buna karşılık, C her zaman G ile ve G de her zaman C ile eşleşir. Bu eşleşme DNA'nın kendini kopyala işleminde önemli rol oynar. Kopyalama işlemi başladığında DNA dizeleri çözülür ve baz çiftleri birbirinden ayrılır (88). Dizideki eşleşmemiş moleküllerin her biri yalnızca belirli bazlarla eşleşeceği için DNA kendisinin mükemmel bir kopyasını üretebilir. Böylece eskiden tek bir DNA molekülün bulunduğu yerde kısa bir süre içinde iki özdeş DNA molekülü ortaya çıkar. DNA'nın içerdiği bilgiler bu şekilde kopya edilirken bir hücre bölünebilir ve bir organizmanın nasıl oluşacağı hakkındaki bilgilerde nesilden nesile geçmiş olur.

DNA'da Ortaya Çıkan Değişimler

Mutasyonlar: Mutasyon; DNA'da kalıcı değişiklik olarak tanımlanmaktadır. Mutasyonlar

genel olarak 3 kategoride toplanırlar (89,90).

1. Genom mutasyonları 2. Kromozom mutasyonları 3. Gen mutasyonları

Mutasyonlar, hem somatik hem de germinal hücrelerde ortaya çıkar. Germinal mutasyonlar bir kuşaktan diğerine devam ederek geçer ve bunlar kalıtsal hastalıklardan sorumludur. Gen mutasyonları, baz çifti yer değiştirmesi, kaybı, eklenmesi gibi durumlar içerir. Mutasyonlar, her milyon baz çiftinde oluşsa bile DNA polimeraz aracılığı ile bu değişimler tamir edilerek; her 10 milyon baz çiftinde bir mutasyon olması sağlanır. Bu değişimler, DNA tamir enzimleri ile gerçekleştirilir (89). İnsan genomunda her hücre bölünmesinde birden daha az yeni bir mutasyon oluşur. DNA hasarı spontan, kimyasal işlemlerle de oluşabilir. Çevresel kimyasallarla, ultraviyole ışığı, iyonizan radyasyon bunlara birer örnektir. Bunların sonucu ortaya çıkan mutasyon kalıcıdır (90). Mutasyon oranları bazı hastalıklarda yaklaşık olarak hesaplanmıştır. Örneğin FVIII eksikliği için bu oran $3-6 \times 10^{-5}$ Faktör IX eksikliği için $2-3 \times 10^{-6}$, Retinoblastoma için $5-12 \times 10^{-6}$ şeklindedir (91,92,93,94,95).

2.3.1. Faktör V leiden mutasyonu

Protein C'nin görevi aktif durumdaki faktör V ve Faktör VIII'i inaktive etmektir. Mekanizmada ilk önce trombin adı verilen madde trombomodulin adı verilen başka bir maddeyi aktive eder. Daha sonra protein C trombomodulin ile birleşerek aktive Protein C adı verilen maddeyi oluşturur. Oluşan bu madde trombositlerin yüzeyinde Protein S ile birleşir ve aktif haldeki Faktör V ve Faktör VIII'i yıkar. Faktör V Leiden mutasyonuna sahip bir kişide ise aktif haldeki faktör V aktif Protein C'nin bu normal etkisine karşı dirençlidir. Bu nedenle aynı durumun tanımlanmasında Faktör V Leiden mutasyonu isminin yanısıra aktive protein C rezistansı adı da kullanılır. Adı her ne olursa olsun bu durumun varlığında aktif haldeki faktör V normalden daha yavaş yıkılır ve bu nedenle kişide pıhtılaşmaya bir eğilim meydana gelir (96,97,98,99,100).

Son yıllarda familial trombofililerin % 50'sinin aktive protein-C rezistansına (APCR) bağlı olduğu ve venöz trombozların en az % 40'ında saptandığı bildirilmektedir (101,102). APCR'de faktör-V'deki nokta mutasyonu nedeniyle arginin 506'nın yerine glisin geçmekte ve protein-C faktör-V arasındaki etkileşim bozulmaktadır (103,104,105). Bu mutant faktör-5'e "faktör-5 Leiden" denir. Mutant Faktör-V'in prokoagülan etkisi normal olduğu halde, bu mutasyon nedeniyle APC'nin antikoagülan etkisinde önemli olan kofaktör özelliğinde bozulma olmaktadır. Sonuçta tromboza meyil artmaktadır (106,107). Arteryel trombozdaki önemi ise bilinmemektedir (107,108).

Bazı çalışmalarda inme risk faktörü olduğu belirtilmiş (109) iken başka çalışmalarda doğrulanmamıştır (108,110,111,112). Faktör V Leiden mutasyonunun temel klinik bulgusu venöz trombozdur. En sık bacaklardaki derin venlerde görülür ve derin ven trombozu (DVT) olarak adlandırılır. Çok nadiren yüzeysel damarlarda da görülebilir. Göz, karaciğer, beyin, akciğer gibi organlarda bulunan damarlarda daha nadir görülür. Derin ven trombozunun en önemli riski damar içinde oluşan pıhtının yerinden koparak hayati bir organı besleyen damarda tıkanıklığa neden olmasıdır. Yapılan çalışmalarda Faktör V Leiden açısından heterozigot olanlarda ani ölüm oranlarında ve beklenen yaşam sürelerinde herhangi bir değişiklik olmadığı saptanmıştır. Akut myokard infarktüsü için ise risk faktörü olabileceği de tartışmalıdır (113,114,115,116). Günümüzde bireylerin %3-10'unun bu gen açısından heterozigot

yani tek bir hatalı gen taşıdığı kabul edilmektedir. Her iki genin de hatalı olduğu homozigot bireylerin oranı ise çok daha düşüktür ve tahminen % 0.006-0.25 arasındadır. Kuzey ülkelerinde ve Kafkas ırklarında görülme oranı biraz daha fazladır. Örneğin İsveçlilerin yaklaşık %15'inin heterozigot mutasyon taşıdığı tahmin edilmektedir. Buna karşılık İtalya ve İspanya'da bu oran %2-3'dür. APCR'de heterozigotlarda venöz trombus riskinde 3 ila 10 kat artış olmaktadır (117,118,119). Homozigot hastalarda da risk normalden fazla olup özellikle hamilelik, oral kontraseptif kullanımı ve protein C eksikliği gibi komkomittan faktörlerin varlığında daha da fazlalaşmaktadır (120,121). Bu hastalarda antikoagülan tedaviye direnç olabilir; bu nedenle akılda bulundurulması gereklidir (122,123,124,125).

APCR'nin inme etyopatogenezindeki rolü halen tartışmalıdır. Son yıllardaki bazı genetik çalışmalarda inme etyolojisinde APCR'nin rol oynamadığı, aksi olarak koagülasyon yöntemine dayanan çalışmalarda %9.5- 20 oranında APCR'nin risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (40). İskemik inmede APC'nin hızlı aktivasyon sonucu düzeyinin hızla düştüğü (124) ve beyinde trombomodulinin (endotelden salınıp, trombinin protein-C'yi aktive etmesinde önemli rolü olan kofaktör) düşük düzeyi (126) relatif APCR'ye neden olabileceği öne sürülmüştür. Bugün için özellikle genetik temelli APCR tayininin rutin olarak inme etyoloji araştırma protokollerinde kullanımı önerilmemektedir. Ancak venöz tromboembolizm öyküsü olanlarda, tüm intrakranial venöz sinüs trombozlarında, oral kontraseptif, migren ile ilişkilendirilen inmelerde koagülasyon yöntemleri ile APCR araştırılması uygun olabilir (124).

Genel olarak bakıldığında Faktör V Leiden mutasyonu taşıyan kişilerde çoğu zaman herhangi bir belirti ortaya çıkmadığı görülür. Çok nadir olgularda ise 30 yaşından önce tekrarlayan DVT atakları görülebilir. Heterozigot bireylerde venöz tromboz riski 3-10 kat artarken homozigotlarda risk artışı 30-140 kat olmaktadır. Ancak yine de venöz tromboz görülme sıklığı çok yüksek değildir.

2.3.2. Metilentetrahidrofolat Redüktaz mutasyonu ve hiperhomosisteinemi

Hiperhomosisteinemi

Aslında çok yüksek plazma homosistein düzeylerinin aterosklerotik damar hastalığı, tromboza eğilim ve erken ölüme yol açtığı uzun süredir bilinmektedir. Ancak, hafif yükselmiş homosistein düzeylerinin bile risk faktörü olabileceği kavramı oldukça yenidir. Hiperhomosisteineminin vasküler hasara yol açabileceği, ilk kez 1962 yılında çok yüksek homosistein düzeyleri ile seyreden ve çok nadir görülen homosistinüri hastalığının tanımlanması ile ortaya çıkmıştır (127). Otozomal resesif geçişli bu hastalıkta homosisteini metabolize eden sistasyon- β sentetaz enzimi eksik olduğundan plazmada homosistein düzeyleri çok yüksek düzeylere ulaşır ve hatta idrarla fazla homosisteinin bir kısmı atılır. Plazmada fazla miktarda dolaşan homosistein de vasküler hasara yol açar. Homosistinüri olan homozigot hastalar genelde otuz yaşından önce aterosklerotik ve tromboembolik damar hastalığından kaybedilirler. Eğer hastalar heterozigot formda ise plazma homosistein düzeyleri hafif yükselir ancak idrarla atılacak kadar yüksek düzeylere ulaşmaz. Homozigot formun elli ila yüz binde bir görüldüğü, heterozigot formun ise yüzde bir görüldüğü belirlenmiştir.

Bu hastalığın tanımlanmasından epey sonra, farklı nedenlerle hafif homosistein düzey yüksekliğinin kardiyovasküler hastalık için yeni bir risk faktörü olabileceğine dair yayınlar başlamıştır. Bu çalışmalardan en genişlerinden biri olan Physicians Health Trial çalışmasında, 15000 kişi beş yıl süreyle izlendiğinde, homosistein düzeyleri en yüksek tesbit edilen kişilerde koroner olay ve ölüm gelişme riski, diğerlerine göre 3.4 kat fazla bulunmuştur (128). Bu risk artımı, bilinen diğer klasik risk faktörlerinden tamamen bağımsızdır. Kolesterol ve koroner arter hastalığı ilişkisine benzer olarak, homosistein düzeyi arttıkça buna paralel olarak koroner risk artar. Yapılan bir metaanalizde, homosisteinde her 5 mmol/l artış, kolesteroldeki 0.5 mmol/l artış kadar koroner riski artırır (129). Genelde kabul edilen, plazma homosistein düzeylerinin 15 mmol/l üzerinde olmasının koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu görüşüdür.

Homosistein yüksekliğinin inme ve serebrovasküler hastalık için de risk faktörü olduğu British Regional Heart Study ve Framingham çalışmalarında gösterilmiştir (130,131). Bizim ülkemizde yapılan çalışmalarda ise, 15 mmol/l üzeri homosistein

düzeylerinin koroner arter hastalığı olanların yarısında bulunduğu ve koroner riski 2.1 kat arttırdığı gösterilmiştir (132). Yine bu çalışmalarda en yüksek homosistein düzeylerinin MTHFR TT genotipi ile folat eksikliği birlikte olan grupta olduğu saptanmıştır. TT genotipinin ülkemizde %7 civarında olduğu ve folat düzeylerinin normalin alt sınırlarında görülmesinin sık olduğu düşünülürse, bu oldukça ciddi bir sağlık sorunudur. Plazma homosistein düzeylerinde hafif yükselme aslında birçok nedenle oluşan ve nadir olmayan bir patolojidir. Homosistein düzeylerini hafif arttıran çok sayıda genetik ve çevresel neden tanımlanmıştır (Tablo 4)

Tablo 4. Plazma homosistein düzeyini yükselten nedenler

-
1. Enzim eksiklikleri:
 - Sistasyon- β sentetaz (CBS)
 - Metyonin sentetaz (MS)
 - Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR)
 2. Metabolizmada kofaktör olan vitamin eksiklikleri:
 - Folat
 - B6
 - B12
 3. Demografik özellikler:
 - İlerleyen yaş
 - Erkek cinsiyet
 - Sigara kullanımı
 4. Kronik hastalıklar:
 - Kronik böbrek yetmezliği
 - Sistemik lupus eritematozus
 - Psöriazis
 - Malign hastalıklar
 5. Sistemik hastalıklara akut faz yanıtı olarak yükselme
 6. İlaç kullanımı:
 - Epilepsi ilaçları
 - Nikotik asit
 - Kolestipol
 - Tiazid türü diüretikler
 - Metotreksat
-

Bu tanımlanan nedenlerden KVH gelişimi için en önemli olduğu düşünülenler çevresel etkenlerden vitamin eksikliği (özellikle folat eksikliği) ve genetik etkenlerden MTHFR enzim eksikliğidir.

Yakın zamanda yapılan çalışmalar, toplumda oldukça sık görülen bir nokta mutasyonunun MTHFR enzim aktivitesinin azalmasına yol açtığını göstermiştir.

MTHFR geninin 677. nükleotidinde sitozin yerine timidin geçmekte homosisteini arttırarak koroner arter KVVH riskini anlamlı olarak yükseltmektedir (133).

Hiperhomosisteinememinin hangi nedenlerle ateroskleroza yol açtığı konusunda farklı mekanizmalar önerilmiştir. Bunlardan ilki, endotele olan toksik etki ve endotel fonksiyonlarındaki bozulmadır. Yapılan çalışmalarda hayvanlarda intravenöz yüksek dozda homosistein verilmesi endotel hücrelerinde deskuamasyon ve aylar içinde gelişen ateroskleroza yol açmaktadır (133). İn vitro çalışmalarda ise homosistein ile endotel hasarı, endotele bağlı genişlemede azalma, düz kas proliferasyonunda artma saptanmıştır. Bunun yanısıra, artan homosistein değerleri ile trombosit agregasyonunda artma gözlenir. Bunun nedeninin artmış tromboksan A2 sentezi ve azalmış prostasiklin sentezi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca homosistein artınca fibrinolizle ilgili parametrelerde bozulma meydana gelir. Faktör V, X ve XII aktive olur, antitrombin III ve protein C inhibe olur. Lipoprotein (a) nın fibrine bağlanması artar (134). Diğer bir bağımsız risk faktörü olan fibrinojen ile homosistein değerleri arasında da korelasyon saptanmıştır.

Bütün bu bulgular, hiperhomosisteinememinin bir risk faktörü olarak göz ardı edilemeyeceği görüşünü sağlamlaştırmıştır. Ancak tedavide ne yapılması gerektiği konusu yeterince açık değildir. Eğer hastada B6, B12, folat eksikliği varsa bunların suplementasyonu ile homosistein düzeyleri düşer. Ancak vitamin eksikliği olmayanlarda bile folat suplementasyonu ile homosistein düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir. Örneğin 1000 mgr/gün folat suplementasyonu ile plasma homosistein düzeylerini %21 düşürmenin mümkün olduğu gösterilmiştir (135). Farklı çalışmalarda %50'ye varan düşüşler gözlenmiş ve bu etki altı hafta gibi kısa bir sürede gerçekleşmiştir. Ancak folat desteğine yanıt olarak homosistein düzeylerindeki düşme herkeste aynı boyutta olmamaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde 1998 yılından itibaren koruyucu hekimlik amaçlı olarak tüm kahvaltı gevreklerine folat suplementasyonu yapılması zorunlu kılınmıştır.

Homosistein düzeylerini düşürünce ateroskleroza geriletmenin veya gelişecek koroner olayları azaltmanın olası olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Bu konuya aydınlık getirmek amacıyla çok sayıda ikincil korunma çalışması başlatılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları çıkınca bu hastalarda gerçek kanıta dayalı tedavi yaklaşımını belirlemek mümkün olacaktır. O zamana kadar yapılması önerilen ise genel olarak

primer korunma için toplumun folattan zengin diyetle beslenmesini sağlamaktır. Koroner arter hastalığı gelişmiş kişilerde homosistein düzeyi yüksek bulunursa, sekonder korunma amaçlı 1-2 mg/gün folat verilmesini öneren yazarlar vardır. Bu tedavi ile hastaların büyük bir çoğunluğunda homosistein düzeyleri düşecektir. Ancak bu tedavi ile gelişecek koroner olayların azalacağı henüz kanıtlanmamıştır.

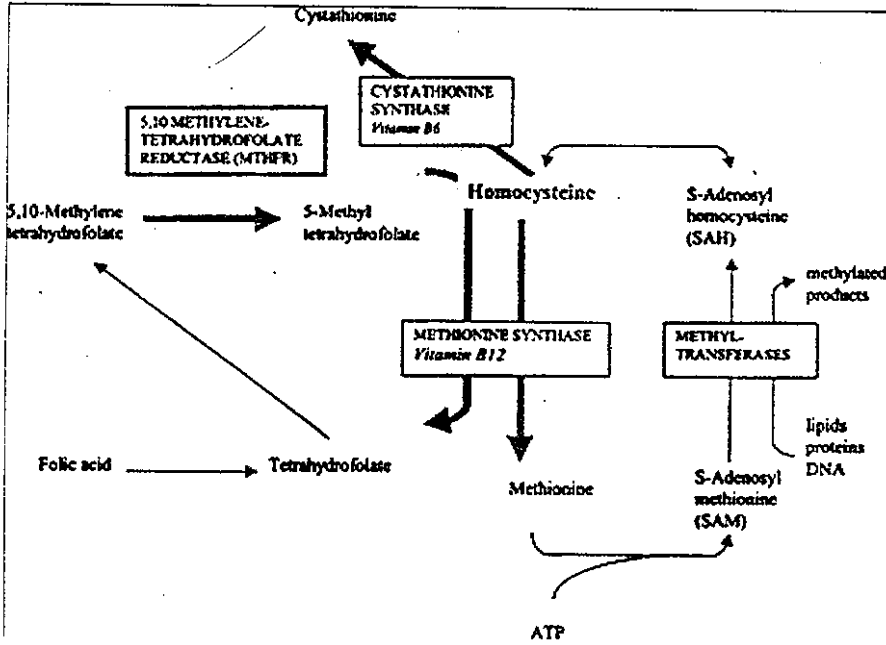
Son 10 yılda kardiyovasküler hastalıklara dair çok sayıda retrospektif ve prospektif klinik çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmaların büyük kısmında artan plazma total homosisteininin koroner, serebral ve periferik vasküler hastalıklar için bir risk faktörü oluşturduğu bildirilmesine rağmen ancak son 5 yıl içinde kolesterol, sigara ve şişmanlık gibi diğer majör risk faktörleri arasında yerini almıştır. Homosistein, günümüzde kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalıklar için doza bağımlı bir tarzda etkili olan diğer risk faktörlerinden bağımsız majör bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (127,136).

Homosistein metabolizması

Homosistein, metiyoninden metabolize olan thiol'ü esansiyel bir aminoasittir. Homosistein, kofaktör olarak vitamin B12 kullanılırsa remetilasyonla tekrar metiyonine veya vitamin B6 kullanılırsa transsülfürasyonla sisteine metabolize olabilir. İnsan plazmasında, homosistein birkaç formda bulunur. Yaklaşık %70-80'i temel olarak albumine olmak üzere proteinlere disülfid bağları ile bağlıdır. Geri kalan homosistein oksidlenerek dimerler (homosistin) veya sisteinle birleşerek mikst disülfidler oluşturur (137).

Homosistein, çok küçük bir oranda (<%1) dolaşımında serbest olarak bulunur. Günümüzde, plazmadaki farklı homosistein formlarını topluca ölçebilen birçok teknik vardır. Bu metodlarla ölçüm sonuçları, total homosistein (tHcy) olarak verilir (137). Sağlıklı populasyonda normal tHcy oranı, çeşitli çalışmalarda açlıkta 5-15 $\mu\text{mol/L}$ arasında bildirilmiştir. Bu oran, genetik ve sonradan kazanılan olmak üzere birçok faktörden etkilenmektedir. Metilen tetra hidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T (677C→T) mutasyonu gibi genetik faktörler termolabilite, aktivite azalması ve özellikle düşük folatlı diet sonunda açlık hiperhomosisteinemisine neden olur (138,139). Sistasyonin β -sentaz (CBS) genindeki mutasyonlar genellikle homosistinüriye neden olur. Plazmadaki, vitamin B12, B6 (piridoksalfosfat) ve

özellikle folat düzeyi ile plazma tHcy arasında zıt bir ilişki tespit edilmiş ve nütrisyonel faktörlerin de tHcy seviyesini etkilediği anlaşılmıştır (140).



Şekil 3. Homosistein metabolizması

2.3.3. Protrombin 20210 mutasyonu

Protrombin Faktör II olarak bilinmektedir. 1996 da Poort ve ekibi protrombin geninin 20210 pozisyonunda 3' terminalinde bir guanin ve adenin dönüşümü tanımlamıştır. Bu mutasyon artmış protrombin değerini ortaya çıkarmaktadır bunda venöz tromboemboli ile ilişkili olduğu ortaya atılmıştır (141). Protrombin (faktör II) genindeki bir mutasyon ikinci sıklıkta görülen kalıtsal trombofili nedenidir. Taşıyıcılarda yüksek plazma protrombin konsantrasyonlarına bir eğilim vardır. Beyaz popülasyonun %2'sini oluşturan heterozigot protrombin gen mutasyonu taşıyıcılar rekürren veya famiyal olayların %20 kadarından sorumludur. Protrombin G20210A heterozigotları diğer risk faktörleri olmaksızın venöz tromboemboli (VTE) riskini 2-5 kat artırmakta ayrıca özellikle oral kontraseptif kullanımı gibi diğer trombofilik risk faktörleri de beraberinde bulunuyorsa VTE riski daha da artmaktadır. Diğer kalıtsal trombofilik sendromların tersine, protrombin G20210A mutasyonunun laboratuvar tanısı sadece, PCR yöntemiyle konmaktadır (142,143,144,145). Aktive protein C rezistansı gibi, protrombin mutasyonunun varlığı rekürren, famiyal, erken başlangıçlı veya provoke edilmemiş tüm VTE'li hastalarda araştırılmalıdır. Protrombin mutasyonu

taşıyıcılarının birinci derece yakınlarının da DNA analizi ile taranması önerilmektedir. Faktör V Leiden taşıyıcılarında olduğu gibi bu mutasyonun varlığında da yüksek risk taşıyan periyotlardan önce antikoagülan profilaksisi gerekebilmektedir protrombin pıhtılaşma mekanizmasında daha önce yapılan çalışmalarda protrombin geni varyantlarının özellikle oral kontraseptif alan bayanlarda sıklıkla venöz tromboemboli ile ilişkisi gösterilmiştir. Günümüzde ise protrombin geni varyantının arteriyel trombozis ve serebral iskemide için bir risk faktörü olarak değeri tartışmalıdır. Ancak bazı çalışmalarda protrombin gen varyantı ile beraber protrombin seviyesinde iskemide rol alabileceği vurgulanmaktadır (143,146,147). Gomez ve ark. yaptığı 49 hasta ve 87 kontrol grubunun oluşturduğu bir çalışmada protrombin gen varyantı ile birlikte protrombin seviyesi bakılmıştır. Hasta grubundan 8 kişide heterozigot tipte mutasyona rastlanmıştır. Kontrol grubunda ise 4 kişide benzer bir mutasyon tesbit edilmiştir. Daha sonra hasta ve kontrol grubunda protrombin seviyesi ölçülmüş mutasyon saptanan hastalarda protrombin seviyesi kontrol grubuna göre belirli oranda yüksek saptanmıştır. Mutasyon saptanan hastalar dışlanarak tekrar bir karşılaştırma yapılmış sonuçta hasta grubunda protrombin seviyesi kontrol grubuna oranla belirgin yüksek çıkmıştır. Bu çalışmada yaş, iskemik olayın tipi (TIA, iskemik strok, laküner strok ve bilinmeyen nedenli strok) ve arteriyel ve venöz tromboz hikayesinin olması protrombin seviyesini etkilemediği söylenmektedir. Protrombin mutasyonu ve artmış protrombin seviyesinin nedeni belirlenemeyen strokta akla getirilmesi önerilmektedir (148).

2.3.4 Antifosfolipid antikor sendromu

İlk kez 1983 yılında Hugles tarafından tanımlanan antifosfolipid sendromu (APS) fosfolipidlere karşı antikorların oluşturulması ile ortaya çıkan ve yaygın arteriyel ve venöz trombozlarla seyreden bir klinik tablodur. Hastalığa ait özellikler arasında iskemik serebral infarkt, livedo retikularis, pulmoner hipertansiyon ve habituel abortuslar bulunmaktadır (149,150,151). Ayrıca labil hipertansiyon, migren, epilepsi, transvers myelopati, trombositopeni ve oküler iskemiye rastlanmaktadır. APS'nin etyolojisi halen araştırılmaktadır. Trombozun etyolojik faktörleri olan oral kontraseptif, sigara kullanımı ve diyetdeki lipidlerin antikor oluşumu ile ilgili olup olmadığı bilinmemektedir. APS pozitif olan aileler bildirilmektedir. HLA çalışmaları DR7, DR4, ve Dow7+ Drw53 alloantijenleri ve antikorlar arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. APS' ler normal hemostazı etkilerler. APS antikorların diğer risk faktörü olmayan

hastalarda rekürren tromboz ve serebral infarkt için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (152,153). APS düşük düzeyde olmak üzere normal populasyonda %1-2 oranında bulunabilir. Ayrıca kalp operasyonları, doku travmaları, enfeksiyonlar ve bazı ilaçlar ile yükselebilir. APS nedenli trombozların özelliği persistan ve sık rekürrens göstermeleri olup daha çok IgG yapısındaki antikorların bu olayda önemi vardır. IgG yapısındaki antikorlar IgM'lerin aksine negatif yüklü fosfolipidler ile kross reaksiyona girebilmektedir. APS antikorkarı SLE gibi otoümmün hastalıklarda bulunabilmektedir. APS antikorlarının bulunduğu bir diğer hastalıkta "Sneddon sendromu" dur. Bu sendromda APS pozitifliği yanında rekürren serebral infarktlar ile livedo retikularis ve livedo rasemoza gibi deri lezyonları bulunmaktadır. APS antikorlarının patolojik mi? yoksa serebral tromboz veya inmenin altında yatan bozulmuş trombosit ve endotel fonksiyonunun bir göstergesi mi? bilinmemektedir. APS yüksek titrelerde meningeal arteriollerde trombotik mikroanjiopati gelişebildiği gösterilmiştir (154).

APS antikorlarının tromboza yol açmada rol aldığı mekanizmayı şu şekilde özetleyebiliriz: APS antikorlarının Protein C, Protein S veya trombomodulin inhibisyonu, endotelde prostasiklin sentezinin blokajı veya antikardiyolipinlere bağlanıp anti-trombotik etki gösteren beta-2 glikoproteininin inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. APS daha çok venöz trombozlara neden olmaktadır. Ancak hem serebral hemde arteriyal trombozlara neden olabilecekleri de gösterilmiştir. APASS çalışmasında ilk kez inme geçiren hastalarda APS pozitifliği oranı %9.7 iken kontrollerde %4.3 tür. Rekürren inmeli hastalarda bu oran %11.8' e kadar çıkmaktadır. Bu çalışmada APS pozitifliği saptanan 24 hastanın sadece 2'sinde başka inme risk faktörü bulunması APS' nin inme riskini artıran bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Rekürren inme ve APS pozitifliği olan hastaların tedavisi tartışmalıdır (155,156). Aspirin tek başına yetersizdir ancak kesilmesi durumunda rebound tromboz oluşmaktadır. Bu nedenle antikoagulan tedavi mutlaka uygulanmalıdır. İmmüsupresif tedavinin yeri ise tartışmalıdır. Bu gün için hastalığın tedavisinde 300 mg/gün aspirin ve INR'yi 3.0-3.5'de tutacak şekilde warfarin uygulanması doğru yaklaşımdır (157).

3. MATERYAL ve METOD

3.1 Gruplar

Bu çalışma, Mayıs 2002-Temmuz 2003 tarihleri arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na ani başlangıçlı fokal nörolojik defisitleri nedeniyle başvuran klinik ve nöroradyolojik bulgularına göre bir asistan ve bir uzman hekim değerlendirmesi sonucunda iskemik serebrovasküler hastalık (SVH) tanısı konulan 50 yaş altında, 50 hasta üzerinde gerçekleştirildi. İlk BBT'sinde lezyon saptanamayan hastalara, 3-7 gün sonra kontrol BBT veya kranial MRG çekildi.

Nöroradyolojik inceleme olarak tüm hastalara BBT veya kranial MRG tetkikleri yapıldı. Uzman Radyologlar tarafından yapılan değerlendirmelerle; vasküler dağılıma uyan infarkt alanları, etraf dokulardan keskin sınırlarda ayrılan hipodens alanlar olarak belirlendi. Fokal dilate sulkuslar etrafında düşük dansiteli alanlar olmadıkça infarkt olarak kabul edilmedi. BBT ve kranial MGR'de saptanan infarktlar;

1. Karotis sistemi (supratentorial)
2. Vertebrobaziler sistem (infratentorial)

infarktları olarak iki gruba ayrıldı.

Büyüklikleri göre ise;

Supratentoriyal lezyonlar

1. 2 cm den küçük
2. 2 cm den büyük
3. Hemisferik

İnfratentoriyal lezyolar

1. 1 cm den küçük
2. 1 cm den büyük

olmak üzere gruplara ayrıldılar.

Supratentoriyalde 2 cm infratentoriyalde 1 cm'den büyük lezyonlar büyük, küçük olanlarda küçük lezyon olarak isimlendirildi.

Subaraknoid hemoraji, subdural ve epidural hematoma, parankimal hemoraji, intrakranial kitle, dural sinüs trombozu, santral sinir sisteminin inflamatuvar ve demyelinizan hastalığı, komplike migren, son 3 ay içerisinde geçirilmiş myokard

infarktüsü, kalp kapak hastalığı, metabolik hastalıklar, sistemik vaskülit saptanan ve 50 yaş üzeri hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Olguların inme sakatlık derecesi iki ayrı skala üzerinde değerlendirildi.

İskandinavya Strok Skalası (İSS) dokuz parametreden oluşan ve (0-58) arasında skorlanan nörolojik değerlendirme skalasıdır (158). Hastalar İSS puanına göre iyi ve kötü prognozlu olarak iki gruba ayrıldı.

1. 40 puanın altında olanlar kötü prognozlu
2. 40 puan ve üstünde olanlar iyi prognozlu olarak kabul edildiler

Orgogozo Strok Skalası (OSS) dokuz parametreden oluşan ve (0-100) arasında skorlanan, nörolojik değerlendirme skalasıdır (159). Hastalar OSS puanına göre iyi ve kötü prognozlu olarak iki gruba ayrıldılar.

1. 50 puan altında olanlar kötü prognozlu
2. 50 puan ve üzerinde olanlar iyi prognozlu olarak kabul edildiler.

Her iki skala bir tablo halinde birleştirildi, böylece hastaların nörolojik defisitlerinin derecesi iki skalada karşılaştırmalı olarak görüldü. Bu birleştirilmiş skalaya Birleşik Nörolojik İnme Skalası denilmektedir (Tablo 5).

Kontrol grubu Nöroloji, Dahiliye, Ortopedi ve Fizik tedavi polikliniklerine başka şikayetlerle başvuran serebrovasküler, koroner arter ve periferik vasküler hastalık öyküsü ve klinik bulguları olmayan 25 olgudan oluşturuldu. Bu bireylerin sosyal ve tıbbi öyküleri alındı.

Tüm katılımcılara araştırma hakkında bilgi verilerek olurları alındı. Bu çalışma sebebiyle hastalara uygulanan tedavi prosedürlerinde herhangi bir değişiklik veya farklı bir prosedür yapılmadı.

Hasta ve kontrollerin öz geçmişlerinde risk faktörleri olarak; HT, DM, hiperlipidemi, sigara veya alkol kullanımı, ailede inme sorgulandı. Genel fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı.

Tüm hasta ve kontrollere tansiyon arteriyel bakıldı. Tansiyon arteriyelleri yüksek olan veya öyküde HT olanlara 30 dk istirahat sonrasında, sağ kol brakial arter üzerinden, üç kez ardışık olarak ölçülen sistolik/diastolik değer 140/90 mmHg olanlar hipertansif olarak kabul edildi. Öyküde DM olan ve rutin testlerimiz sırasında açlık kan

şekeri 120 mg/dL üzerinde olanlar diabetik olarak kabul edildiler. Kolesterol ve trigliserit seviyeleri 200 mg/dL den yüksek olanlar, hiperlipidemi olarak değerlendirildi. HT, DM ve hiperlipidemi değerlendirmesi WHO kriterlerine göre yapıldı (160).

Obezitenin belirlenmesinde Abdomino/Gluteal Çevre Oranı (AĞÇO) kullanıldı. Abdominal çevre ölçümü kosta arkusun altında, umblikusun üstünde ölçülen en küçük karın çevresi değeridir. Gluteal çevre ölçümü ise kalçaların posterior çıkıntısından ölçülen en geniş çevre değeridir. Kadınlarda 0.8, erkeklerde 0.9'un üzerinde AĞÇO'ya sahip olanlar obez, bu değer altında AĞÇO'nuna sahip olanlar ise obez değil olarak kabul edildiler (161).

Hasta ve kontrol gruplarında aynı şartlarda kan örnekleri alındı, aynı test kitleri kullanılarak çalışıldı. Tüm hasta ve kontrollerin açlık anında koldan turnike takılarak siyah uçlu (5cc'lik) enjektörle antekübital venden tek seferlik kan örnekleri alındı. Alınan kanın bir kısmıyla; dolaşan antikoagulan, PT, PTT ve trombosit fonksiyon testleri hemen çalışıldı. Diğer testler için uygun miktarda kan topluca çalışılmak üzere; buz ile çevrelenmiş, vakumlu, sitratlı ve sitratsız tüpler içerisine alındı, santrifüj edildikten (1000 devir/dk, 20 dk.) sonra daha sonra topluca çalışılmak üzere -30 °C de, derin dondurucuda saklandı.

Hasta grubuna rutin laboratuvar tetkikleri olarak; tam kan sayımı (CBC), idrar ve kan biyokimyası (glukoz, elektrolitler, kan lipidleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri vs.), sedimentasyon hızı, EKG, akciğer grafisi, BBT veya kranial MRG, karotis vertebral arter dopler çalışıldı. Kontrol grubuna rutin laboratuvar tetkikleri olarak; tam kan sayımı (CBC), ve kan biyokimyası (glukoz, elektrolitler, kan lipidleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri vs.) çalışıldı.

Hasta ve kontrol grubunda MTHFR 677, protrombin 20210, Faktör V Leiden mutasyonları, antikardiyolipin antikor (IgM ve IgG) ve dolaşan antikoagulan varlığı, AT III, FVIII, protein C ve protein S düzeyleri, PT ve PTT değerleri ve trombosit fonksiyon testleri çalışıldı. Bunların tümüne koagülasyon parametreleri denildi.

Tablo 5. BİRLEŞİK NÖROLOJİK İNME SKALASI (İSKANDİNAVYA VE ORGOGOZO SKALALARI BİRLEŞİMİ)

Değer		İSS	OSS
Bilinç	Normal/Bilinç tam açık	6	15
	Somnolans	4	10
	Sözel uyarıya cevap veriyor	2	10
	Stupor/Sadece ağırlı uyarana cevap veriyor	0	5
	Koma	0	0
Oryantasyon	Yer, zaman, kişi tam	6	-
	Bunlardan herhangi ikisi	4	-
	Bunlardan herhangi biri	2	-
	Dezoryante	0	-
Konuşma İletişim	Normal/Nonafazik	10	10
	Sınırlı kelime yada konuşma	6	5
	Evet hayırdan daha fazla fakat uzun cümle kuramama	3	5
Göz hareketleri/Göz ve baş deviasyonu	Sadece evet yada hayır veya daha az konuşma	0	0
	Herhangi bir bakış paralizisi yok	4	10
	Bakış paralizisi/ bakış yetersizliği	2	5
Fasial paralizi	Konjuge göz deviasyonu	0	0
	Yok/belirsiz yada hafif	2	5
Yürüyüş	Var/belirgin güçsüzlük	0	0
	Yardımsız en az 5 m yürüyor	12	-
	Yardımcı bir aletle (baston) yürüyor	9	-
Kol/Motor kuvvet	Başka bir insanın yardımı ile yürüyor	6	-
	Yardımsız oturma	3	-
	Yatağa yada tekerlekli sandalyeye bağımlı	0	-
	Normal güçle kaldırmak	6	10
	Azalmış güçle kaldırmak	5	10
Eller/Motor kuvvet	Dirseğin fleksiyonu ile kaldırma/tam olmayan	4	5
	Haraket ettiriyor ancak yer çekimine karşı koyamıyor	2	0
	Paralizi	0	0
	Normal	6	15
	Azalmış güç fakat yetenekli	4	10
Bacaklar/motor Kuvvet kaldırma	Parmaklar avuç ile hareket ediyor	2	5
	Paralizi	0	0
	Normal güç	6	15
	Azalmış güç ile kaldırma(dirence karşı)	5	10
	Dizin fleksiyonu ile kaldırma(yer çekimine karşı)	4	5
Ayak dorsifleksiyon	Haraket ettiriyor ancak yer çekimini yenemiyor	2	0
	Paralizi	0	0
	Normal	-	10
Üst extremité tonus	Yer çekimine karşı koyuyor	-	5
	Düşük ayak	-	0
Alt extremité tonus	Normal	-	5
	Belirgin spastisite yada flask	-	0
TOPLAM:	Normal	-	5
	Belirgin spastisite yada flask	-	0
		58	100

3.2. Laboratuvar yöntemleri

3.2.1. Faktör V Leiden G1691A, Protrombin G20210A ve MTHFR 677C-T mutasyonlarının multipleks PCR +ELISA yöntemi ile tayini

Hastalardan ve kontrol grubundan 2 cc venöz kan EDTA'lı tüplere alındı. Standart protokollere göre Macherey-Nagel filtre sistemi ile DNA izole edildi (162,163). DNA'ların saflığı spektrofotometrik olarak 260/280 nm de ölçülüp, konsantrasyonu 50 ng/ml'ye ayarlandı. 200 bp MTHFR, 220 bp FV Leiden ve 420 bp protrombin gen bölgesinin amplifikasyonu için DNA örneklerinden 2'şer µl(mikro litre) alınıp daha önceden hazırlanıp alikotlanan 15 µl faktör V leiden, protrombin G20210A ve MTHFR 677 C-T multipleks PCR master mikslere eklendi (Pronto™ Cat no. 9059 GamidaGen). Isısal döngü cihazında (Techne) uygun koşullarda (94 °C 5 dak. denatürasyondan sonra 94 °C 30 s, 66 °C 20 s ve 72 °C de 20 s.lık 15 döngüden sonra 72 °C'de 2 dak. polimerizasyon ve 94 °C 30 s, 58 °C 30 s ve 72 °C de 30 s.lık 25 döngüden sonra 72 °C'de 5 dak. Polimerizasyon amplifiye edildi. PCR ürünlerinden 5 µl alınıp 1X TBE tamponuyla hazırlanmış %2'lik Metaphor agaroz jelde yürütüldü (70 V- 2 saat). Agaroz jeli UV. transilluminatörde değerlendirildi, fotoğraflandı, multipleks PCR ürünleri gözlemlendi ve arşivlendi.

Artan PCR ürünlerinden 10'ar µl alınıp yeniden her hasta için işaretlenen tüplere aktarıldı. Herbir tüpe 20 ul Pronto™ Buffer 2 ,1 µl Solution C ve 0.7 µl Solution D eklendi, üzerlerine birer damla ColoRed oil ilave edilerek 37°C'de 30 dak. ve 95°C'de 10 dak. post amplifikasyon yapıldı. Bu ürünlerden 8'er µl orijinal mutant ve normal primerleri içeren MTHFR, faktör V leiden ve protrombin mutasyon deteksiyon platelerine aktarıldı, 94 °C 15 s, 94 °C 30 s ve 52 °C de 10 s eşleme yapıldı. Her kuyucuğa 100 µl Assay solusyonu eklenip karıştırıldı. Her kuyucuktaki içerik aynı sıra ile ELISA platelerine aktarıldı. Her kuyucuğa 350 µl 1Xwash solusyonu eklenip karıştırıldı ve bu işlem 4 kez tekrar edilerek yıkandı. Her kuyucuğa 100 µl 1:100 HRP konjugat eklenip 20 dakika inkübe edildi, plateler boşaltıldı ,yıkama işlemi 4 kez tekrarlandı. Yine her kuyucuğa 100 µl substrat eklenip oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi renk değişimine göre değerlendirildi. Sadece sağ tarafta koyu mavi renk var ise normal. Sadece sol tarafta koyu mavi renk oluşumu var ise homozigot mutant ve her iki kuyucuktada koyu mavi renk oluşumu gözlemlendi ise heterozigot mutant olarak değerlendirildi. Ayrıca 620nm de ELISA readerde okundu elde edilen değerlerden

Mutant / Wild tip sonucu 0.5 ten küçük ise negatif, 0.5-2.0 arası heterozigot ve 2.0 dan büyük değerler homozigot mutant olarak değerlendirildi (163).

3.2.2. protein C, protein S ve ATIII seviyelerinin incelenmesi

Protein C ve protein S bakmak üzere antekubital venden alınan kan örnekleri 0.1 M na sitratlı tüpe konularak, santrifüj edildi (1000 devir/dk, 20dk). AT-III bakmak için alınan kan örnekleri ise sitratsız, vakumlu biyokimya tüplerine konularak ölçümleri yapılmak üzere laboratuvara nakledildiler. Protein C ve protein S için alınan kan örnekleri santrifüj edildikten sonra, -30°C de topluca aynı anda ölçümleri yapacak zamana kadar saklandılar. Protein C ve protein S. antijen test kiti olarak "**reads protein C ve protein S antijen test kit**"leri, ATIII için "**Dade Behring Turbiquant**" kiti kullanıldı.

AT-III tayini turbitimer sistemiyle, fotometrik ölçüm tekniği kullanılarak yapıldı. Protein C ve protein S antijeni sandöviç ELISA metodu ile ölçüldü. Dilüe hasta plazması mikrovel yüzeyindeki antihuman protein C ve protein S antikorları ile inkübe edildi. Tüpler yıkanarak bağlanmayan proteinler ve diğer plazma molekülleri uzaklaştırıldı. Bağlı protein C ve protein S miktarı, antihuman protein C ve protein S lere konjuge edilmiş HRP ile belirlendi. Renk veren substrat olarak tetrametilbenzidin (TMB) ve hidrojenperoksit eklendi. Rengin yoğunluğu spektrometrik olarak 450 nm de optik dansite olarak ölçüldü. Protein S ölçümü için plazma önce polietilen-glikol (PEG) ile işleme sokularak serbest protein S, C4 bağlı proteinden ayrıldı. Hasta plazmasında mevcut protein C ve protein S antijenleri relatif yüzde konsantrasyonları kit ile birlikte sunulan referans plazma kullanılarak hazırlanan grafikte karşılaştırılarak elde edildi.

3.2.3. Dolaşan antikoagulan, Faktör VIII tayini

Antekubital venden alınan kan örnekleri 0.1 M na Sitratlı tüpe konularak, santrifüj edildi (1000 devir/dk, 20dk). Plazması ayrılan kandan ; Dolaşan antikogulan için APTT değeri yüksek olan hastalarda çalışıldı. "**Diagnostica stago marka koagulometre**" ve bu cihaza ait kitlerle manyetik salınım yöntemiyle çalışıldı. Hasta plazmasının APTT değeri, kontrol plazmasının APTT değeri ve bu iki plazma karıştırılarak APTT seviyesi ölçüldü. Çıkan değerlere göre pozitiflik yada negatiflik değerlendirildi. FVIII için "**Diagnostica stago marka koagulometre**"ve bu cihaza ait FVIII kitiyle manyetik salınım yöntemiyle çalışıldı.

3.2.4. Trombosit Fonksiyon testleri

Antekubital venden alınan kan örnekleri 0.1 M na Sitratlı tüpe konulan kan bire bir oranında serum fizyolojik ile dilüe edildi. Mevcut materyal "**Albio firmasının, Chorono-log corporation marka whole-blood-agregometer cihazı**" ve bu cihaza ait kitlerle çalışıldı. Yapılan karışıma Collogen Ristosetin ve ADP reaktifleri ayrı ayrı ilave edilerek bu maddelere karşı verdiği grafiksel cevaplar yüzde değer olarak değerlendirildi.

3.2.5. Antikardiyolipin IgM ve IgG tayini

Antekubital venden alınan kan örnekleri sitratsız, vakumlu biyokimya tüplerine konularak ölçümleri yapılmak üzere laboratuvara nakledildi. Materyaller santrifüj edildi (1000 devir/dk, 20dk). Plazması ayrılan kandan "**Trinity Biotech Firması**"na ait IgM ve IgG kitleri kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı.

3.2.6. PT ve APTT değerlerinin tayini

Antekubital venden alınan kan örnekleri trisodyum sitrat (0.109 M) antikoagulant içine alındı, 10 dakika sntrifüj edildi. Elde edilen plazma $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ ' de 8 saat içinde çalışıldı. PT için **Diagnostika Stago firmasının STA Compact koagulasyon cihazı** ile STA Neoplastine CI Plus (Protrombin Zamanı tayin kiti) kiti kullanılarak çalışıldı APTT için yine **Diagnostika Stago firmasının STA Compact koagulasyon cihazı** ile STA-CK Prest (STA Analizörü ile koalin-aktive parsiyel tromboplastin zamanı tayin kiti) kiti kullanılarak çalışıldı.

Elde edilen sonuçlar lineer grafik olarak gösterildi. Her ölçüm normal olarak kabul edilen standart değerlerle karşılaştırıldı. Kabul edilen bu normal sınırlar;

MTHFR 677, FVL ve protrombin 20210 için; Mutant / Wild tip sonucu 0.5 ten küçük ise negatif, 0.5-2.0 arası heterozigot ve 2.0 dan büyük değerler homozigot mutant olarak değerlendirildi.

Protein C için %72-160, protein S için %60-150, ATIII için %22-39, FVIII için %50-150, Antikardiyolipin IgM için <0.759 (Ortalama değer), IgG için <0.800 (Ortalama değer), PT için 10-14 sn, APTT için 26-65 sn olarak belirlendi

Dolaşan antikoagulan Hasta plazmasının APTT değeri, kontrol plazmasının APTT değeri ve bu iki plazma karıştırılarak APTT seviyesi ölçüldü. Çıkan değerlere göre pozitiflik yada negatiflik olarak belirlendi.

Trombosit fonksiyon testleri %100'lük değere yakınlığına göre fonksiyon bozukluğu var yada yok olarak belirlendi.

3.3. İstatiksel Yöntem

Ölçümle elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu, hasta ve kontrol grubunda Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir.

Normal dağılıma uyan değişkenlerin analizleri student t testi ile, normal dağılıma uymayan değişkenlerin analizi ise Mann Whitney U testi ile yapılmıştır.

Sayımla elde edilen verilerin analizleri için ki kare testi kullanılmıştır.

SVH risk faktörlerini belirlemek için lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Bu analizde SVH olma bağımlı değişken, Faktör V leiden, protrombin 20210 ve MTHFR 677 mutasyonları, Faktör VIII yüksekliği, sigara kullanımı, soygeçmiş öyküsü varlığı, bağımsız değişken olarak alınmıştır.

Ölçümle elde edilen veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma, sayımla elde edilen veriler ise sayı (%) olarak gösterilmiştir. Lojistik regresyon sonuçları tahmini relatif risk (Odds Ratio: OR) ve %95 Güven Aralığında sunulmuştur.

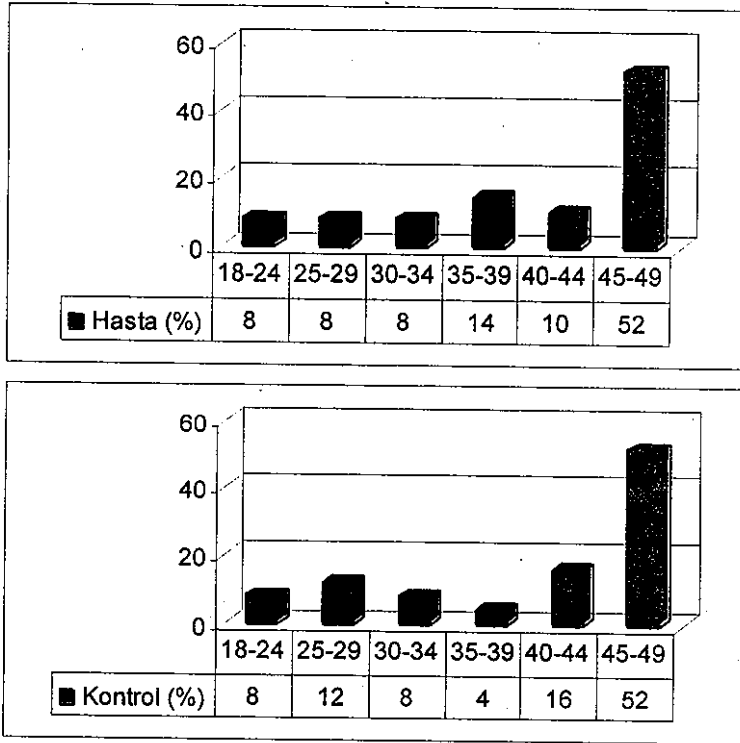
Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

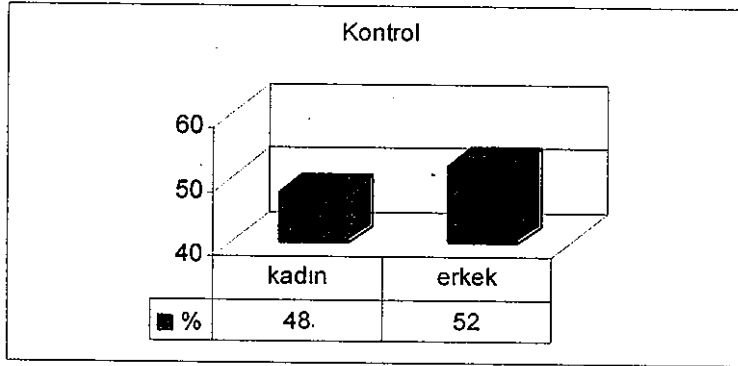
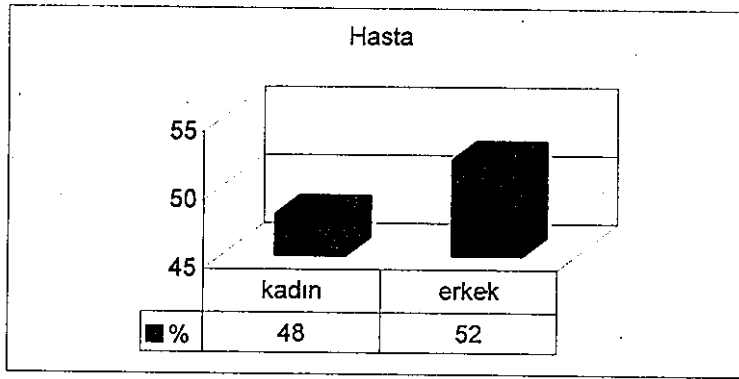
4.1. Demografik özellikleri

İskemik inme tanısı konmuş 50 olgunun cinsiyet dağılımı; 24'ü kadın (%48), 26'sı erkek (%52) şeklindeydi. Hasta grubunun yaş ortalaması 40.66 (± 9.26), yaş aralıkları 18-49 arasındaydı. 25 kişiden oluşan kontrol grubunun dağılımı ise; 12'si kadın (%48), 13'ü erkek (%52) şeklindeydi. Yaş ortalamaları 40.40 (± 9.95), yaş aralıkları 18-49 arasındaydı.

Yapılan istatistiksel değerlendirmeye göre hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları ($p=0.381$) ve cinsiyet dağılımı ($p=0.597$) farklı değildi (Grafik 1 ve 2)



Grafik 1. Hasta ve kontrol grubunun yaş dağılımı



Grafik.2. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı
4.2. Risk faktörleri

Hasta ve kontrol grubunda; DM, hiperlipidemi, anemi, HT, obezite, sigara içimi ve alkol kullanımı açısından istatistiki bir farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 6).

Hasta grubunda olguların 14 'ünde (%28) birinci derece yakın akrabalarında iskemik SVH öyküsü vardı, kontrol grubunda ise 2'sinde (%8) vardı. Hasta ve kontrol grubu arasında istatistiki olarak fark anlamlıydı ($p=0.04$) (Tablo 6).

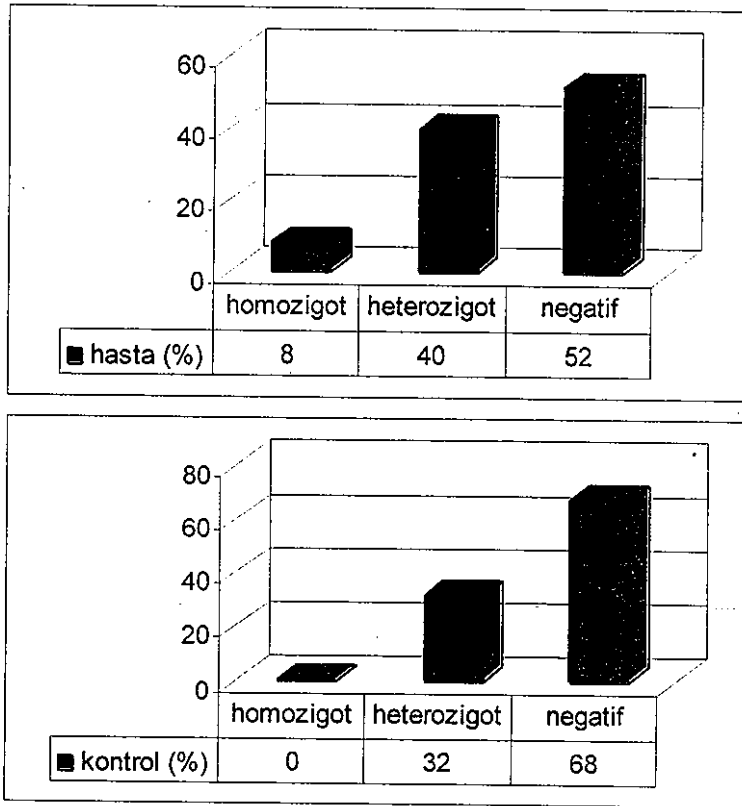
Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunda risk faktörleri

	Hasta n (%)	Kontrol n (%)	P
DM	5 (10)	3 (12)	0.538
Hiperlipidemi	17 (34)	5 (20)	0.162
Anemi	7 (14)	4 (16)	0.532
HT	23 (46)	9 (36)	0.183
Obezite	18 (36)	5 (20)	0.124
Sigara	10 (20)	5 (20)	0.612
Alkol	6 (12)	3 (12)	0.635
Soygeçmiş	14 (28)	2 (8)	0.004

MTHFR

MTHFR 677 mutasyonu dağılımı; hasta grubunda 20 heterozigot 4 homozigot, kontrol grubunda 8 heterozigot mutasyon olup, homozigot mutasyon yoktu (Grafik 3, Tablo 7). Heterozigot veya homozigot mutasyon yönünden hasta ve kontrol grubu arasında istatistiki olarak fark anlamsızdı ($p>0.05$). Hasta grubunda toplam MTHFR 677 mutasyonlu olgu sayısı 24 kontrol grubunda 8 olup istatistiki olarak fark anlamsızdı ($p=0.141$). Hasta grubunda 26, kontrolde 17 olguda mutasyon saptanmadı.

MTHFR 677 mutasyonu ile risk faktörleri (hipertansiyon, obezite, hiperlipidemi, DM, soygeçmişte iskemik SVH öyküsü, sigara içimi ve alkol tüketimi) birlikteliği hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılığa rastlanmadı ($p>0.05$) (tablo 8).



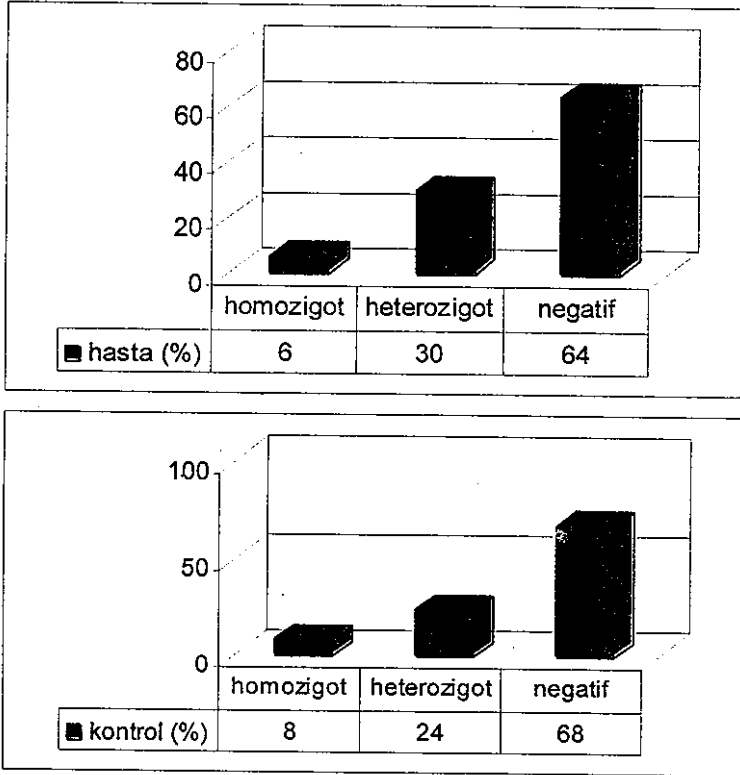
Grafik.3 Hasta ve kontrol gruplarında MTHFR mutasyonu

Protrombin 20210

Protrombin 20210 mutasyonu dağılımı; hasta grubunda 15 heterozigot 3 homozigot, kontrol grubunda 6 heterozigot 2 homozigot mutasyon vardı (Grafik 4, Tablo 7). Heterozigot veya homozigot mutasyon yönünden hasta ve kontrol grubu arasında istatistiki olarak fark anlamsızdı ($p>0.05$). Hasta grubunda toplam protrombin 20210

mutasyonlu olgu sayısı 18 kontrol grubunda 8 olup istatistiki olarak fark anlamsızdı ($p=0.469$). Hasta grubunda 32, kontrolde 17 olguda mutasyon saptanmadı.

Protrombin 20210 mutasyonu ile risk faktörleri (hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite, DM, soygeçmişte iskemik SVH öyküsü, sigara içimi ve alkol tüketimi) birlikteliği hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılığa rastlanmadı ($p>0.05$) (tablo 8).



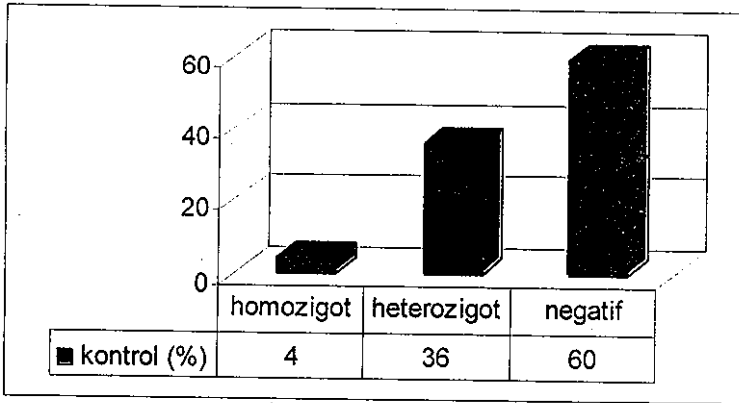
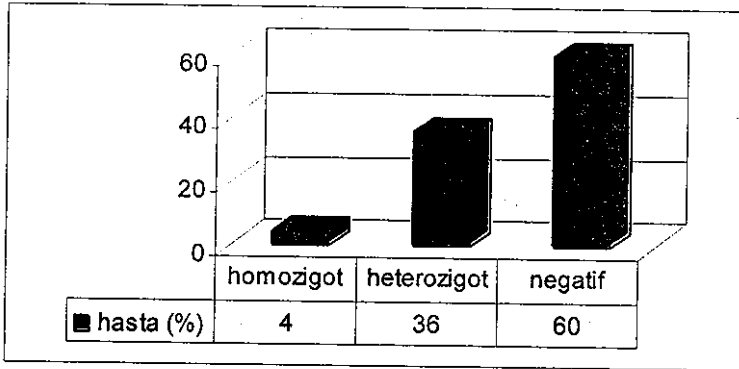
Grafik.4 Hasta ve kontrol gruplarında Protrombin 20210 mutasyonu

FVL mutasyonu

FVL mutasyonu dağılımı; hasta grubunda 18 heterozigot 2 homozigot, kontrol grubunda 9 heterozigot, 1 homozigot mutasyon vardı. (Grafik 5, Tablo 7). Heterozigot veya homozigot mutasyon yönünden hasta ve kontrol grubu arasında istatistiki olarak fark anlamsızdı ($p>0.05$). Hasta grubunda toplam FVL mutasyonlu olgu sayısı 20 kontrol grubunda 10 olup istatistiki olarak fark anlamsızdı ($p=1.00$). Hasta grubunda 30, kontrolde ise 15 olguda mutasyon saptanmadı.

FVL mutasyonu ile risk faktörleri (hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite, DM, soygeçmişte iskemik SVH öyküsü, sigara içimi ve alkol tüketimi) birlikteliği hasta ve

kontrol grubunda karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılığa rastlanmadı ($p>0.05$) (Tablo 8).

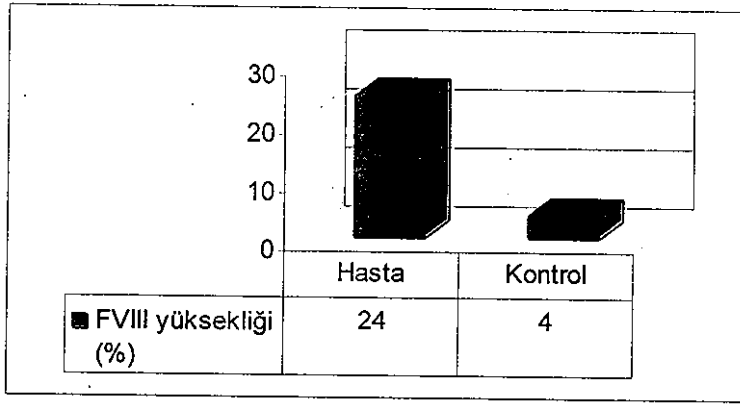


Grafik.5. Hasta ve kontrol gruplarında FVL mutasyonu

FVIII yüksekliği

FVIII'in hasta grubunda ortalama değeri %129.40 (± 35.62) olup 12 olgunun FVIII değeri yüksekti. Kontrol grubunun ortalama değeri %106.96 (± 27.13) olup 1 olgunun FVIII değeri yüksekti. Hasta ve kontrol grubunda istatistiki olarak anlamlılık vardı. ($p=0.004$) (Grafik 6, Tablo 7).

FVIII yüksekliği ile risk faktörleri (hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite, DM, soygeçmişte iskemik SVH öyküsü, sigara içimi ve alkol tüketimi) birlikteliği hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılığa rastlanmadı ($p>0.05$) (tablo8).



Grafik.6. Hasta ve kontrol gruplarında FVIII yüksekliği

Hasta ve kontrol grubunda dört parametrenin (MTHFR 677, protrombin 20210 ve FVL mutasyonları ve FVIII yüksekliği) pozitif ve negatif olmasının yaş ve cins yönünden karşılaştırılmasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı ($p=0.381$, $p=0.312$)

Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarında MTHFR, FVL ve protrombin mutasyonları ve FVIII yüksekliği

		Hasta n (%)	Kontrol n (%)	P değeri
MTHFR	Heterozigot	20 (40)	8 (32)	$p>0.05$
	Homozigot	4 (8)	-	$p>0.05$
Protrombin	Heterozigot	15 (30)	6 (24)	$p>0.05$
	Homozigot	3 (6)	2 (8)	$p>0.05$
FVL	Heterozigot	18 (36)	9 (36)	$p>0.05$
	Homozigot	2 (4)	1 (4)	$p>0.05$
FVIII	>%150	12 (24)	1 (4)	$p<0.004$

Tablo 8. MTHFR, protrombin ve FVL mutasyonları ve FVIII yüksekliğinin diğer risk faktörleri ile ilişkisi

	MTHFR 677				Protrombin 20210				FVL				FVIII yüksekliği	
	Hasta		Kontrol		Hasta		Kontrol		Hasta		Kontrol		Hasta	Kontrol
	Het n=20	Ho n=4	Het n=8	Ho n=0	Het n=15	Ho n=3	Het n=6	Ho n=2	Het n=18	Ho n=2	Het n=9	Ho n=1	n=12	n=1
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
HT n=23	11 (55)	3 (75)	2 (25)	-	7 (46)	2 (75)	1 (16)	-	7 (40)	1 (50)	2 (22)	-	6 (50)	-
HL n=17	8 (40)	2 (50)	1 (12)	-	-	3 (100)	1 (16)	-	6 (33)	1 (50)	1 (11)	-	1 (16)	-
Obez n=18	8 (40)	1 (25)	2 (25)	-	6 (40)	1 (33)	3 (50)	-	8 (44)	-	3 (33)	-	2 (33)	-
DM n=5	2 (10)	1 (25)	1 (12)	-	-	-	-	-	3 (12)	-	1 (11)	-	-	-
Sigara n=10	2 (10)	-	2 (25)	-	-	2 (66)	2 (33)	-	4 (16)	-	2 (22)	-	1 (16)	-
Alkol n=6	3 (15)	-	-	-	-	1 (33)	-	-	4 (16)	-	1 (11)	-	-	-
Soygeç n=14	3 (15)	-	-	-	5 (33)	1 (33)	-	-	5 (28)	2 (100)	1 (11)	-	7 (64)	-

Het: Heterozigot Ho: Homozigot

Koagülasyon parametreleri ile diğer risk faktörlerinin bağımsız risk faktörü olup olmadığı yönünde yapılan regresyon analizleri sonucunda soygeçmiş bağımsız bir risk faktörü olarak tesbit edilirken diğer faktörlerde böyle bir özelliğe rastlanmadı. Ancak FVIII yüksekliği ki-kare testinde anlamlı çıkarken regresyon analizinde bağımsız bir risk faktörü olarak anlamlılık kazanmadı (Tablo 9).

Tablo. 9 Koagülasyon parametreleri ve risk faktörlerinin regresyon analizleri

	OR	%95CI
MTHFR	2.55	0.86-7.63
Protrombin 20210	1.20	0.38-3.82
FVL	1.12	0.38-3.82
FVIII	6.90	0.77-62.60
Cins (kadın)	1.18	0.40-3.50
Sigara	1.20	0.31-4.54
Soygeçmiş	5.60	1.04-30.03

Protein C seviyesi yönünden karşılaştırıldığında; hasta grubunda ortalama değer %112.92 (± 25.18), kontrol grubunda ortalama değer %107.48 (± 23.12) idi. Her iki grupta protein C eksikliğine rastlanmadı. Hasta ve kontrol grubunda istatistiki olarak fark anlamsızdı. ($p=0.370$) (Tablo 10).

Protein S seviyesi yönünden karşılaştırıldığında; hasta grubunda ortalama değer %98.26 (± 29.24), kontrol grubunda ortalama değer %110.8 (± 25.27) idi. Her iki grupta protein S eksikliğine rastlanmadı. Hasta ve kontrol grubunda istatistiki olarak fark anlamsızdı ($p=0.060$) (Tablo 10).

AT-III seviyesi yönünden karşılaştırıldığında; hasta grubunda ortalama değer 32.18 mg/dl (± 7.05), kontrol grubunda ortalama değer 29.83 mg/dl (± 7.65) idi. Her iki grupta AT-III eksikliğine rastlanmadı. Hasta ve kontrol grubunda istatistiki olarak fark anlamsızdı ($p=0.204$) (Tablo 10).

Antikardiyolipin antikolar varlığı yönünden karşılaştırıldığında; hasta grubunda antikardiyolipin antikora rastlanmadı. Kontrol grubunda 2 erkek hastada IgM ve IgG tipinde antikardiyolipin antikor tesbit edildi. Hasta ve kontrol grubunda istatistiki olarak fark anlamsızdı (IgM $p=0.067$, IgG $p=0.125$) (Tablo 10).

Dolaşan antikoagulan varlığı yönünden karşılaştırıldığında; hasta grubundan 2 erkek hastada pozitif değere rastlanırken, kontrol grubunda rastlanmadı. Hasta ve kontrol grubunda istatistiki olarak fark anlamsızdı ($p=0.441$) (Tablo 10).

PT değeri yönünden karşılaştırıldığında; hasta grubunun ortalama değeri 13.0 sn (± 1.03) idi. Hasta grubunda 1 olgunun PT değeri yüksek olup düşük değere rastlanmadı. Kontrol grubunun ortalama değeri 12.9 sn (± 1.91) olup yüksek ve düşük değere rastlanmadı. Hasta ve kontrol grubunda istatistiki olarak fark anlamsızdı ($p=0.490$) (Tablo 10).

PTT değeri yönünden karşılaştırıldığında; hasta grubunun ortalama değeri 30.99 sn (± 5.03) olup 6 olgunun PTT değeri normalden yüksekti. Düşük değere rastlanmadı. Kontrol grubunun ortalama değeri 29.17 sn (± 3.91) olup yüksek ve düşük değere rastlanmadı. Hasta ve kontrol grubunda istatistiki olarak fark anlamsızdı ($p=0.090$) (Tablo10).

Trombosit fonksiyon testleri yönünden karşılaştırıldığında; hasta grubunun ortalama değerleri; Collegen %81.64 (± 14.97), ristosetin %80.22 (± 9.1), ADP %73.92 (± 14.29) olup anormal değere rastlanmadı. Kontrol grubunun ortalama değerleri;

Collegen %83.72 (± 7.8), ristosetin %83.56 (± 7.87), ADP %83.64 (± 7.96) olup anormal değere rastlanmadı Hasta ve kontrol grubunda istatistiki olarak fark anlamsızdı (sırası ile $p=0.432$, $p=0.106$, $p=0.972$) (Tablo 10).

Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarında diğer koagülasyon parametrelerinin karşılaştırması

	Hasta n=50	Kontrol n=25	P
Protein C (%)	107.48 (± 25.18)	112.92 (± 23.12)	0.370
Protein S (%)	98.26 (± 29.24)	110.8 (± 25.27)	0.60
AT-III (mg/dl)	32.18 (± 7.05)	29.83 (± 7.65)	0.204
Antikardiyolipin IgM	-	1 kontrol pozitif	0.067
Antikardiyolipin IgG	-	1 kontrol pozitif	0.125
Dolaşan antikoagulan	2 hasta pozitif	-	0.441
PT (sn)	13.0 (± 1.03)	12.9 (± 1.91)	0.490
PTT (sn)	30.99 (± 5.03)	29.17 (± 3.91)	0.090
Collogen (%)	81.64 (± 14.97)	83.72 (± 7.8)	0.432
Ristosetin (%)	80.22 (± 9.1)	83.56 (± 7.87)	0.106
ADP (%)	73.92 (± 14.29)	83.64 (± 7.96)	0.972

4.3. MTHFR, Protrombin ve FVL mutasyonları

Hasta grubunda; MTHFR 677, protrombin 20210 ve FVL heterozigot veya homozigot mutasyonlarının en az biri saptanan olgu sayısı 40 (%80), kontrol grubunda ise 19 (%76) idi. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı ($p=0.453$) (Tablo 11).

Hasta grubunda; MTHFR 677, protrombin 20210 ve FVL heterozigot mutasyonlarının en az biri saptanan olgu sayısı 35 (%70), kontrol grubunda ise 18 (%72) idi. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiki olarak fark anlamsızdı ($p=0.541$) (Tablo 11).

Hasta grubunda; MTHFR 677, protrombin 20210 ve FVL homozigot mutasyonlarının en az biri saptanan olgu sayısı 9 (%18), kontrol grubunda ise 3 (%12) idi. İstatistiki olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı ($p=0.379$) (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta ve kontrol gruplarında MTHFR, protrombin ve FVL mutasyonları

	MTHFR, protrombin, FVL hetero veya homozigot mutasyonları	MTHFR, protrombin, FVL heterozigot mutasyonları	MTHFR, protrombin, FVL homozigot mutasyonları
Hasta n (%)	40 (80)	35 (70)	9 (18)
Kontroln (%)	19 (76)	18 (76)	3 (12)
P değeri	p=0.453	p=0.541	P=0.379

4.4. MTHFR, Protrombin ve FVL mutasyonları, FVIII yüksekliği ve dolaşan antikoagulan

Hasta grubunda; MTHFR 677, protrombin 20210 ve FVL heterozigot veya homozigot mutasyonlarının, dolaşan antikoagulan pozitifliği ve FVIII yüksekliği parametrelerinin en az biri saptanan olgu sayısı 42 (%84), kontrol grubunda ise 19 (%76) idi. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı (p=0.295) (Tablo 12).

Hasta grubunda; MTHFR 677, protrombin 20210 ve FVL heterozigot mutasyonlarının, dolaşan antikoagulan pozitifliği ve FVIII yüksekliği parametrelerinin en az biri saptanan olgu sayısı 39 (%78), kontrol grubunda ise 18 (%72) idi. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiki olarak fark anlamsızdı (p=0.298) (Tablo12).

Hasta grubunda; MTHFR 677, protrombin 20210, FVL homozigot mutasyonlarının, dolaşan antikoagulan pozitifliği ve FVIII yüksekliği parametrelerinin en az biri saptanan olgu sayısı 21 (%42), kontrol grubunda ise 3 (%12) idi. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiki olarak fark anlamlıydı (p=0.040) (Tablo 12).

Tablo 12. MTHFR, protrombin ve FVL mutasyonları, FVIII yüksekliği ve dolaşan antikoagulan

	MTHFR,protrombin,FVL hetero veya homozigot mutasyonları FVIII>%150, dolaşan anti koagulan pozitifliği	MTHFR, protrombin, FVL heterozigot mutasyonları FVIII>%150, dolaşan anti koagulan pozitifliği	MTHFR, protrombin, FVL homozigot mutasyonları FVIII>%150, dolaşan anti koagulan pozitifliği
Hasta n (%)	42 (84)	39 (78)	21 (42)
Kontrol n (%)	19 (76)	18 (76)	3 (12)
P değeri	p=0.295	p=0.298	P=0.04

4.5. MTHFR, protrombin ve FVL mutasyonlarının birlikteliği

MTHFR 677 ve protrombin 20210 heterozigot mutasyonlarının aynı olguda birlikteliği; hasta grubunda 8 (%16), kontrol grubunda 1 (%) olguda görüldü. Farklılık anlamlı değildi ($p=0.127$) (Tablo 13). Homozigot mutasyonlu olgularda bu özellik yoktu.

MTHFR 677 ve FVL heterozigot mutasyonlarının aynı olguda birlikteliği; hasta grubunda 8 (%16), kontrol grubunda 1 (%4) olguda görüldü. Farklılık anlamlı değildi ($p=0.127$) (Tablo 13). Homozigot mutasyonlu olgularda bu özellik yoktu.

FVL ve protrombin 20210 heterozigot mutasyonlarının aynı olguda birlikteliği; hasta grubunda 6 (%12), kontrol grubunda 3 (%12) olguda görüldü. Farklılık anlamlı değildi ($p=0.635$) (Tablo 13). Homozigot mutasyonlu olgularda bu özellik yoktu.

Tablo 13. MTHFR, protrombin ve FVL mutasyonlarının aynı olguda birlikteliği

	MTHFR,protrombin, heterozigot mutasyonları	MTHFR,FVL heterozigot mutasyonları	Protrombin,FVL heterozigot mutasyonları
Hasta n (%)	8 (16)	8 (16)	6 (12)
Kontrol n (%)	1 (4)	1 (4)	3 (12)
P değeri	$p=0.127$	$p=0.127$	$p=0.635$

MTHFR 677, protrombin 20210, FVL heterozigot mutasyonlarının aynı olguda bulunduğu hasta sayısı 4 (%16) iken kontrol grubunda rastlanmadı. Farklılık anlamlı değildi ($p>0.05$) Bu üç parametrenin aynı olguda homozigot mutasyonu hasta ve kontrol grubunda görülmedi.

4.6. Lezyon büyüklüğü ve yeri

Hasta grubunda 8 (%16) hastanın lezyonu infratentoriyal iken, 42 (%84) hastanın lezyonu supratentoriyal idi. 26 (%52) hastanın lezyonu küçük iken, 24 (%48) hastanın lezyonu büyüktü.

Hasta grubunda MTHFR 677, Protrombin 20210 ve FVL mutasyonları ile FVIII yüksekliğinin lezyon yerleşimi ve büyüklüğü ile ilişkisi istatistiki olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 14)

Tablo 14. MTHFR, protrombin ve FVL mutasyonları ve FVIII yüksekliğinin lezyon yerleşimi ve büyüklüğü ilişkisi

	MTHFR 677 mutasyonu n=24 n (%)	Protrombin 20210 mutasyonu n=18 n (%)	FVL mutasyonu n=20 n (%)	FVIII yüksekliği n=12 n (%)
İnfratentoriyal n=8	3 (12)	4 (22)	3 (15)	2 (17)
Supratentoriyal n=42	21 (88)	14 (78)	17 (85)	10 (83)
Küçük lezyon n=26	11 (42)	10 (56)	10 (50)	4 (33)
Büyük lezyon n=24	13 (48)	8 (44)	10 (50)	8 (67)

MTHFR, protrombin 20210 ve FVL heterozigot veya homozigot mutasyonlarının en az biri saptanan olgular ile bu özelliği göstermeyen olgular arasında lezyon yeri ve büyüklüğü yönünden istatistiki olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı (sırası ile $p=0.491$, $p=0.582$) (Tablo 15).

MTHFR, protrombin 20210 ve FVL heterozigot mutasyonlarının en az biri saptanan olgular ile bu özelliği göstermeyen olgular arasında lezyon yeri ve büyüklüğü yönünden istatistiki olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı (sırası ile $p=0.470$, $p=0.332$) (Tablo 15).

MTHFR, protrombin 20210 ve FVL homozigot mutasyonlarının en az biri saptanan olgular ile bu özelliği göstermeyen olgular arasında lezyon yeri ve büyüklüğü yönünden istatistiki olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı (sırası ile $p=0.351$, $p=0.629$) (Tablo 15).

Tablo 15. MTHFR, protrombin ve FVL mutasyonlarının lezyon yeri ve büyüklüğü ile ilişkisi

	Lezyon yeri		Lezyon büyüklüğü	
	İnfraten toriyal n=8	Supraten toriyal n=42	Küçük lezyon n=26	Büyük lezyon n=24
MTHFR, protrombin, FVL hetero veya homozigot mutasyonları (n=40) n (%)	7 (17)	33 (83)	21 (53)	19 (47)
MTHFR, protrombin, FVL heterozigot mutasyonları (n=35) n (%)	4 (12)	29 (88)	16 (46)	19 (54)
MTHFR, protrombin, FVL homozigot mutasyonları (n=9) n (%)	2 (22)	7 (78)	3 (33)	6 (67)

MTHFR 677, protrombin 20210 ve FVL heterozigot veya homozigot mutasyonlarının, dolaşan antikoagulan pozitifliği ve FVIII yüksekliği parametrelerinin en az biri saptanan olgular ile bu özelliği göstermeyen olgular arasında lezyon yeri ve büyüklüğü yönünden istatistiki olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı (sırası ile $p=0.622$, $p=0.430$) (Tablo 16).

MTHFR 677, protrombin 20210 ve FVL heterozigot mutasyonlarının, dolaşan antikoagulan pozitifliği ve FVIII yüksekliği parametrelerinin en az biri saptanan olgular ile bu özelliği göstermeyen olgular arasında lezyon yeri ve büyüklüğü yönünden istatistiki olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı (sırası ile $p=0.570$, $p=0.232$) (Tablo 16).

MTHFR 677, protrombin 20210 ve FVL homozigot mutasyonlarının, dolaşan antikoagulan pozitifliği ve FVIII yüksekliği parametrelerinin en az biri saptanan olgular ile bu özelliği göstermeyen olgular arasında lezyon yeri ve büyüklüğü yönünden istatistiki olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı (sırası ile $p=0.451$, $p=0.529$) (Tablo 16).

Tablo 16. MTHFR, protrombin ve FVL mutasyonları, FVIII yüksekliği ve dolaşan antikoagulan ile lezyon yeri ve büyüklüğü ilişkisi

	Lezyon yeri		Lezyon büyüklüğü	
	İntra tentoriyal n=8	Supra tentoriyal n=42	Küçük lezyon n=26	Büyük lezyon n=24
MTHFR, protrombin, FVL hetero veya homozigot mutasyonları FVIII>%150, dolaşan anti koagulan pozitifliği (n=42) n (%)	7 (16)	35 (84)	21 (50)	21 (50)
MTHFR, protrombin, FVL heterozigot mutasyonları FVIII>%150, dolaşan anti koagulan pozitifliği (n=39) n (%)	6 (15)	33 (85)	18 (48)	21 (52)
MTHFR, protrombin, FVL homozigot mutasyonları FVIII>%150, dolaşan anti koagulan pozitifliği (n=21) n (%)	4 (21)	17 (79)	9 (47)	12 (53)

4.7. Prognoz

14 (%28) hastanın OSS puanı 50 puan altında iken, 36 (%72) hastanın ki 50 puan üstünde idi. 19 (%38) hastanın ISS puanı 40 puan altında iken, 31 (%62) hastanın ki 40 puan üstünde idi. Hasta grubunda akut dönem veya takipleri sırasında 11 (%22) olgu öldü.

Yaşın; OSS, ISS ve ölen hasta yönünden karşılaştırılması sonucunda istatistiki olarak anlamlı bir sonuca rastlanmadı (sırası ile $p=0.688$, $p=0.838$ $p=0.583$) (Tablo17).

Cinsin; OSS, ISS puanları ve ölen hasta yönünden karşılaştırılması sonucunda istatistiki olarak anlamlı bir sonuca rastlanmadı (sırası ile $p=0.446$, $p=0.412$ $p=0.440$) (Tablo 17).

Lezyon büyüklüğünün; OSS, ISS puanları ve ölen hasta yönünden karşılaştırılması sonucunda; OSS puanı <40 olan 14 hastanın 12'sinde (%85) lezyon büyük, OSS puanı >40 olan 36 hastanın 12'sinde (%33) lezyon büyüktü. Bu farklılık anlamlıydı ($p=0.001$). ISS puanı <50 19 hastanın 15'inde (%79) lezyon büyük, ISS puanı >50 31 hastanın 9'unda (%28) lezyon büyüktü. Bu farklılık anlamlıydı ($p=0.001$). Ölen 11 hastanın 8'inde (%73) lezyon büyüktü. İstatistiki olarak fark anlamlıydı ($p=0.044$). (Tablo 17)

Tablo 17. Yaş, cins ve lezyon büyüklüğünün prognoz üzerine etkisi

		OSS		ISS		Ölüm	
		<40 n=14	>40 n=36	<50 n=19	>50 n=31	Ölen n=11	Yaşayan n=39
Yaş (ortalama)		41.50	40.33	41.00	40.45	39.18	41.08
P değeri		0.688		0.838		0.583	
Cins	Erkek n=26	8	18	9	17	5	21
	Kadın n=24	6	18	10	14	6	18
P değeri		0.446		0.412		0.440	
Büyük lezyon n=24		12	12	15	9	8	16
P değeri		0.001		0.001		0.044	

MTHFR 677, Protrombin 20210, FVL mutasyonları ve FVIII yüksekliği saptanan olgular ile saptanmayan olgular; OSS, ISS puanları ve ölüme etkisi yönünden karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılığa rastlanmadı ($p>0.05$). (Tablo 18).

Tablo 18. MTHFR 677, protrombin 20210 ve FVL mutasyonları ve FVIII yüksekliğinin prognoza etkisi

		MTHFR 677 mutasyonu n=24 n (%)	Protrombin 20210 mutasyonu n=18 n (%)	FVL mutasyonu n=20 n (%)	FVIII yüksekliği n=12 n (%)
OSS	<40 n=14	9 (38)	5 (28)	6 (30)	2 (17)
	>40 n=36	15 (62)	13 (72)	14 (70)	10 (83)
ISS	<50 n=19	12 (50)	7 (39)	8 (40)	5 (42)
	>50 n=31	12 (50)	11 (61)	12 (60)	7 (48)
Ölüm		5 (20)	1 (8)	2 (10)	1 (8)

MTHFR 677, protrombin 20210 ve FVL heterozigot veya homozigot mutasyonlarının en az biri saptanan olgularda; OSS<40 13 olguda (13/14), OSS>40 27 olguda (27/36), ISS<50 17 olguda (17/19), ISS>50 23 olguda (23/31) tesbit edildi. 8 hasta öldü. Bu mutasyonları taşıyan ve taşımayan hastalar OSS, ISS puanlarına ve ölüme etkisi yönünden karşılaştırıldığında istatistiki değerlendirmede anlamlı bir farklılığa rastlanmadı ($p>0.05$) (Tablo 19).

MTHFR 677, protrombin 20210 ve FVL heterozigot mutasyonlarının en az biri saptanan olgularda OSS<40 12 olguda (12/14), OSS>40 23 olguda (23/36), ISS<50 16 olguda (16/19), ISS>50 19 olguda (19/31) tesbit edildi. 7 hasta öldü. Bu mutasyonları taşıyan ve taşımayan hastalar OSS, ISS puanlarına ve ölüme etkisi yönünden karşılaştırıldığında istatistiki olarak fark anlamsızdı ($p>0.05$) (Tablo 19).

MTHFR 677, protrombin 20210 ve FVL homozigot mutasyonlarının en az biri saptanan olgularda OSS<40 3 olguda (3/14), OSS>40 6 olguda (6/36), ISS<50 3 olguda (3/19), ISS>50 6 olguda (6/31) tesbit edildi. 4 hasta öldü. Bu mutasyonları taşıyan ve taşımayan hastalar OSS, ISS puanlarına ve ölüme etkisi yönünden karşılaştırıldığında istatistiki değerlendirmede anlamlı bir farklılığa rastlanmadı ($p>0.05$) (Tablo 19).

Tablo 19. MTHFR, protrombin ve FVL mutasyonlarının prognoza etkisi

	OSS		ISS		Ölüm	
	<40 n=14	>40 n=36	<50 n=19	>50 n=31	Ölen n=11	Yaşayan n=39
MTHFR,protrombin,FVL hetero veya homozigot mutasyonları (n=40) n (%)	13 (33)	27 (67)	17 (43)	23 (57)	8 (20)	32 (80)
MTHFR,protrombin,FVL heterozigot mutasyonları (n=35) n (%)	12 (34)	23 (66)	16 (46)	19 (54)	7 (20)	28 (80)
MTHFR,protrombin,FVL homozigot Mutasyonları (n=9) n (%)	3 (33)	6 (67)	3 (33)	6 (67)	4 (44)	5 (66)

MTHFR 677, protrombin 20210 ve FVL heterozigot veya homozigot mutasyonlarının, dolaşan antikoagulan pozitif ve FVIII yüksekliği parametrelerinin en az biri saptanan olgularda; OSS<40 13 olguda (13/14), OSS>40 29 olguda (29/36), ISS<50 18 olguda (18/19), ISS>50 24 olguda (24/31) tesbit edildi. 10 hasta öldü. Bu parametreleri taşıyan ve taşımayan hastalar OSS, ISS puanlarına ve ölüme etkisi yönünden karşılaştırıldığında istatistiki değerlendirmede anlamlı bir farklılığa rastlanmadı ($p>0.05$) (Tablo 20).

MTHFR 677, protrombin 20210 ve FVL heterozigot mutasyonlarının, dolaşan antikoagulan pozitif ve FVIII yüksekliği parametrelerinin en az biri saptanan olgularda OSS<40 13 olguda (13/14), OSS>40 26 olguda (26/36), ISS<50 18 olguda (18/19), ISS>50 21 olguda (21/31) tesbit edildi. 10 hasta öldü. Bu parametreleri taşıyan ve taşımayan hastalar OSS, ISS puanlarına ve ölüme etkisi yönünden karşılaştırıldığında istatistiki olarak fark anlamsızdı ($p>0.05$) (Tablo 20).

MTHFR 677, protrombin 20210 ve FVL homozigot mutasyonlarının, dolaşan antikoagulan pozitif ve FVIII yüksekliği parametrelerinin en az biri saptanan olgularda OSS<40 7 olguda (7/14), OSS>40 14 olguda (14/36), ISS<50 10 olguda (10/19), ISS>50 11 olguda (11/31) tesbit edildi. 5 hasta öldü. Bu parametreleri taşıyan ve taşımayan hastalar OSS, ISS puanlarına ve ölüme etkisi yönünden karşılaştırıldığında istatistiki değerlendirmede anlamlı bir farklılığa rastlanmadı ($p>0.05$) (Tablo 20).

Tablo 20. MTHFR, protrombin ve FVL mutasyonları, FVIII yüksekliği ve dolaşan antikoagulanın prognoza etkisi

	OSS		ISS		Ölüm	
	<40 n=14	>40 n=36	<50 n=19	>50 n=31	Ölen n=11	Yaşayan n=39
MTHFR,protrombin,FVL hetero veya homozigot FVIII>%150, dolaşan anti koagulan pozitif (n=42) n (%)	13 (31)	29 (69)	18 (43)	24 (57)	10 (24)	32 (76)
MTHFR,Protrombin,FVL heterozigot FVIII>%150, dolaşan anti koagulan pozitif (n=39) n (%)	13 (33)	26 (67)	18 (46)	21 (54)	10 (26)	29 (74)
MTHFR,Protrombin,FVL homozigot FVIII>%150, dolaşan anti koagulan pozitif (n=21) n (%)	7 (33)	14 (67)	10 (48)	11 (52)	5 (24)	16 (76)

MTHFR 677 ve protrombin 20210 heterozigot mutasyonları aynı anda bulunan olgular OSS ve ISS puanları yönünden bu mutasyonları taşımayan olgularla karşılaştırıldığında istatistiki bir farka rastlanmadı ($p>0.05$). MTHFR 677 ve protrombin 20210 homozigot mutasyonlarının aynı anda görüldüğü olguya rastlanmadı (Tablo 21).

MTHFR 677 ve FVL heterozigot mutasyonları aynı anda bulunan olgular OSS ve ISS yönünden bu mutasyonları taşımayan olgularla karşılaştırıldığında istatistiki bir farka rastlanmadı ($p>0.05$). MTHFR 677 ve FVL homozigot mutasyonlarının aynı anda görüldüğü olguya rastlanmadı (Tablo 21).

FVL ve protrombin 20210 heterozigot mutasyonları aynı anda bulunan olgular OSS ve ISS yönünden bu mutasyonları taşımayan olgularla karşılaştırıldığında istatistiki bir farka rastlanmadı ($p>0.05$). FVL ve protrombin 20210 homozigot mutasyonlarının aynı anda görüldüğü olguya rastlanmadı (Tablo 21).

Tablo 21. MTHFR 677, protrombin 20210 ve FVL heterozigot mutasyonlarının birlikteliği ve prognoza etkisi

	OSS (n)		ISS (n)	
	<40 n=14	>40 n=36	<50 n=19	>50 n=31
MTHFR,Protrombin, heterozigot (n=8) n (%)	2 (25)	6 (75)	3 (38)	5 (62)
MTHFR,FVL heterozigot (n=8) n (%)	2 (25)	6 (75)	4 (50)	4 (50)
Protrombin,FVL heterozigot (n=6) n (%)	1 (17)	5 (83)	2 (33)	4 (67)

5. TARTIŞMA

İskemik SVH'ların yaklaşık olarak üçte birlik kısmının etyolojisi henüz belli değildir. Araştırmalara göre gençlerde %4, yaşlılarda ise yaklaşık olarak %1 lik kısmının nedeni hematolojik hastalıklardır (163,164,165). İnmeye neden olan bir düzineden fazla primer hematolojik hastalık bulunmaktadır (163). Bunların yanında trombosit aktivitesi, koagulasyon veya fibrinolizis sistemindeki bozukluklar, eritrositlerin yapısal anomalileri, myeloproliferatif hastalıklar, hiperviskositeye neden olan durumlar ile antifosfolipid antikor oluşumu ile giden akkiz hastalıklarda inmeye neden olabilir. Ayrıca son yıllarda gündemimize girmiş olan bir kısım mutasyonların sonucundada inme görülebilmektedir

(166,167,168)

Bu çalışmada, inme ile ilgili önemli risk faktörleri ile fibrinolitik sistem ve koagulasyon sistemindeki parametrelerle bazı genetik bozukluklar sonucu görülen mutasyonların inmedeki rolleri araştırılmıştır. Kontrol grubu ile birlikte, tüm olgularda; MTHFR 677, protrombin 20210 ve Faktör V Leiden mutasyonları, antikardiyolipin antikor (IgM ve IgG) ve dolaşan antikoagulan varlığı, AT-III, FVIII, protein C ve protein S düzeyleri, PT ve PTT değerleri ve trombosit fonksiyon testleri çalışıldı. Hipertansiyon, hiperlipidemi, DM, obezite, sigara, alkol, soygeçmişte iskemik inme öyküsü, inme sakatlık (OSS, ISS) puanları, İnfark lokalizasyonu, infark büyüklüğü ve ölüm ile ilişkiler yönünden değerlendirilmiştir.

Demografik veriler açısından, gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmaması, çalışma gruplarının homojen biçimde oluşturulduğunu ve bu verilerin parametreler üzerindeki olası etkilerinden kaçınıldığını göstermektedir.

Bu çalışmadaki ana bulgular;

1-Hematolojik parametrelerin risk faktörleri ile birlikteliği hasta ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı değildi

2-Soygeçmiş bağımsız risk faktörü olarak ortaya çıktı.

3-MTHFR 677, protrombin 20210 ve FVL mutasyonları ve dolaşan antikoagulan hasta grubunda kontrol grubuna göre daha fazla görülse de istatistiki olarak anlamlı olmamıştır.

4-MTHFR 677, protrombin 20210 ve FVL homozigot mutasyonları, FVIII yüksekliği ve dolaşan antikoagulanın yer aldığı olguların toplamı kontrol grubundan anlamlı oranda fazla idi.

5- FVIII yüksekliği bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmese de istatistikî veriler anlamlılık düzeyine çok yakındı.

6- Değerlendirmeye aldığımız diğer parametrelerde anlamlı bir sonuç yoktu

7- koagülasyon parametrelerinin lezyon büyüklüğü ve lezyon yerine bir etkisi yoktu.

8-Lezyonu büyük olan hastalarda OSS ve ISS skorları düşerken, ölüm oranında artış olmaktaydı.

9- MTHFR 677, Protrombin 20210 ve FVL heterozigot mutasyonları, FVIII yüksekliği ve dolaşan anti koagulan pozitif hastalar inme sakatlık skorları yönünden bu özelliği taşımayanlarla karşılaştırıldığında prognoz daha kötü olmasına rağmen anlamlı bir farklılık yoktu.

Yaşlanma ile birlikte iskemik inme görülme sıklığı artmaktadır (169,170,171) Yapılan çalışmalarda inmeli hastaların %75'inin 65 yaş üzerinde olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda en yüksek 49 yaş ile sınırlı tutulmuştur. Hasta grubunda yaş ortalaması 40.66 (± 9.26), yaş aralıkları 18-49 arasındaydı. Çalışmada bu yaş grubunu tercih etme nedenimiz yaşlı populasyonda iskemik inmenin etyolojisinde çoğunlukla klasik risk faktörlerinin yer almasıdır. İskemik inmelerin, gençlerde %4, kısmının nedeni hematolojik hastalıklardır (163). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun 45-49 yaş grubunda daha fazla yoğunlaştığı görüldü. Lingren ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada belirli bir yaş sınırı konulmamış olup yaş arttıkça strok insidansının arttığı saptanmıştır (172).

Kronik hipertansiyon ateroskleroza hızlandırır ve böylece büyük arter tıkanma veya embolizmini kolaylaştırır. Yapılan bir çok çalışmada HT'un %78 lere varan bir oranda risk teşkil ettiği bildirilmiştir (173). Hipertansiyon toplumda prevalansı en yüksek olan, hem serebral infarkt hemde serebral hemoraji için en önemli risk faktörüdür. Yaş, atrial fibrilasyon gibi diğer risk faktörleri ile etkileşimi ve kan basıncının düzeyi ile riskin artması nedeniyle, gerçek relatif risk değerinin belirlenmesi

oldukça güçtür. Kan basıncı ve inme riskine ilişkin veriler, kan basıncındaki bir azalmanın koruyucu bir etki sağladığını düşündürmektedir. MacMahon ve ark. (174,175) HT olan 47.653 hastayı kapsayan 17 randomize çalışmadan elde edilen verileri analiz etmiştir. Ortalama 4.9 yıllık bir takip dönemi içinde toplam 1360 inme gözlemlenmiştir. Aynı çalışmada genç ve yaşlı populasyon arasında sistolik kan basıncı yönünden anlamlı farklılık saptanmıştır. Mevcut hastaların %75'ine antihipertansif tedavi başlanınca inmede %38 lik bir azalma gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda HT yönünden değerlendirildiğinde hastalar ve kontroller arasında anlamlı bir farklılık saptanmamasına rağmen, hastalardaki HT oranı kontrollerden yüksekti. Ancak hasta grubunun genç hastalardan oluşması bunda etkili bir neden olarak görülmektedir. HT'ü olan ve olmayanların MTHFR 677, protrombin 20210 ve FVL mutasyonları ve FVIII yüksekliği ile ilişkisi karşılaştırıldığında ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo8).

DM tüm inmeler için bilinen klasik bir risk faktörüdür (176,177). Çeşitli çalışmalarda diabetin, iskemik strok riskini 2-6 kat artırdığı gösterilmiştir. Honolulu Heart Program'da iskemik strok riski 2.45 olarak hesaplanmıştır (178). DM özellikle büyük damar hastalıklarına bağlı iskemik inmelerde önemli bir risk faktörüdür. Akut inme sırasında hipergliseminin yeteri derecede kontrol edilmesi serebral yıkımın ağırlığını azaltabilir (179). Bizim çalışmamız da 50 hastanın 5'inde DM olmasına karşın, 25 kontrolün 3 tanesinde DM saptandı. İstatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunmasına rağmen hastalardaki DM oranı kontrollerden yüksekti. Diyabetik ve diyabetik olmayanların koagülasyon parametreleri üzerinde etkisi yönünden anlamlı bir farklılığa rastlanmadı (Tablo 8). Balkau ve ark. çalışmasında 45-50 yaş arası 10086 kişi de kardiyovasküler hastalıklarda mortalitenin DM olmayanlara oranla 3-4 kez daha fazla olduğunu göstermişlerdir (180).

Obezitenin görülme sıklığı tüm dünyada artmaktadır. Dünyada erişkin nüfusun %7 kadarının, yani yaklaşık 250 milyon kişinin obez olduğu tahmin edilmektedir (181). Ülkemizde de Onat ve ark. yapmış olduğu TEKHARF çalışması verilerine göre obezite prevalansı erişkin erkeklerde %18.7, erişkin kadınlarda ise %38.8'dir (182). Bizim çalışmamızda da buna benzer sonuçlar elde edildi. Ancak obezitenin inme için bir risk faktörü olduğuyula ilgili çalışma sonuçları çelişkilidir. Kabul edilen görüş; daha çok koroner arter hastalıkları için önemli bir risk faktörü olduğu ve kalp hastalığı yolu ile

sekonder bir inme risk faktörü olduğu şeklindedir (181,183). Bizim çalışmamızda 50 hastanın 18'inde, 25 kontrolün 5'inde obezite saptanmış olmasına rağmen, aradaki fark istatistiki olarak anlamsız bulunmuştur. Obez ve nonobezlerin koagulasyon parametreleri üzerine etkisinde anlamlı bulunmamıştır (Tablo 8).

Hiperlipideminin risk faktörü olarak rolü aydınlığa kavuşmamıştır. Yapılan çalışmaların bazıları anlamlı bulurken bazılarıda iskemik inme üzerine etkisini anlamsız bulunmuştur (184). Serum kolesterol düzeyi 240-279 mg/dl değerlerinde risk 1.8, 280 mg/dl üzerinde 2.6 olarak bulunmuştur. (185). Çalışmamızda 50 hastanın 17'sinde, 25 kontrolün 5'inde hiperlipidemiye rastlanmıştır. Aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda koagulasyon parametreleri ile hiperlipidemi arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır (Tablo 8).

Sigara içme prevalansı oldukça yüksek olması (ortalama %25) nedeniyle önemli bir risk faktörü olup 1980'li yıllardan beri yapılan çalışmalarda, iskemik strok için relatif riski 1.8-6 olarak bulunmuştur (186). Framingham Heart Study çalışmasında bu risk 1.8 olarak bulunmuş olup, sigara bırakıldıktan 5 yıl sonra içmeyenler düzeyine inmektedir (187). Çalışmamızda da 50 hastanın 10'u, 25 kontrolünde 5'i sigara içiyordu. İstatistiki olarak fark yoktu. koagulasyon parametreleri ile sigara arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır (Tablo 8).

Alkol tüketimi ile strok arasındaki ilişki oldukça komplekstir. Günde 2 kadehe kadar alkol tüketiminin HDL kolesterol artışı, trombosit agregasyonunda azalma, fibrinojen azalması gibi mekanizmalarla iskemik strok riskini azalttığı öne sürülmektedir. Fakat daha yüksek miktarlarda alkol; HT, hiperkoagülibilete ve kardiyak aritmilerde artışa yol açarak riski artırmaktadır (177). Honolulu heart study ve Finlandiya çalışmasında, sürekli ve fazla alkol tüketen kişilerde, anevrizmal ve nonanevrizmal intraserebral kanamalarda en az 3 kat artış olduğu tespit edilmiştir (188). Çalışmamızda ki 50 hastanın 6'sı, 25 kontrolün 3'ü alkol almaktaydı. Koagulasyon parametreleri ile alkol arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır (Tablo 8).

Bazı çalışmalarda genetik ve ailesel faktörlerin iskemik inme ve hemorajik inmede önemi belirtilmiştir. Aile öyküsünün risk faktörü oluşunda bazı etkenler rol oynamaktadır. Bunlar, benzer yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları ve bazı herediter

özellikler olabilir. Monozigot ikizlerde strok riskinin dizigotiklere göre daha yüksek olduğu tesbit edilmiştir (187). Hiperkoagulasyonla giden bazı kan hastalıkları ve yine tromboza eğilimi artıran bir kısım mutasyonlar ailesel faktörlerin en önemli kısmını teşkil etmektedir. Liao ve ark. yaptıkları çalışmada aile hikayesi ve strok ilişkisini araştırmış ve belirli oranda anlamlı sonuçlar elde etmiştir. (187). Bizim çalışmamızda; hasta grubunda olguların 14 'ünde (%28) birinci derece yakın akrabalarında iskemik SVH öyküsü vardı, kontrol grubunda ise 2'sinde (%8) vardı. Hasta ve kontrol grubu arasında istatistiki olarak fark anlamlıydı. Regresyon analiz testleri soygeçmiş bağımsız bir risk faktörü olarak göstermekteydi. Koagulasyon parametreleri ile soygeçmişte iskemik SVH olması arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır (Tablo8).

İskemik SVH majör bir hastalıktır. Etiyolojisinde bir çok etken vardır bu etkenlerin biri de genetik risk faktörleridir. MTHFR 677, protrombin 20210 ve FVL mutasyonları tespit edilen bireylerin birinci derece yakınlarında bu mutasyonların varlığı araştırılması oluşabilecek bir SVH açısından faydalı olabilir.

Epidemiyolojik çalışmalar iskemik strok ve koroner arter hastalığına yol açabilecek bir çok risk faktörü tanımlamıştır. Bağımsız risk faktörlerinden biride artmış plazma homosistein konsantrasyonudur. Folat ve vitamin B12 seviyelerinin total homosistein (tHcy) seviyeleri ile zıt ilişkisi vardır. Her iki vitaminde homosistein metabolizmasının remetilasyon ve transsülfirasyon aşamalarında kofaktör veya kosubstrat rolü oynamaktadır. Bu yol üzerinde 3 önemli enzim vardır. Bunlar; MTHFR, MS ve CBS'dir. Bu enzimleri kodlayan genlerde ortaya çıkabilecek bir hasar tHcy seviyesini artıracak buda iskemik strok gelişiminde rol oynayabilecektir. MTHFR genindedeki en yaygın mutasyon C677T (Alaninin valin ile yer değiştirmesi) dir. Bu mutasyon toplumdaki topluma değişmekle birlikte %20-35 sıklığında görülebilmektedir (189). Biz çalışmamızda MTHFR C677T heterozigot ve homozigot mutasyonunu çalıştık. Hasta grubunda 24 (%48), kontrolde 8 (%32) olguda mutasyon tesbit edildi. Hasta ve kontrol grubu arasında MTHFR C677T mutasyonu anlamlılık teşkil etmemekle birlikte kontrolden daha yüksek oranda bulunmaktaydı. Bu sonuç hasta grubu için literatürden daha fazla idi. MTHFR C677T allelinin ülkeler arasında hatta aynı ülke içinde bile farklılıklar gösterebileceği bilinir. İngiliz toplumu için yapılmış Dekou ve ark. yaptığı bir çalışmada bu oran %32-34 olarak bildirilmektedir (190). Bizim toplumumuz için

güvenilir epidemiyolojik veriler henüz mevcut değildir. Özellikle Kafkas toplumunda %48-50'lere kadar çıkmaktadır. Kadın ve erkek arasında belirgin bir fark bulunmamaktadır. Dekou ve ark. çalışmasında homozigotlarda daha yüksek tHcy seviyesinin olduğu bildirilmektedir. Yine bu çalışmada homozigotların erkeklerde daha fazla olduğu bununda cinsiyete bağlı bir faktör tarafından etkilenebileceği bildirilmektedir (190). Bizim çalışmamızda gerek heterozigot gerekse homozigotlar yönünden böyle bir farklılığa rastlamadık. Dekou'nun çalışmasında kadınların yaş ortalaması 66 idi. Premenopozal kadınların açlık ve metionin yüklenmesi sonrası homosistein seviyeleri aynı yaş grubundaki erkeklerden ve postmenopozal kadınlardan daha yüksek olduğu bilinmektedir (190). Ancak yine de C677T polimorfizminin kadınlardaki azalmış etkisi, kadınlar ve erkekler arasındaki tHcy seviyelerinin farklılığını açıklamaktan uzaktır. Bunun nedeni hala çok net değildir (190). Dekou'nun çalışmasında tHcy yüksekliği sadece C677T mutasyonuna bağlanamamakta bu seviyeyi yükselten başka nedenler olabileceğini göstermektedir. Yaşlı insanlarla yapılan bu çalışmada C677T polimorfizminin tHcy kan seviyelerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Fakat bu sadece tHcy'nin varyans değerinin %2'sini etkilemekte idi (190). Gençlerle yapılan başka bir çalışmada ise aynı polimorfizm tHcy seviyelerine %12 etkili idi (191).

Guangsen ve ark. yaptığı çalışma 102 iskemik stroklu hasta, 100 kontrol üzerinde yapılmıştır. MTHFR C677T mutasyonunun Çin popülasyonunda iskemik strok açısından bir risk faktörü olarak gösterilemediği, homosistein metabolizması ile ilişkili enzimlerin gen polimorfizmi veya coğrafi farklılık göstermediği, okluzif koroner veya serebrovasküler hastalılarda bir risk faktörü olarak Hcy'nin farklı etnik, çevresel ve diet göz önünde tutularak dikkatlice araştırılması bildirilmektedir (192).

Son yıllarda familial trombofililerin %50'sinin aktive protein C rezistansına (APCR) bağlı olduğu ve venöz trombozların en az %40'ında saptandığı bildirilmektedir (193,194). APCR'de faktör V deki nokta mutasyonu nedeniyle arginin 506'nın yerine glisin geçmekte ve protein C faktör V arasındaki etkileşim bozulmaktadır (195,196,197). Bu mutant faktör V'e Faktör V leiden (FVL) denir. Mutant FV'in prokoagulan etkisi normal olduğu halde, bu mutasyon nedeniyle APC'nin antikoagulan etkisinde önemli olan kofaktör özelliğinde bozulma olmaktadır. Sonuçta venöz tromboza meyil artmaktadır (198,199). Arteriyel trombozdaki önemi ise

bilinmemektedir (200,201). Bazı çalışmalarda inme risk faktörü olduğu belirtilmiş (202) iken, başka çalışmalarda bu doğrulanmamıştır (203,204,205,206). Akut MI için ise risk faktörü olabileceği tartışmalıdır (207,208,209,210). APCR'de heterozigotlarda venöz tromboz riskinde 3 ila 10 kat artış almaktadır (211,212,213). Homozigot mutasyonlu hastalarda da risk normalden fazla olup özellikle hamilelik, oral kontraseptif kullanımı ve protein C eksikliği gibi faktörlerin varlığında dahada fazlalaşmaktadır (214,215). APCR'nin inme etyopatogenezindeki rolü halen tartışmalıdır. Son yıllardaki bazı genetik çalışmalarda inme etyolojisinde APCR'nin rol oynamadığı, aksi olarak koagülasyon yöntemine dayanan çalışmalarda %9.5- 20 oranında APCR'nin risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (202).

Bizim çalışmamızda FVL yönünden heterozigot ve homozigot hastaların oranı hasta ve kontrol grubunda aynı idi. FVL'in risk faktörleri ile birlikteliği de anlamlı değildi (Tablo 8).

Deodato ve ark. yaptığı çalışmada FVL mutasyonunun TIA ve minör inmeli hastalarda araştırılması sonucunda; hastalarda sağlıklı kontrollere oranla daha yüksek tespit edilmekle birlikte farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmektedir. Bu sonuç genel olarak bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir (216).

Protrombin 20210 mutasyonu için çalışmalar net bir sonuç vermemektedir. Gomez ve ark. yaptığı 49 hasta ve 87 kontrol grubunun oluşturduğu bir çalışmada protrombin gen varyantı ile birlikte protrombin seviyesi bakılmıştır. Hasta grubundan 8 kişide heterozigot tipte mutasyona rastlanmıştır. Kontrol grubunda ise 4 kişide benzer bir mutasyon tespit edilmiştir. Daha sonra hasta ve kontrol grubunda protrombin seviyesi ölçülmüş; mutasyon saptanan hastalarda protrombin seviyesi kontrol grubuna göre belirli oranda yüksek saptanmıştır. Mutasyon saptanan hastalar dışlanarak tekrar bir karşılaştırma yapılmış sonuçta hasta grubunda protrombin seviyesi kontrol grubuna oranla belirgin yüksek çıkmıştır. Bu çalışmada yaş, iskemik olayın tipi (TIA, iskemik strok, laküner strok ve bilinmeyen nedenli strok) ve arteriyel ve venöz tromboz hikayesinin olması protrombin seviyesini etkilemediği söylenmektedir. Protrombin mutasyonu ve artmış protrombin seviyesinin nedeni belirlenemeyen strokta akla getirilmesi önerilmektedir (217).

Bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre Protrombin 20210 mutasyonu hasta ve kontrol grubunda anlamlı bir sonuç vermemiş olup, risk faktörlerine bir etkisinin

olmadığı görülmüştür. Ancak protrombin aktivitesinde eş zamanlı olarak çalışılması asıl sonucu gösterebileceği düşüncesindeyiz.

FVIII karaciğerde sentezlenen plazma glikoproteinidir. Dolaşımda von Willebrand faktör (vWF)'e bağlı olarak bulunur. FVIII: C aktivitesi tromboz, akut faz reaksiyonu, gebelik, malignite, oral kontraseptif kullanımı ve hipoksi yaratan durumlarda artar. Ancak bu artışta genetik predispozisyon olasıdır. FVIII yüksekliği genel popülasyonda %6-11 oranında saptanırken ilk kez tromboz saptanan bireylerde prevalans %20'dir. FVIII düzeyi %150 olanlarda %100 olanlara göre tromboz riskinin 4-6 kat arttığı bildirilmiştir. Yüksek FVIII düzeyine sahip trombozlu bireylerde rekürrens riski %10 olarak bildirilmiştir (218,219). Faktör VIII genine ait genetik varyasyon bildirilmemiştir. Kürekçi ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada Pediatrik tromboembolizmlili hastalarda prevalans % 63, kontrolde % 11.5 olarak tesbit edilmiştir. Bu çalışmada 9 hastanın 8'inin anne veya babalarının en az birisinde ölçülen FVIII düzeyi yüksek bulunmuştur. FVIII yüksekliğinin bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (220).

Meixia ve ark yapmış olduğu doku faktörü (TF), TFPI, AT-III, FVII ve FVIII'in akut myokard infarktüsü (MI) ve iskemik strokla ilişkisini araştırmış olduğu çalışmaya 50 yaş altı 69 MI ve 71 iskemik stroklu hasta alınmış olup FVIII yüksekliği MI'da ve iskemik strokta kontrolle karşılaştırıldığı zaman anlamlı olarak bulunmuş ve bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (221).

Catto ve ark. 1997'de iskemik stroklu hastalarda von Willebrand faktör (vWF) ve FVIII yüksekliğini araştırmak için yapmış olduğu çalışmada, FVIII yüksekliğinde strok görülme olasılığı anlamlı düzeyde fazla olduğu bildirilmiştir (222). Aynı çalışmada FVIII yüksekliğinin mortaliteyi artırıcı bir unsur olduğuda vurgulanmaktadır.

Çalışmamızda ki 50 hastanın 12'sinde, 25 kontrolünde 1'inde FVIII yüksekliği tesbit edildi. FVIII yüksekliğinin risk faktörleri ile birlikteliği yönünden istatistiki bir farklılığa rastlanmadı (Tablo 8). FVIII yüksekliği tesbit edilen hastalar kontrolle karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı idi. Ancak regresyon analizinde FVIII yüksekliği iskemik strokta bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmadı.

Çalışmamızda 50 olgulu hasta grubunun 2'sinde dolaşan antikoagulan tesbit edilirken kontrol grubunda hiç rastlanmadı. Hasta grubunda tespit edilen dolaşan antikoagulan risk faktörleri ve diğer koagulasyon parametreleri ile birlikteliği yönünden anlamlılık taşımıyordu.

Hasta grubunda MTHFR 677, Protrombin 20210 ve FVL heterozigot mutasyonları, FVIII yüksekliği ve dolaşan antikoagulanın en az birisinin olduğu birey sayısı 39 , kontrol grubunda ise 18 idi. Bu farklılık anlamlı değildi. Hasta grubunda MTHFR 677, protrombin 20210 ve FVL homozigot mutasyonları, FVIII yüksekliği ve dolaşan antikoagulanın en az birisinin olduğu birey sayısı 21 , kontrol grubunda ise 3 idi. Bu yönüyle istatistiki olarak anlamlı idi (Tablo 12). Bu sonuç homozigotların beraberce ele alındığında daha anlamlı olduğu ve bu yönü ile risk faktörü olarak kabul edilebileceğini düşündürmektedir.

MTHFR 677, protrombin 20210 ve FVL heterozigot mutasyonlarının aynı olguda birlikteliği; MTHFR 677 ve protrombin 20210 için hasta grubunda 8 kontrol grubunda 1, MTHFR 677 ve FVL için hasta grubunda 8 kontrol grubunda 1, protrombin 20210 ve FVL için hasta grubunda 6 kontrol grubunda 3 olarak tespit edildi. Bu farklılıklar istatistiki olarak anlamlı değildi. (tablo13).

Lopaciuk ve ark. MTHFR 677, Protrombin 20210 ve FVL polimorfizmlerinin iskemik strokta araştırılmasını içeren çalışması <45 yaş 100 hasta üzerinde yapılmış olup, her üç faktöründe iskemik strokta genç adultlarda risk faktörü olamadığı bildirilmektedir. Bu sonuçlar bizim çalışmamız ile benzerlik göstermektedir (223).

Akar ve ark. pediatrik hastalarda yaptığı MTHFR 677, protrombin 20210 ve FVL mutasyonlarını içeren çalışmada hiperhomosisteineminin serebrovasküler, periferik vasküler ve koroner kalp hastalığı ve derin ven trombozu için bilinen bir risk faktörü olduğu FVL ve protrombin 20210 mutasyonlarının pediatrik serebral infarkt yönünden anlamlı olduğu bildirilmektedir. Buna yönelik tetkiklerinde pediatrik inmede rutin olarak bakılması önerilmektedir (224).

Başka serebrovasküler hastalık riski bulunmayan hastalarda, özellikle gençlerde herediter tromboza eğilimi gösteren hematolojik parametreler için incelemeler yapılmalıdır. Disfibrinojenemi veya plazminojen defekti nadiren arteriyel tıkanmaya neden olur (225). Daha sık olarak fizyolojik antitrombotik sistem defektleri görülür.

Bunların başlıcaları A-TIII, protein C ve protein S eksikliğidir. Ancak herediter trombofililerde klinik genel olarak tekrarlayıcı venöz trombüs olup arteriyel trombüs nadirdir.

Antitrombin pıhtılaşma sisteminde trombin, FXa, FIXa, FXIa, FXIIa'yı inhibe eder. Heparin AT etkinliğini 1000 kattan fazla artırır. Heterozigot AT eksikliği görülme oranı genel popülasyonda % 0,1-0,3; trombozlu hastalarda %1'dir ve tromboz riskini 5 kat artırır. Homozigot durum çok nadir olup yaşarla bağdaşmaz. Tip 1'de AT-III düzeyi düşük, Tip 2'de ise fonksiyon bozukluğu vardır (226). Barinagarmenteria ve ark. yaptığı çalışmada AT-III'ün konjenital eksikliğini 400'den fazla hasta da bildirilmiştir ve bunların %20'sinde inme tesbit edilmiştir. Arteriyel trombüs homozigot vakalarda nisbeten daha fazla tesbit edilmiştir (227). Heparin AT-III etkinliğini artırmaktadır. Heparin alan bir hastanın AT-III düzeyi heparin kesiminden 96 saat sonra normale gelmektedir. İskemik inme ile gelen bir hastaya genelde hemen heparin yada düşük molekül ağırlıklı heparin şeklinde tedavi başlanılmaktadır. Bu nedenle çalışmaya alınacak hastalarda buna dikkat edilmesi uygun olacaktır. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda AT-III eksikliğine hiç rastlanmadı.

Endotel yüzeyindeki trombomodilin trombin ile birleşerek protein C'yi aktive protein C'ye dönüştürür. Aktive protein C kofaktör protein S etkisiyle FVa ve FVIIIa'yı inaktive eder (228). Heterozigot protein C eksikliği görülme oranı genel popülasyonda %0,2-0,4; trombozlu hastalarda %3'dür ve tromboz riskini 7 kat artırır. Heterozigot protein C eksikliğinde protein C düzeyi %35-65 olup bu kişilerde oral antikoagülan kullanımı sırasında deri nekrozu gelişebilir. Homozigot protein C eksikliği olan yenidoğanlarda purpura fulminans gelişebilir ve mortalitesi yüksektir (229). Protein S aktive protein C'nin kofaktörüdür. %40'ı serbest fraksiyonu, kalan kısmı ise kompleman C4b bağlayıcı proteine bağlı bulunur (64,65). Genel popülasyonda %0,2-0,5; trombozlu hastalarda %2 oranında görülür (228). Tromboz riski protein C eksikliğine oranla daha düşüktür. Yine oral antikoagülan kullanımına bağlı deri nekrozu görülebilir. Homozigot protein S eksikliği olan yenidoğanlarda purpura fulminans görülebilir (228,229). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda protein C ve protein S eksikliğine hiç rastlanmamıştır.

Anzola ve ark. yaptığı çalışmada büyük arter tıkanıklığı sonucu gelişen inmelerde protein C ve serbest protein S düzeyinin düştüğü ve bu düşüşün kötü prognostik etki

gösterdiği gösterilmiştir. Protein C'deki düşme kullanım artımına bağlıdır. Serbest protein S düşüşü ise bir akut faz reaktanı olan ve inmede seviyesi artan C4bBP'e protein S'nin bağlanmasıdır (228). Hart ve ark. yaptığı çalışmada özellikle HT gibi başka risk faktörlerinin bulunduğu heterozigot protein C eksikliği olan hastalarda inme riskinde artış olduğu bildirilmiştir (230).

Literatürde anlamlı derecede protein C, protein S ve AT-III düşüklüğü saptanan olgular, genellikle genç yaş grubundaki iskemik inmeli olguları temsil etmektedir. Asemptomatik heterozigot kalıtsal protein S eksikliğinin 1/500 gibi göreceli olarak yaygın görülen bir durum olduğu varsayılmaktadır. Serbest protein S konsantrasyonları, C4 bağlı protein düzeyindeki artışa bağlı olarak inflamatuvar hadiselerde azalma gösterebilir. Serbest protein S konsantrasyonu ile inme arasındaki ilişki açık değildir (231). Doğumda protein C konsantrasyonlarının, erişkinlere göre anlamlı derecede düşük olduğu ve geç adölesan dönemde normal değerlere ulaştığı bilinmektedir. Malign hadiselerinde protein C eksikliğine yol açtığı bilinmektedir (232). Protein C K vitaminine bağlı olarak karaciğerde sentezlendiğinden warfarin kullanımında plazma seviyesi azalabilir. Antineoplastik ilaç kullanımında protein C eksikliğinin indüklenmesi de K vitamini metabolizması üzerinden olabilir (233). Martinez ve ark. yaptığı çalışmada serebral infarktın akut fazında bulunan 60 olgunun 1/6'sında protein C eksikliği saptanmıştır (234). Barinagarmenteria ve ark. 36 genç iskemik inme olgusunun 3 aylık izlemi sonucunda, 1 hastada ailevi özellik gösteren, toplam 9 hastada protein C yetersizliği saptamıştır (227). Chancellor ve ark. akut iskemik inmeli 35 hastadan 8'inde protein S eksikliği bulunduğunu bildirmiştir (235).

Bizim çalışmamızda her ne kadar 50 yaş altı yani genç sayılabilecek bir popülasyonu alındı ise de hastaların 26'sı 45-49 yaş arasında idi. 45 yaş altındaki olguların daha fazla oranda normal düzeyin alt sınırlarında protein C, protein S ve AT-III değerlerini gösterdikleri gözlemlendi. Çalışmaya alınan hastalar rastgele alınmadığından kazanılmış protein C, protein S ve AT-III eksikliği olabilecek hastalarda çalışma dışı bırakılmış olabilir. Epidemiyolojik verilere görece kazanılmış protein C, protein S eksikliğinin görülme sıklığı, kalıtsal olanlara göre çok daha fazladır. Buna karşılık kazanılmış eksikliklerin serebral iskemi patogenezinde rolü tartışmalıdır.

Hasta ve kontrollerde PT ve PTT değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir sonuca rastlanmadı. Hasta grubunda PT ve PTT'nin normal değerinin altında bir değer yoktu.

Antifosfolipid antikor sendromu (APS) başta tromboz, tekrarlayan fetal kayıp, trombositopeni olmak üzere bir çok sistemik (hemolitik anemi, kalp kapak hastalığı, pankreatik epizot, intestinal infarkt, malign hipertansiyon, livedo retikularis) ve nörolojik (migren, kore, inme, depresyon, kognitif disfonksiyon, nöbet, transvers myelit) belirtilerle birlikte görölmektedir (236,237). Harris ve ark. yaptığı çalışmada APS'nin en önemli klinik belirtileri tromboz veya tromboembolik vasküler oklüzyonlar olarak bildirilmiştir (237). APS tanısında en çok lupus antikoagulanı, antikardiyolipin antikor ve sifiliz yanlış pozitif serolojik testi kullanılır (238). APS tanısı tekrarlayan klinik durumlar (tromboz, fetal kayıplar) ve laboratuvar bulguları (antifosfolipid antikorlardan birinde yükseklik olması) ile konur (238).

APASS (Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group)'ın yaptığı bir çalışmaya göre APS'de nörolojik belirtiler baş ağrısı, amorozis fugaks, kore, inme, kognitif disfonksiyon, nöbet, trasvers myelit olarak bildirilmiştir. İnmenin kalp tutulumuna bağlı olabileceği gibi, trombozda bağlı olabileceği düşünölmektedir. Bu çalışmada ilk kez inme geçiren hastalarda antifosfolipid antikor pozitifliği oranı %9.7 iken kontrol grubunda %4.3'dür. Rekürren inmeli hastalarda ise %11.8'e kadar çıkmaktadır. antifosfolipid antikor pozitifliği saptanan 34 hastanın sadece 2'sinde başka risk faktörü bulunması antifosfolipid antikorun inme riskini artıran bir faktör olabileceğini düşöndürmektedir (239,240).

Bray ve ark. yaptığı çalışmada antifosfolipid antikorlarının diğer risk faktörleri olmayan hastalarda rekürren tromboz ve serebral infarkt için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (241). Antifosfolipid antikorlar düşük düzeyde olmak üzere normal popülasyondada %1-2 oranında bulunabilir, ayrıca kalp operasyonları, doku travmaları, enfeksiyonlar ve bazı ilaçlar ile yükselebilir (242,243).

Antifosfolipid antikor nedenli trombozların persistans ve sık rekürrens gösterirler (244). daha çok IgG yapısındaki antikorların bu olayda önemi vardır. IgG yapısındaki antikorlar IgM'lerin aksine negatif yüklü fosfolipidler ile kross reaksiyona girebilirler (245). Bizim alışmamızda 50 olgulu hasta grubunda antikardiyolipin antikor tesbit edemedik. 25 olgulu kontrolde ise 2 adet antikardiyolipin antikor tesbit edildi (IgM ve IgG tipinde). Yaşları sırası ile 36 ve 47 idi. Hiçbirinin öyküsünde APS kliniği ve aile

hikayelerinde bir özellik yoktu. Sadece bir tanesi HT ile birlikte idi. 2 olgu MTHFR 677 ve protrombin 20210 mutasyonlarından birinin heterozigot mutasyon formuyla birlikte idi. Ancak bu istatistiki olarak bir anlamlılık göstermiyordu. Bu durum normal popülasyondada %1-2 oranında görülebilen antifosfolipid antikor pozitifliği olabilir. Hasta grubunda hiç olamaması ise tamamen bir tesadüf olabilir. Hasta grubunun özgeçmişlerine bakılınca zaten APS destekleyen klinik bulgularının olmadığını görmekteyiz. APS ve inme arasındaki ilişkiyi araştırmak için lupus antikoagulanı ve antikardiyolipin antikorunu taşıyan grubun seçilmesinin daha uygun olabileceği düşüncesindeyiz.

Trombosit fonksiyon bozuklukları herediter veya akkiz nedenlerle oluşabilir. Patofizyolojisi özetle şöyledir: trombositlerin kollajene ve subendotele adezyonu ve trombosit şekil değişiklikleri normaldir; fakat daha sonraki agregasyon fazı yoktur. ADP'nin ekzojen veya endojen orijinli olsun ilavesiyle, agregasyon aktivitesine refrakterdir. Bu anormallik hemostatik olarak yetersiz trombosit plağı oluşumuna yol açar. Trombastenik trombositler subendotele normal olarak yapışırlar ve degranüle olurlar; fakat trombositler arası etkileşim hiç yoktur. Fibrinojen pıhtı retraksiyonunun başarılması için ADP ile başlatılan trombosit agregasyonunda ve trombositlerin fibrine adezyonunda önemli bir kofaktördür. Bu işlevlerdeki anormallikler trombosit agregasyonu ve pıhtı çekilmesinde anormalliklere yol açar. Hastalık otozomal-resesif geçişli olup; tutulan kişilerde sıklıkla kan akrabalığı mevcuttur. Genel klinik belirtiler purpurik tipte kanamalar, epistaksis, menoraji, gingival kanamalardır. Generalize ekimozlar göze çarpıcıdır. Spontan kanamalar fonksiyon kısıtlamasına neden olabilir. Post travmatik veya post operatif kanamalar ciddi olabilir. Heterozigotlar asemptomatiktir ve laboratuvar testleriyle hiçbir anormalliğe rastlanmaz. Bu kişilerden bazılarında pıhtı retraksiyonu bozulmuştur (246). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda trombosit fonksiyon bozukluğuna rastlanmadı.

Hasta grubunda lezyon yerleşim yerlerini infratentoriyal ve supratentoriyal olarak iki gruba ayırdık. 50 hastanın 42'si supratentoriyal 8'i infratentoriyaldi. Koagülasyon parametreleri ile lokalizasyon arasında anlamlı bir sonuca rastlanmadı (Tablo 14).

Lezyon büyüklüğü ile kullanmış olduğumuz strok skalaları (OSS ve ISS) arasında anlamlı bir korelasyon saptandı. Bu mantıken de beklenen bir sonuçtur. Lezyonla sonuçlanan beyin kütlesi büyüdükçe hastaların sakatlık derecesi artmakta ve prognoz

kötüleştirmektedir. Aynı ilişki ölen hastalar içinde geçerli idi. Ölen 11 hastanın 8'inin lezyonu büyüktü (Tablo 17). Ancak lezyon büyüklüğü koagülasyon parametreleri ile karşılaştırıldığı zaman anlamlı bir sonuç elde edilemedi (Tablo 14).

Koagülasyon parametreleri ayrı ayrı ve kombine bir şekilde OSS ve ISS puanları yönünden karşılaştırıldı. Koagülasyon parametrelerinin OSS ve ISS puanlarına etkisi her biri için ayrı ayrı karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi (tablo 18). Hasta grubunda MTHFR 677, protrombin 20210 ve FVL heterozigot mutasyonları, FVIII yüksekliği ve dolaşan antikoagulanın en az birisinin olduğu birey sayısı 39 idi. Bu özelliği taşımayan 11 hastayla OSS ve ISS puanları yönünden karşılaştırıldığında inme sakatlık skala puanlarının düştüğü ancak bunun istatistiksel bir anlamlılık göstermediği tespit edildi. Ayrıca MTHFR heterozigot hastaların strok skalala puanları bu mutasyonu taşımayan hastalarla karşılaştırıldığı zaman bir miktar düşük olduğu fakat bunun istatistiksel anlamlılık taşımadığını tespit ettik. Bu durumda MTHFR mutasyonunun prognozu kötüleştirici bir faktör olabileceğini düşünebiliriz. Ölen 11 hastanın 5'inde yine bu mutasyon vardı. Prognozu kötü olan hastalar üzerinde yapılabilecek bir çalışma bu soruya açıklık getirebilir. Hasta grubunda toplam 4 tane MTHFR 677 homozigot mutasyon vardı. Bunların prognoza etkisi istatistiksel olarak anlamsız idi. Ancak MTHFR 677 homozigot mutasyon sayısındaki azlığın istatistiksel karşılaştırmayı doğru olarak yorumlamayı engellediği de unutulmamalıdır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Serebrovasküler olay gerek ağır seyretmesi ve prognozunun kötü olması gerekse kişiyi çoğunlukla ömür boyu yatağa bağımlı hale getirmesi açısından; hem hastaya, hem hasta yakınlarına ve hem de ülke ekonomisine ciddi zararları olan bir hastalıktır. Şu an elimizde bulunan imkanlar ile bu hastalığın kesin tedavisini mümkün olmamaktadır. Ancak SVH etyolojisinin multifaktöriyel olduğunu bilmekteyiz ve hala büyük bir kısmının nedeni de belli değildir. Çalışmamızda son yıllarda en çok üzerinde durulan ve henüz kesinliği ispat edilmemiş, yeni risk faktörlerine yer verdik. Aynı zamanda klasik risk faktörleri ile de karşılaştırma imkanı bulduk

1-HT, DM, obezite, hiperlipidemi, sigara ve alkol kullanımı gibi risk faktörlerinin uygun tedavisi inmenin önlenmesinde hala en önemli korunma yoludur. Bu konuda toplumun yeterince aydınlatılması gerekir.

2-Çalışmamızda klasik risk faktörlerinden sadece soygeçmişte iskemik SVH için bağımsız bir risk faktörü olarak bulundu Değiştirilemeyen risk faktörü sınıflamasında yer alan soygeçmiş özellikle üzerinde durulması gereken bir durumdur. Bu özelliği taşıyan bireylerin daha ayrıntılı incelenmesi uygun olur.

3-MTHFR 677, protrombin 20210 ve FVL mutasyonları hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırıldığı zaman anlamlı bir sonuç vermedi. Ancak toplam sayı olarak bakılınca bu mutasyonlar hasta grubunda kontrolden belirgin derecede fazla idi. Bu parametreler genetik birer parametre olduğundan dolayı inme oluşmadan öncede bunlar genlerde saklı bulunmaktadır. İnme oluşmadan önce saptanırsa inme riski kolayca tespit edilebilir ve sonuçlara göre gerekli önlemler daha titizlikle alınabilir. Bu yönüyle yüksek riskli hastalarda ve nedeni açıklanamayan inmelerde akla getirilmesi gereken bir tetkik olmalıdır.

4-FVIII yüksekliği çalışmamızda hasta ve kontrol grubu karşılaştırınca anlamlı bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmakta idi. Ancak regresyon analizleri bu sonucu desteklemedi ve bağımsız bir risk faktörü olarak ortaya çıkarmadı. Yinede anlamlılık düzeyine çok yakın istatistikî sonuçlar elde edildi. Bu yönü ile FVIII yüksekliği ileride değeri daha fazla anlaşılacak bir risk faktörü olarak değerlendirilmelidir ve sebebi açıklanamayan inmelerde mutlaka akla getirilmelidir.

5- Hasta grubunda MTHFR 677, Protrombin 20210 ve FVL heterozigot mutasyonları, FVIII yüksekliği ve dolaşan antikoagulanın en az birisinin olduğu birey sayısı 39 , kontrol grubunda ise 18 idi. Bu farklılık anlamlı değildi. Hasta grubunda MTHFR 677, protrombin 20210 ve FVL homozigot mutasyonları, FVIII yüksekliği ve dolaşan antikoagulanın en az birisinin olduğu birey sayısı 21 , kontrol grubunda ise 3 idi. Bu yönüyle istatistiki olarak anlamlı idi.

6-AT-III, protein C ve protein S düşüklüğü, antikardiyolipin antikor ve dolaşan antikoagulan varlığı, PT ve PTT süresinde kısalma ve trombosit fonksiyon testlerindeki bozulma açısından hastalarla kontroller arasında anlamlı bir fark saptanamamasına rağmen herhangi bir risk faktörü bulunamayan vakalarda mutlaka akılda tutulması ve bakılması gerektiğine inanmaktayız. Literatüre bakıldığında bu parametrelerle ilgili birbiri ile çelişen bir çok makale olduğunu görmekteyiz. Belki uygun vaka ve kontrol grubu ile çok merkezli fazla sayıda hastanın yer aldığı bir çalışma bu soruya kesin cevabı verebilir.

7-Lezyon büyüklüğü ile koagulasyon parametreleri arasında bir ilişki saptanmazken, inme sakatlık puanları (OSS ve ISS) büyük lezyonlu hastalarda anlamlı derecede daha düşüktü. Bu mantıken de beklenen bir sonuçtur. Lezyonla sonuçlanan beyin kütlesi büyüdükçe hastaların sakatlık derecesi artmakta ve prognoz kötüleşmektedir. Aynı ilişki exitus olan hastalar içinde geçerli idi. Ölen 11 hastanın 8'inin lezyonu büyüktü.

8-OSS ve ISS koagulasyon parameterleri ile ayrı ayrı ve kombine bir şekilde karşılaştırıldı. MTHFR 677, protrombin 20210 ve FVL heterozigot mutasyonları, FVIII yüksekliği ve dolaşan antikoagulanın en az birisinin olduğu 39 hasta bu özelliği taşımayan 11 hastaya göre OSS ve ISS puanları yönünden karşılaştırıldığı zaman prognoz daha kötü idi. Ancak istatistiki bir anlamlılık yoktu.

MTHFR C677T, protrombin 20210GA ve FVL mutasyonları, FVIII yüksekliği, antifosfolipid antikor ve dolaşan antikoagulan varlığı, AT-III, protein C ve protein S eksikliği, PT ve PTT zamanları ve trombosit fonksiyon testlerinde bozulma gelecekteki iskemik inme ve diğer tıkaçıcı damarsal hastalıkların gelişme olasılığını saptamada önemli birer indikatördür. Bu nedenle inme riski taşıyan özellikle genç kişilerin araştırılmasında rutin laboratuvar tetkikleri arasında yer almalıdırlar.

Çalışmamızda konu olarak seçtiğimiz parametreler, aslında son derece pahalı kitlerdir. Bu nedenle hasta ve kontrol grubu istenen sayıda seçilememiştir. Ülkemiz

ekonomise de göz önüne alınırsa her hastaya bu parametrelerin çalışılması uygun görülmemektedir. Ancak risk faktörlerinin tespiti hem şimdiki, hem de gelecek kuşakların SVH'dan korunması için önemlidir.

7. ÖZET

İskemik Serebrovasküler Hastalıklarda Koagulasyon parametreleri

Giriş ve amaç: İnme için bilinen risk faktörlerinin yanında son yıllarda yeni risk faktörlerinin tespiti için yoğun çalışmalar yürütülmektedir. Çalışmamızda; DM, HT, obesite, hiperkolesterolemi, sigara, soğemiş SVH öyküsü ve alkol kullanımı gibi risk faktörleri ile birlikte; MTHFR 677, protrombin 20210 ve FVL mutasyonları, antikardiyolipin antikor (IgM ve IgG) ve dolaşan antikoagulan pozitifliği, AT III, protein C ve protein S eksikliği, FVIII yüksekliği, PT ve PTT değerleri ve trombosit fonksiyon testlerinin bir arada incelendiği prospektif çalışma ile iskemik inme etyolojinde rol oynayan akkiz ve herediter risk faktörlerini bir arada değerlendirmeye aldık. Çalışmamızın amacı bu risk faktörlerinin gerçek bir risk faktörü olup olmadığını prospektif olarak araştırılmasını içermektedir.

Materyal ve metod: Bu çalışma, Mayıs 2002-Temmuz 2003 tarihleri arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na ani başlangıçlı fokal nörolojik defisitleri nedeniyle başvuran klinik ve nöroradyolojik bulgularına göre iskemik SVH tanısı konulan 50 yaş altında, 50 hasta (26 erkek, 24 kadın) ve 25 sağlıklı kontrol (13 erkek, 12 kadın) üzerinde gerçekleştirildi. Hastaların sakatlık derecesi İskandinavya (ISS) ve Orgogozo (OSS) strok skalarına göre belirlendi. Hastalardan ve kontrollerden rutin laboratuvar tetkiklerinin yanı sıra; MTHFR 677, protrombin 20210 ve FVL mutasyonları, antikardiyolipin antikor (IgM ve IgG) ve dolaşan antikoagulan varlığı, AT-III, FVIII, protein C ve protein S düzeyleri, PT ve PTT değerleri ve trombosit fonksiyon testleri (TFT) çalışıldı. Bunların tümüne koagulasyon parametreleri denildi.

Bugular: Hastalar ile kontrol grubunun yaş ortalamaları (40.66 ± 9.26 , 40.40 ± 9.95) ve cinsiyet dağılımları (24/26, 12/13) arasında fark yoktu. Risk faktörlerinden soygeçmiş bağımsız bir risk faktörü idi. Hasta ve kontrol grubunda; MTHFR 677, protrombin 20210 ve FVL mutasyonları, FVIII yüksekliği ve dolaşan antikoagulan pozitiflikleri tesbit edildi. Ancak istatistiki değerlendirmede anlamlılık saptanmadı. Ancak FVIII yüksekliği anlamlılık düzeyine çok yakındı. Diğer koagulasyon parametrelerinde hasta ve kontrol grubunda anormal değer yoktu. Hasta grubunda; MTHFR 677, protrombin 20210, FVL homozigot mutasyonlarının, dolaşan antikoagulan pozitifliği ve FVIII yüksekliği parametrelerinin en az biri saptanan olgu sayısı 21 (%42), kontrol grubunda ise 3 (%12) idi. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiki olarak fark anlamlıydı ($p=0.040$). Koagulasyon parametrelerinin lezyon büyüklüğü ve yeri, inme sakatlık skalası (OSS, ISS) ve ölüm üzerine etkileri istatistiki olarak anlamlı değildi.

Tartışma: MTHFR 677, protrombin 20210 ve FVL mutasyonları, FVIII yüksekliği ve dolaşan antikoagulan pozitiflikleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha fazla görülse de istatistiki olarak anlamlı olmamıştır. Bulgularımız genel olarak literatürle benzer özellikler taşımaktaydı. Ancak çalışmaya alınan hasta sayısının az olması sonuçların anlamlılığını etkilemiştir. Genç inmeli olgularda bu mutasyonların taranması kliniğimizde halen devam etmektedir.

Yorum: MTHFR 677, protrombin 20210 ve FVL mutasyonları, antikardiyolipin antikor (IgM ve IgG) ve dolaşan antikoagulan pozitifliği, AT III, protein C ve protein S eksikliği, FVIII yüksekliği, PT ve PTT değerleri ve trombosit fonksiyon testlerinde bozulma gelecekteki iskemik inme ve diğer tıkaçıcı damarsal hastalıkların gelişme olasılığını saptamada önemli birer indikatördür. Bu nedenle inme riski taşıyan özellikle genç kişilerin araştırılmasında rutin laboratuvar tetkikleri arasında yer almalıdırlar.

Anahtar Kelimeler: İskemikSVH, MTHFR C677T, protrombin 20210, FVL, antifosfolipid antikor, ATIII, FVIII, PT, PTT, dolaşan antikoagulan, TFT, protein C, protein S

8. SUMMARY The Coagulation Parameters in Ischemic Cerebrovascular Diseases

Introduction and aim: Expect for known risk factors to stroke, many studies have recently been being done for determining the new risk factors. In our study, we evaluated the acquired and hereditary risk factors in ischemic stroke etiology by examining the risk factors like DM, HT, obesity, hypercholesterolemia, smoking, family history and alcohol use and the parameters MTHFR 677, prothrombin 20210 and FVL mutations, antiphospholipid antibody and circulating anticoagulant antibody positivity, protein C, protein S and AT-III deficiency, FVIII high levels, PT, PTT, and platelet dysfunction. The aim of our study is prospectively to test the reality of these risk factors.

Material and method: <50 year old or younger 50 patients (26 male, 24 female) with sudden focal neurological deficits who were diagnosed of stroke according to the neuroradiological and clinical findings, were admitted to the Neurology Department at Karadeniz Technical University Medical Faculty between May 2002 and July 2003, while 25 healthy control (13 male, 12 female) subjects were taken in this study. The disability degree of the patients was determined by ISS and OSS stroke scales. In addition to the routine laboratory tests, MTHFR 677, prothrombin 20210 and FVL mutations, anticardiolipin antibodies (IgM, IgG) and circulating anticoagulant antibodies, AT-III, FVIII, protein C and protein S levels, PT, PTT and platelet function tests were studied, all of which were called as coagulation parameters.

Findings: There was no age and sex difference between the patients and the control group. Family history was found as an independent risk factor. In the patient and the control group MTHFR 677, prothrombin 20210 and FVL mutations, FVIII high levels and circulating anticoagulant positivity were found, but there was no statistical significance. On the other hand, high FVIII levels were near the significance limit. In other coagulation parameters, there was no abnormal value in the patient and the control group. From these parameters; MTHFR 677, prothrombin 20210 and FVL homozygote mutations, circulating anticoagulant antibody positivity and FVIII highness at least one of them was found in 21 (%42) subjects in the patient group, and 3 (%12) subjects in the control group. The difference was statistically significant between the patient and the control group ($p=0.040$). The effects of coagulation parameters on lesion size and place, stroke disability scores (OSS, ISS) and death were not statistically significant.

Discussion: Although MTHFR 677, prothrombin 20210 and FVL mutations, FVIII highness and circulating anticoagulant antibodies positivity in the patient group were more than those of the control group, there was no significance statistically. Our findings were similar to those in the literature. On the other hand, a small number of patients in this study have affected the significance of the results. In our clinic these parameters in young stroke patients are still being tested.

Comment: MTHFR 677, prothrombin 20210 and FVL mutations, antiphospholipid antibody and circulating anticoagulant antibodies positivity, protein C, protein S and AT-III deficiency, FVIII high levels, PT, PTT, and platelet dysfunction are all important indicators in the development of ischemic stroke and the other occlusive vascular diseases. Furthermore, in young individuals who have stroke risk factors, these parameters have to be performed in addition to the routine laboratory studies.

Key Words: Ischemic stroke, MTHFR 677, prothrombin 20210, FVL, antiphospholipid antibody, protein C, protein S, AT-III, FVIII, PT, PTT, circulating anticoagulant antibodies, platelet dysfunction

9. KAYNAKLAR

- 1-American Heart Association. 1991 Heart and stroke. Dallas, American Heart Association,1991
- 2-Hankey Gj. How large a public health problem, and how can the neurologist help Arch Neurol 1999;56:748-754
- 3-Wentworth DA, Atkinson P. Implementation of an acute stroke program decreases hospitalization costs and length of stay. Stroke 1996,27:1040-1043
- 4- National institute of neurological Disorders and stroke t-PA stroke Study Group. Tissue Plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995,333:1581-1587
- 5-Bonita R. Epidemiology of stroke. Lancet 1999,339:342-347
- 6-Siva A. Neuroepidemiology: a clinical perspective. In Kirbas D, Leonardi M. Reports of a WHO Meeting Neurology and Public Health. BITAM Publications. İstanbul 1995,51-52
- 7-Ertan S, Oral Y, Göksan B, Özdemir H, Siva A, Akinci T, Denктаş H. Stroke subtypes and risk factors in a rural area of northwestern Turkey: A pilot study in a limited elderly population. In Kirbas D, Leonardi M. Eds. Neurology and Public Health. İstanbul BITAM Publications, 1995;109-114
- 8-Udea K, Omea T, Hirota Y, et al. Decreasing trend in incidence and mortality from stroke in Hisayma residents,japan. Stroke 1997,12,154-160
- 9-Wolf PA, Cobb JL, D'Agustino RB. Epidemiyology of stroke. In: Barnett HJM, Mohr JP Stein BM, Yatsu FM. Eds. Stroke: Pathophysiology, diagnosis, and management, 2nd ed. New York, Churcill- Livinstone 1997;3-27
- 10-Hart Rg, Kanter MC. Hematologic disorders and ischemic stroke. Stroke 1990,21:1111-1121
- 11- Feinberg WM, Bruck DC, Jetter MA, Corrigan JJ. Fibrinolysis after acute ischemic stroke. Thromb Res 1991,64:117-127
- 12-Niazi GA, Awada A, Al Rajeh S, Larbi E. Hematological values and their assessment as risk factor in Saudi patients with stroke. Acta Neurol Scand 1994,89:439-445
- 13-Graeves M. Coagulation abnormalities and cerebral infarction. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993,56: 433-439

- 14-Ranby M, Bergsdorf N, Nilsson T, Mellbring G, Winbland B, Bacht G. Age an dependence of tissue plasminogen activator concentration in plasma, as studied by improved enzyme linked immuno sorbent assay. *Clin Chem* 1986, 32: 2160-2165
- 15-Evers S, Koch H-G, Lange B, Deufel T, Ringelstein E-B. Features, symptoms and neurophysiological findings in stroke associate with hyperhomocysteinemia. *Arch Neurol* 1997,54:1276-1282
- 16-Martinelli I, Sacci E, Landi O, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral vein thrombosis in carriers of a prothrombin gene mutation and in users of oral contraceptives. *New Engl J Med* 1998,338:1793-1797
- 17-Longstreth WT, Rosendaal FR, Siscovick DS, Vos HL, Schwartz SM, Psaty BM, Raghunathan TE, Koepseli TD, Reistma PH. Risk of stroke in young women and two prothrombotic mutations: factor V leiden and gene variant (G20210A). *Stroke* 1998,18;577-580
- 18-De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Casorelli I, Rossi E, Molinari M, Servidei S, Tonali PA, Leone G. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood* 1998,91:3562-3565
- 19-De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K et al. Epidomiology of factor V Leiden Clinical implications. *Semin Thoromb Hemostas* 1998,24:367-379
- 20-Canoso RT. Antiphospholipid antibodies. Basic mechanism, clinical features, and animal models. *Stroke* 1993;26;124-125
- 21-Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, Manson JE, Vaughan DE. Prospective study of endojen tissue-type plasminogen activator and risk of stroke *Lancet* 1994; 343:940-943
- 22-Bick RL. Hypercoagulability and thrombosis. *Med Clin N AM* 1994, 78:635-663
- 23-Lewin M, Moore A, Weskler B. Hematology. *Cecil Essential of Medicine*. W.B.9.ed, Saunders Company, Philedelphia, 1997, pp.5:344-394
- 24-Cerebrovaskular disorders. A clinical and research classification. WHO ofset publ. No:43, Geneva,1978,pp.133-136
- 25- Leon A. Weisberg, MD. *Essentials of Clinical Neurology*, 1996,78-96
- 26-Boguslavsky J, Van Mele G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry. Analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988,19:1083-1092
- 27- Pietro M, Lewis P: Özmenoğlu M. Merritt's Nöroloji el kitabı (Çeviri) Güneş kitapevi; 2003, s.123

- 28- Neuroepidemiology Study Group. Sarıca Y, Bozdemir N, Özeren A, et al. Stroke prevalence and vascular risk factors in Karataş District, Çukurova. Kırbas D, Leonardi M Eds. Neurology and Public Health, İstanbul, BİTAM Publications, 1995:104-108.
- 29- Ertan S, Oral Y, Göksan B, et al. Stroke subtypes and risk factors in a rural area of northwestern Turkey: A pilot study in a limited elderly population. Kırbas D, Leonardi M Eds. Neurology and Public Health, İstanbul, BİTAM Publications, 1995:109-114.
- 30- Akhan G, Kalkan E, Çırak Ş, Şahin B. The epidemiology of stroke in Isparta: 1990-1993. Kırbas D, Leonardi M Eds. Neurology and Public Health, İstanbul, BİTAM Publications, 1995:115-120.
- 31- Bonitta R: Epidemiology of stroke. Lancet 1992;339:342-344
- 32- Alperovitch A, Mas JL, Doyon B, Myquel P. Mortality From stroke in France 1968-1982. Neuroepidemiology 1986, 5:80-87
- 33- Nencini P, İntizari D, Baruffi MC, et al. Incidence of stroke in young adults in Florence. Italy. Stroke 1988, 19:977-981
- 34- Cooper ES, Kuller LH, Saunders E et al. Cardiovascular disease and stroke in African-Americans and other racial minorities in the United States: a statement for health professionals. Stroke 1991;22:551-569
- 35- Wilson PWF, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50. The Framingham Study. N Engl J Med 1985;313:1038-1043.
- 36- Wolf PA, Kannel WB, Cupples LA, D'Agostino RB. Update on epidemiology of stroke. In: Rose CF Ed. Stroke: Epidemiological, Therapeutic and Socio-economic Aspects. London, Royal Society of Medicine Services Limited, 1986:3-22.
- 37- World Health Organisation: Stroke 1989. Recommendations on stroke prevention. Diagnosis and therapy. Stroke 1989;20:1407-1431
- 38- Hill BA. The environment and disease. Association or causation? Proc R Soc Med 1965; 58:295-300
- 39- Austin MA, et al. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. Am J Cardiol 1999; 81:7-12.
- 40- Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein (a) as a risk factor for coronary artery disease. Am J Cardiol 1998; 82:57-66.
- 41- Jha P, et al. The antioxidant vitamins and cardiovascular disease. Ann Intern Med 1995; 123:860-872.

- 42-Clarke R, et al. Hyperhomocysteinemia. an independent risk factor for vascular disease. *N England J Med* 1991; 324:1149-1155.
- 43-Bots ML, et al. Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly. *Arch Intern Med* 1999; 159:38-44.
- 44-Ma J, et al. A prospective study of fibrinogen and risk of MI in the Physicians Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1347-13
- 45-Thogersen AM, et al. High plasminogen activator inhibitor and t-PA levels in plasma precede a first acute MI in both men and women. *Circulation* 1998; 98:2241-2247
- 46-Ridker PM, et al. Prospective study of Chlamydia pneumonia IgG seropositivity and risks of future MI. *Circulation* 1999; 99:1161-1164.
- 47-Doggen CJM, et al. Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors. Increased risk of myocardial infarction associated with Factor V leiden or prothrombin 20210A. *Circulation* 1998; 97:1037-1041.
- 48-Ridker PM, et al. PIA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risks of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis. *Lancet* 1997; 349:385-388
- 49-Hamulu AR. Venöz tromboembolizmde tanı ve cerrahi tedavi. Gümüşdiş G, Kokuludağ A. *I. Ege Dahili Tıp Günleri Özet Kitabı, İzmir. 197-201.*
- 50-Lewin M, Moore A, Weskler B. Hematology. *Cecil Essential of Medicine. W.B.,9ed, Saunders Company, Philadelphia, 1997, pp.5:344-394*
- 51-Bithell TC. Hereditary coagulation disorders. Lee GR Bithell TC, Foester J, Athens JW, Lukens JN(eds). *Wintrobe's Clinical Hematology 1993,pp 1422-1472*
- 52-Broze GJ. Tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost* 1995; 74;90-93
- 53-Woo J and Lau VW. Hypertensiyon, Lipoprotein(a) and apolipoprotein A1 as risk factors for stroke in the Chinese. *Stroke* 1991, 22:203
- 54-ACMG Consensus Statement 2001
- 55-Pizzo SV et al. Serpin reseptor-1. A hepatic reseptor that mediates the clearance of antitrombin-III proteinase complexes. *Medicine* 1989, 87(38):105-109
- 56-Coull BM, Beamer N, de Garmo P. Chronic blood hyperviscosity in subject with acute stroke, transient ischaemic attack and risk factors for stroke. *Stroke* 1991, 22:162
- 57-Levine S. Antiphospholipid syndromes and the nervous system clinical features, mechanism and treatment. *Seminars in Neurology* 1994, 14:168-178

- 58-Hart Rg, Kanter MC. Hematologic disorders and ischemic stroke. *Stroke* 1990;21:1111-1121
- 59-Köller H, Sitzer M, Burk M et al. deficiency of both protein C and protein S in a family with ischemic strokes in young adults. *Neurology* 1994;44:1238-1240
- 60-Matsushida K, Kuriyama Y et al. Cerebral infarction assoc, ated with protein C deficiency. *Stroke* 1992;23:611-614
- 61-Mayer SA, Sacco RI, Hurllet-Jensen A et al. Free protein S deficiency in acute ischemic stroke. A case control Study. *Stroke* 1993;24:224-227
- 62-Walker FJ. Regulation of activated protein C by a new protein. *J Biol Chem* 1980, 255; 5521-5524
- 63-Rosing J, Hoekema L, Nicolae GAF, Thomassen MCLGD, Hemker HC, Varadi K, SchwarzHP, Tans G. Effects of protein S and factor Xa on peptide bond cleavages during inactivation of factor Va and factor Va R506Q by activated protein C. *J Biol Chem* 1995;270: 27852-27858
- 64-Hillarp A, Hessing M, Dahlbäck B. Protein S binding in relation to the subunit compositionof human C4b-binding protein. *FEBS Letters* 1989; 259: 53-56
- 65-Dahlbäck B, Smith CA, Müller-Eberhard HJ. Visualization of human C4b-binding protein and its complexes with vitamin K-dependent protein S and complement protein C4b. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 3461-3465
- 66-Griffin JH, Gruber A, Fernandez J. Reevaluation of total, free and bound protein S and C4b binding protein levels in plasma anticoagulated by citrate or hirudin. *Blood* 1992; 79: 3203-3211
- 67-Garcia D, Frutos P, Alim RIM, Härdig Y, Zöller B, Dahlbäck B. Differential regulation of and chains of C4b-binding protein during acute phase response resulting in stable plasma levels of free anticoagulant protein S. *Blood* 1994; 84: 815-822
- 68-Bick RL. Hypercoagulability and thorombosis. *Med Clin N AM* 1994, 78:635-663
- 69-Lewin M, Moore A, Weskler B. Hematology. *Cecil Essential of Medicine*. W.M.,9 ed, Saunders Company, Philedelphia, 1997, pp.5:344-394
- 70-Barinagarrementeria F, Cantu-Brio C et al. Prothrombotic states in young people with idiopathic stroke.A prospective study. *Stroke* 1994;25:287-290
- 71-Bick RL. Hypercoagulability and thorombosis. *Med Clin N AM* 1994, 78:635-663
- 72-Broze, G, Miletich. Characterization of the inhibition of tissue factor in serum. *Blood* 1987, 69: 150-155

- 73-Evers S, Koch H-G, Lange B, Deufel T, Ringelstein E-B. Features, symptoms and neurophysiological findings in stroke associated with hyperhomocysteinemia. *Arch Neurol* 1997, 54:1276-1282
- 74-Barnet HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM. Pathophysiology, diagnosis and management. *Stroke* 1992, 33:863
- 75-Hart Rg, Kanter MC. Hematologic disorders and ischemic stroke. *Stroke* 1990;21:1111-1121
- 76-Davie E, Fujikawa K, Kisiel W. The coagulation cascade initiation, maintenance, and regulation. *Biochemistry* 1991,30: 10363-10370
- 77-Enjyoji K-I, Emi M, Mukai T, Imada M, Leppert M, Lalouel J. Human tissue factor pathway inhibitor (TFPI) gene complete genomic structure and localization on the genetic map of chromosome 2q. *Genomics* 1993,17:423-428
- 78-Kleesiek K, Schmidt M, Gotting C, Brinkmann T, Prohaska W. A first mutation in the human tissue factor pathway inhibitor gene encoding (P151L) TFPI. *Blood* 1998,92: 3976-3977
- 79-. Rao L, Rapaport S. Studies of a mechanism inhibiting the initiation of the extrinsic pathway of coagulation. *Blood* 1987,69: 645-651
- 80-Broze GJ. Tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost* 1995;74;90-93
- 81-Brommer EJP, dojevard G, Rijken DJ, Kluft C, Emeis JJ, Brakman P. Progress in clinical fibrinolysis. Recent advances in blood coagulation. 6 (Ed:Poller L). New York, 1993, Churhill Livingstone inc,pp:1-15
- 82-Pennica D, Holmes WE, Kohr WJ, Harkins RN, Vehar GA. Cloning and expression of human t-PA cDNA in E.Coli. *Nature* 1983, 301(5897):214-221
- 83-Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. *Wintrobe's Clinical Hematology* 1993, Volume 1, 9th ed., Pennsylvania,pp.592-593.
- 84- Loscalzo J, and Schafer AI. *Thrombosis and Hemorrhage*, first ed, Blackwell Scientific Publications, 1994.
- 85-Colman RW, Hirsch J, Marder VJ, Salzman EW. *Hemostasis and Thrombosis*, 2nd ed, JB Lippincott Company, Philadelphia, 1987.
- 86- Aral S. İnsan genomunun fiziki haritasını çıkarmada kullanılan yeni teknikler. *Medikal Biyoteknoloji ve Moleküler Tıp Dergisi* 1996,3: 96-101.
- 87-Hoelzel AR. *Molecular Genetic Analysis of Populations. A practical Approach*. IRL Press, 1992.

- 88-Watson JD, Gilman M, Witkowski J, Zoller M. Recombinant DNA. Second Edition, Scientific American Books, 1992
- 89-Biyal F, Hatemi V, Öker C. Double Albuminemia A Rare Genetic Abnormality, New Ist. Cont. Clin 1965; 8 :102
- 90-Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. Genetics in Medicine. 5th.Ed. WB Saunders Company, 1991.
- 91-Drake Jw, Holland Jj. Mutation rates among RNA viruses. PNAS 1999; 96: 13910-13913
- 92-Güenalp A, Lüleci G, Kart A, Sakızlı M. Tıbbi Biyoloji. Meteksan yayınları, Ankara, 1986
- 93-Baron Md, Barrett T. Rinderpest viruses lacking the C and V proteins show specific defects in growth and transcription of viral RNAs. J Virol 2000;74: 2603-2611
- 94-Joklik Wk Virology 2nd ed. Appleton Century Crofts, Connecticut, 1985.
- 95-Altan N. Biyokimya (Çeviri) Montgomery R, Conway Tw, Spector A, Chappell D, Biochemistry 6th Ed. Palme Yayıncılık, Ankara,2000.
- 96-Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsh J, Burrows R, Kearon C, Geerts W, Kovacs M, Weitz JI, Robinson KS, Whittom R, Couture G. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. N Engl J Med 2000;343:1439-1444
- 97-De Groot CJ, Bloemenkamp KW, Duvekot EJ, Helmerhorst FM, Bertina RM, Van Der Meer F, De Ronde H, Oei SG, Kanhai HH, Rosendaal FR. Preeclampsia and genetic risk factors for thrombosis: a case-control study. Am J Obstet Gynecol 1999,181:975-980
- 98-Grandone E, Margaglione M, Calaiizzo D, d Addedda M, Cappucci G, Vecchione G et al. Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses. Thrombosis and Haemostasis 1997,77:822-824
- 99-Hellgren M, Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism associated with pregnancy and oral contraceptives. Am J Obstet Gynecol 1995,173:210-213
- 100-Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsaal K, Grennert L, Luterkort M, Dahlback B. Activated protein C resistance (FV:Q506) and pregnancy. Thromb Haemost 1999,81:532-537
- 101-Martinelli I, Taioli E, Cetin I, Marinoni A, Gerosa S, Villa MV, Bozzo M, Mannucci PM. Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. N Engl J Med 2000,343:1015-1018

- 102-McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, Carty MJ, Greer IA. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997;78:1183-1188
- 103-Bertina RM, Koeleman BP, Koster T et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-67
- 104-Greengard JS, Sun X, Xu X et al. Activated protein C resistance caused by Arg⁵⁰⁶Gln mutation in factor Va. *Lancet* 1994;343:1361-1362
- 105-Hajjar KA. Factor V Leiden An unselfish gene? *NEJM* 1994;331:1585-1587
- 106-Murphy RP, Donoghue C, Nallen RJ, D Mello M, Regan C, Whitehead AS et al. Prospective evaluation of the risk conferred by factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in pregnancy. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2000;20:266-70
- 107-Cushman M, Bhushan E, Bovill E, Tracy R. Plasma resistance to activated protein C in venous and arterial thrombosis. *Thromb Haemost* 1994;672:647
- 108-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;27:44-48
- 109-Halbmayer WM, Haushofer A, Schon R, Fisher M. The prevalence of poor anticagulent response to activated protein C (APC resistance) among patients suffering from stroke or venous thrombosis and among healthy subjects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994;5:51-57
- 110-Caito A, Carter A et al. Factor V Leiden gene mutation and thrombin generation in relation to development of acute stroke. *Arterioscler Thromb* 1995;15:783-785
- 111-Forsyth PD, Dolan G. Activated protein C resistance in cases of cerebral infarction. *Lancet* 1995;345:795
- 112-Marz W, Seydewitz H, Winkelmann B et al. Mutation in coagulation factor V associated with resistance to activated protein C in patients with coronary artery disease. *Lancet* 1995;345:526
- 113-Emmerich J, Poirier O, Evans A et al. Myocardial infarction, arg 506 to GLN factor V mutation, and activated protein C resistance. *Lancet* 1995;345:321
- 114-Holm J, Zoller B, Svensson PJ et al. Myocardial infarction associated with homozygous resistance to activated protein C. *Lancet* 1994;344:952-953

- 115-Ridker PM, Hennekens CH, Lindpainter K et al. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *NEJM* 1995;332:912-917
- 116-Smani NJ, Lodwick D, Martin D, Kimber P. Resistance to activated protein C and risk of premature myocardial infarction. *Lancet* 1994;344:1709-1710
- 117-Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H et al. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993;342:1503-1506
- 118-Ridker PM, Hennekens CH, Lindpainter K et al. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *NEJM* 1995;332:912-917
- 119-Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *NEJM* 1994;330:517-522
- 120-Koeleman BP, Reitsma PH, Allaart CF, Bertina RM. Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C deficient families. *Blood* 1994;84:1031-1035
- 121-Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E et al. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994;344:1453-1457
- 122-Erneruth J, Olsson JE, Von Schenck H. Antithrombin-III deficiency in ischemic stroke. *Stroke* 1990;21:967-970
- 123-Lalouschek W, Süss E, Aull S et al. Clinical and laboratory data in heterozygous factor V Leiden mutation positive versus negative patients with TIA and minor stroke. *Stroke* 1995; 26. 1963-1964
- 124-Fisher M, Fernandez JA, Ameriso SF et al. Activated protein C resistance in ischemic stroke not due to factor V arginin^{→506} glutamine mutation. *Stroke* 1996;27:1163-1166
- 125-Bokarewa MI, Bremme K, Falk G et al. Studies on phospholipid antibodies. APC resistance and associated mutation in the coagulation factor V gene. *Thromb Res* 1995;78:193-200
- 126-Ishii H, Salem HH, Bell CE et al. Thrombomodulin, an endothelial anticoagulant protein, is absent from the human brain. *Blood* 1986;67:362-365
- 127-McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia. implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56:111-128

- 128-Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268:877-981
- 129-Rees MM, Rodgers GM. Homocysteinemia: association of a metabolic disorder with vascular disease and thrombosis. *Thromb Res* 1993; 71:337-359.
- 130-Perry IJ, Refsum H, Morris RW et al. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995; 346:1395-1398
- 131-Selhub J, Jacques PF, Bostom Ag et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J med* 1995; 332:2868-2891
- 132-Tokgözoğlu SL, Alikashişoğlu M, Ünsal İ et al. Methylene tetrahydrofolate reductase genotype and the risk and extent of coronary artery disease in a population with low plasma folate. *Heart* 1999; 81:518-522
- 133-Kang SS, Wong PW, Susmeno A et al. Thermolabile methylene tetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 536-545
- 134-Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR. Homocysteine-induced arteriosclerosis: the role endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* 1976; 58:731-741
- 135-Stein JH, McBride PE. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease. *Arch Int Med* 1998; 158:1301-1306
- 136-Malinow MR, Nieto FJ, Kruger WD et al. The effects of folic acid supplementation on plasma total homocysteine are modulated by multivitamin use and the MTHFR genotypes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1157-1162.
- 137-Still RA, McDowell IF. Clinical implications of plasma homocysteine measurement in cardiovascular disease. *J Clin Pathol* 1998;151:183
- 138- Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10:111-113
- 139-Brattstrom L, Wilcken DE, Ohrvik J, Brudin L, Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis. *Circulation* 1998;98:2520-2526
- 140-Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, et al. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270:2693-2698

- 141-Akhavan S, Mannucci P, Lak M, Mancuso G, Mazzucconi M, Rocino A, Jenkins P, Perkins S. Identification and three-dimensional structural analysis of nine novel mutations in patients with prothrombin deficiency. *Thromb. Haemost.* 2000;84: 989-997
- 142-Board P, Coggan M, Pidcock M. E. Genetic heterogeneity of human prothrombin (FII). *Ann. Hum. Genet* 1982, 46: 1-9
- 143-Corral J, Zuazu-Jausoro I, Rivera J, Gonzalez-Conejero R, Ferrer F, Vicente V. Clinical and analytical relevance of the combination of prothrombin 20210A/A and factor V Leiden: results from a large family. *Brit. J. Haemat* 1999, 105: 560-563
- 144-De Stefano V, Martinelli I, Mannucci P, Paciaroni K, Chiusolo P, Casorelli, Leone G. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *New Eng. J. Med* 1999, 341: 801-806
- 145-Doggen C, Cats V, Bertina R, Rosendaal F. Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors: increased risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin 20210A. *Circulation* 1998, 97: 1037-1041
- 146-Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci P. High risk of cerebral vein thrombosis in carriers of a prothrombin gene mutation and in users of oral contraceptives. *New Eng. J. Med* 1998, 338: 1793-1797
- 147-Oner A, Arslan S, Caksen, H, Ceylan A. Budd-Chiari syndrome in a patient heterozygous for both factor V Leiden and the G20210A mutation on the prothrombin gene. *Thromb. Haemost* 1999, 82: 1366-1367
- 148- Gomez E, van der Poel SCPAM, Jansen JH, van der Reijden BA, Lowenberg B. Rapid simultaneous screening of factor V Leiden and G20210A prothrombin variant by multiplex polymerase chain reaction on whole blood. *Blood* 1998;91:2208-2209.
- 149-Canoso RT. Antiphospholipid antibodies. Basic mechanism, clinical features, and animal models. *Stroke* 1993:124-125
- 150-Coull BM, Goodnight SH. Antiphospholipid antibodies, prethrombotic states and stroke. *Stroke* 1990;21:1370-1374
- 151-Coull BM, Levine SR, Brey RL. The role of antiphospholipid antibodies in stroke. *Neurol Clinic* 1992;10:125-143
- 152-Rosove MH, Brewer PMC. Antiphospholipid Thrombosis. Clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Int Med* 1992;117:303-308
- 153-Vianna J, Khamastha M, Odi-Ros J et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: A European multicenter study of 114 patients. *Am J Med* 1994;96:3-9

154-Aznar J, Villa P, Yaya R et al. Sneddon's Syndrome and antiphospholipid antibodies. *Thromb Res* 1993;69:555-560

155-The Antiphospholipid antibodies in stroke study (APASS) Group. Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. *Neurology* 1993;43:2069-2073

156-The Antiphospholipid antibodies in stroke study (APASS) Group. Clinical, radiological and pathological aspects of cerebrovascular disease associated with antiphospholipids antibodies. *Stroke* 1993;24:I-120-I-123

157-Huong D, Wechsler B, Edelman P et al. Postpartum cerebral infarction associated with aspirin withdrawal in the antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 1993;20:1229-1232

158-Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke background and study protocol. Scandinavian Stroke Study Group. *Stroke*. 1985;16:885-890

159- Orgogozo JM, Dartigues JF, Battistini N, Fiorani P, Coubier R, Plum F, Fieschi C. Methodology of clinical trials in brain infarction. *Medical and Surgical Therapy* 1986, vol 32. New York: Raven Press,;201-208

160-Guidelines for the management of mild hypertension. Memorandum from a WHO/ISH meeting. *Hypertension news*. Special ed. June, 1993

161-Kuczmarski RJ et al. Increasing prevalence of overweight among US adults: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *Jama*1994, 272:205

162-Mink R, Dutka A. Hyperbaric oxygen after global cerebral ischemia in rabbits does not promote brain lipid peroxidation. *Crit Care Med*. 1995;23:1398-1404

163-Akar N, Akar E, Akcay R, Avcu F, Yalcin A, Cin S. Effect of methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T, 1298 A-C, and 1317 T-C on factor V 1691 mutation in Turkish deep vein thrombosis patients. *Thromb Res*. 2000;97:163-167

164-Martinez HR, Rangel-Guerra RA, Marfil LJ. Ischemic stroke due to deficiency of coagulation inhibitors. Report on 10 young adults. *Stroke* 1993;24:19-25

165-Niazi GA, Awada A, Al Rajeh S, Larbi E. Hematological values and their assessment as risk factor in Saudi patients with stroke. *Acta Neurol Scand* 1994;89:439-445

166-Bick RL, Pegram M. Syndromes of hypercoagulability and thrombosis: A review. *Semin Thromb Haemost* 1994;20:109-132

- 167-Dahlback B. New molecular insights into the genetics of thrombophilia. *Thromb Haemost* 1995;74:139-148
- 168-Weksler B. Hematologic disease and ischemic stroke. *Curr Opin Neurology* 1995; 8:38-44
- 169-Kumral K, Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi yayınları*, İzmir, 1993, s:9-17, 351-362
- 170-Zuber M, Mas K. Epidemologic des accidents vasculaires cerebraux. *Rev Neurol* 1992, 148:245-255
- 171-Boguslavsky J. Stroke in young adults. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM editors. *Stroke pathophysiology, Diagnosis and Management*. Churchill Livingstone 1992,pp:895-900
- 172-Lingren A, Lindoff C, Norrving B, Asdedt B, Johanson BB. Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-I in stroke patients. *Stroke* 1996, 27(6):1066-1071
- 173-Curb JD et all. Age related changes in stroke risk in men with hypertension and normal blood pressure. *Stroke* 1996,27:819-824
- 174-MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure, antihypertensive treatment and stroke. *J Hypertens Suppl* 1994;12:S5-14
- 175- MacMahon S, Rodgers A. The effects of antihypertensive treatment on vascular disease: reappraisal of the evidence in 1994 *J. Vasc. Med Biol* 1994;4:265-271
- 176-Sacco RL et all. Risk Factors (AHA Conference Proceedings). *Stroke* 1997,28:1507-1517
- 177-World Health Organization. Recommendations on stroke prevention. Diagnosis and therapy. *Stroke* 1989, 20:1131-1134
- 178- Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL et all. Glukoze intolerance and 22 year stroke incidence: the Honolulu Heart Program. *Stroke* 1994,25:814-820
- 179-Abbott RD, Donahue RP, Macmahon SW et all. Diabetes and risk of stroke. The Honolulu Heart Program. *Jama* 1987,257:949-957
- 180-Balkau B, Eschwege E. Insulin resistance. An independent risk factor for cardiovascular disease? *Diabetes Obes Metab* 1999; Supp 1: 23-31
- 181-Folsom AR, Perinas RJ, Kayse SA, Munger RG. Incidence of hypertension and stroke in relation to body fat distrubition and other risk factors in older women. *Stroke* 1990,21:701-706

- 182-Onat A. TEKHARF Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve kalp Hastalığı. Ohan Matb. Ltd. Şti. İstanbul 2000
- 183-Kumral E, Kumral K. İnme risk faktörleri. Nöropsikiyatri arşivi 1991,28:55-88
- 184-Tell GS, Philos DR, Crouse JR, Furberg CD. Relation between blood lipids, lipoproteins and cerebrovascular atherosclerosis. Stroke 1988, 19:423-430
- 185-Iso H, Jacobs DR, Wentworth D et al. Serum cholesterol levels and six year mortality from stroke in 350977 men screened for the Multiple Risk factor Intervention Trial. N Engl J Med 1989;320:904-910
- 186-Shinton R, Beevers G. Meta analysis of relation between cigarette smoking and stroke. BMJ 1989;298:789-794
- 187-Liao D, Myers R, Hunt S et al. Familial history of stroke and stroke risk: the Family Heart Study. Stroke 1997;28:1908-1912
- 188-Donahue RP, Abbott RD, Reed DM et al. Alcohol and hemorrhagic stroke: the Honolulu Heart Program. JAMA 1986;255:2311-2314
- 189-Tokgözoğlu L, Alikashişoğlu M, Atalar E, Aytemir K, Özer N, Ünsal İ, Övünç K, Kes S, Tunçbilek E. Homocysteine ve MTHFR Genotipinin Koroner Arter Hastalığı Risk ve Yaygınlığının Belirlenmesindeki Önemi; Türk Kardiyol Dern Arş 1999; Cilt : 27,Sayı : 9
- 190-Dekou V, Whincup P, Papacosta O, Ebrahim S, Lennon L, Ueland P, Refsum H, Humphries S, Gudnason V. The effect of the C677T and A1298C polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene on homocysteine levels in elderly men and women from the British regional heart study; Atherosclerosis 2001, 154;659-666
- 191-Gudnason V, Stansbie D, Scott J, Bowron A, Nicaud V, Humphries S. C677T (thermolabile alanine:valine) polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): its frequency and impact on plasma homocysteine concentration in different European populations. EARS group. Atherosclerosis 1998,136:347-354
- 192-Guansgen Z, Chongwen D. Gene polymorphism of homocysteine metabolism related enzymes in chinese patients with occlusive coronary artery and cerebral vascular diseases; Thrombosis Research 2001,104;187-195
- 193-Griffin JH, Evatt B, Wiedeman C, Fernandez JA. Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients. Blood 1993,82:1989-1993
- 194-Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. NEJM 1994,330:517-522
- 195-Bertina RM, Koeleman BP, Koster T et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 1994,369:64-67

- 196-Greengard JS, Sun X, Xu X et al. Activated protein C resistance caused by Arg⁵⁰⁶Gln mutation in factor Va. *Lancet* 1994,343:1361-1362
- 197-Hajjar KA. Factor V Leiden: An unselfish gene? *NEJM* 1994,331:1585-1587
- 198-Coull BM, Malinow MR, Beamer N et al. Elevated plasma homocysteine concentration as a possible independent risk factor for stroke. *Stroke* 1990,21:572-576
- 199-Sun X, Evatt B, Griffin JH. Blood coagulation abnormality associated with resistance to activated protein C in venous thrombophilia. *Blood* 1994,83:3120-3125
- 200-Cushman M, Bhushan E, Bovill E, Tracy R. Plasma resistance to activated protein C in venous and arterial thrombosis. *Thromb Haemost* 1994;72:647
- 201-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* 1996,27:44-48
- 202-Halbmayer WM, Haushofer A, Schon R, Fisher M. The prevalence of poor anticoagulant response to activated protein C (APC resistance) among patients suffering from stroke or venous thrombosis and among healthy subjects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994,5:51-57
- 203-Caito A, Carter A et al. Factor V Leiden gene mutation and thrombin generation in relation to development of acute stroke. *Arterioscler Thromb* 1995,15:783-785
- 204-Forsyth PD, Dolan G. Activated protein C resistance in cases of cerebral infarction. *Lancet* 1995,345:795
- 205-Marz W, Seydewitz H, Winkelmann B et al. Mutation in coagulation factor V associated with resistance to activated protein C in patients with coronary artery disease. *Lancet* 1995,345:526
- 206-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* 1996,27:44-48
- 207-Emmerich J, Poirier O, Evans A et al. Myocardial infarction, arg 506 to Gln factor V mutation, and activated protein C resistance. *Lancet* 1995,345:321
- 208-Holm J, Zoller B, Svensson PJ et al. Myocardial infarction associated with homozygous resistance to activated protein C. *Lancet* 1994,344:952-953
- 209-Ridker PM, Hennekens CH, Lindpainter K et al. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *NEJM* 1995,332:912-917

- 210-Smani NJ, Lodwick D, Martin D, Kimber P. Resistance to activated protein C and risk of premature myocardial infarction. *Lancet* 1994;344:1709-1710
- 211-Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H et al. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C:leiden thrombophilia study. *Lancet* 1993;342:1503-1506
- 212-Ridker PM, Hennekens CH, Lindpainter K et al. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *NEJM* 1995;332:912-917
- 213-Svensson PJ, dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *NEJM* 1994;330:517-522
- 214-Koeleman BP, Reitsma PH, Allaart CF, Bertina RM. Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C deficient families. *Blood* 1994;84:1031-1035
- 215-Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E et al. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994;344:1453-1457
- 216-Deodato A, Grassi M, Bonanome A, Salvadori G, Bonetti P, Boldinia A, Archettid S, Ruggerid G, Pezzinie A, Pagnanc A. Premature arterial and venous events in three familiesEffect of folate levels and MTHFR mutation mediated byfamily/generation and homocysteine levels. *Thrombosis Research* 2002;105;109-115
- 217-Gomez Garcia EB, Van Goor M, Leebeek F, Brouwers G, Koudstaal P, D. Dippel D. Elevated prothrombin is a risk factor for cerebral arterial ischemia in young adults. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2002;104; 285-288
- 218-Smit Sibinga C, Gokemeyer M, Bos van Zwol F. Combined deficiency of factor V and factor VIII: report of a family and genetic analysis. *Brit. J. Haemat* 1972;23: 467-481
- 219-Lindeberg S, Berntorp E, Carlsson R, Eliasson M, Marckmann P. Haemostatic variables in Pacific Islanders apparently free from stroke and ischaemic heart disease the Kitava Study. *Thromb Haemost* 1997;77:94-98.
- 220-Kürekçi AE, Gökçe H, Akar N. Effect of factor VIII levels in pediatric thrombosis. *Int J Hematol* 2000;72:155
- 221-Meixia He, Zhibin Wen, Xiaofan He, Shilong Xiong, Fayi Liu, Jiangping Xu, Juncheng Li, Qinzhi Xie, Zaifu Jian, Fangping Chen, Bo Xiao, Xiaoqun Pu and Shilin He. Observation on tissue factor pathway and some other coagulation parameters during the onset of acute cerebrocardiac thrombotic diseases. *Thrombosis Research* 2002; 28;331-336

- 222- Catto AJ, Carter AM, Barrett JH, Bamford J, Rice PJ, Grant PJ. Von Willebrand factor and factor VIII: C in acute cerebrovascular disease. Relationship to stroke subtype and mortality. *Thromb Haemost.* 1997;77(6):1104-1108
- 223-Lopaciuk S, Bykowska K, Kwecinski H, Mickielewicz A, Czlonkowska A, Mendel T, Kuzsinska-Zardzewialy A, Szelagowska D, Windga J, Schroder W, Hermann FH, Jedrzejowska H. Factor V leiden, prothrombin gene G20210A variant, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype in young adults ischemic stroke. *Clin Appl Thoromb Hemost* 2001,7:346-350
- 224-Akar N, Akar E, Özel D, Deda G, Sipahi T. Common mutations at the homocysteine metabolism pathway and pediatric stroke; *Thorombosis Research* 2001;102:115-120
- 225-Nagayama T, Shinohara Y et al. Congenitally abnormal plasminogen in juvenile ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 1993;24:2104-2107
- 226-Hart Rg, Kanter MC. Hematologic disorders and ischemic stroke. *Stroke* 1990;21:1111-1121
- 227-Barinagarmenteria F, Canto-Brito C, de La Pena A et all. Prothrombotic sates in young people with idiopatic stroke. A prospective study. *Stroke* 1990, 25:287-290
- 228-Anzola GP, Magoni M, Ascari E, Maffi V. Early prognostib factors in ischemic stroke. The role of protein C and protein S. *Stroke* 1993;24:1496-1500
- 229-Cushman M, Bhushan E, Bovill E, Tracy R. Plasma resistance to activated protein C in venous and arterial thrombosis. *Thromb Haemost* 1994,72:647
- 230- Hart Rg, Bray RL, Sherman DG, tegeler CH. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischaemia in young people. *Neurology* 1990,40:1190-1196
- 231-Sacco RL, Owen J, Mohr JP et all. A possible association with cerebrovascular occlusion. *Stroke*1989, 20:1657-1661
- 232-Nand S, Messmore H. Hemostasis in malgnancy. *Am J Hematol* 1990, 35:45-55
- 233-Matsuhita K, Kuriyama Y, Sawada T et all. Cerebral infarction associated with protein C deficiency. *Stroke*1992,23:108-111
- 234- Martinez HR, Rangel-Guerra RA, Marfh IJ et all. Ischemic stroke due to deficiency of coagulation inhibitors: Report of ten young adults. *Stroke*1993, 24:19-25
- 235-Chancellor AM, Glaskov GL, Ockelford PA et all. Etiology, prognosis and hemostatic function after cerebral infarction in young adults. *Stroke* 1989,20:477-482
- 236-Brey RL, Escalente A. Neurological manifestations of antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 1998;7 suppl 2:67-74

- 237-Harris EN, Gharavi AE, Asherson RA, Khamashta MA, Hughes GR. Antiphospholipid antibodies: middle aged but robust. *Journal of Rheumatology* 1994; 21:978-981.
- 238-Ksamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N Eng J Med* 1995;332:993-997
- 239-The Antiphospholipid antibodies in stroke study (APASS) Group. Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. *Neurology* 1993;43:2069-2073
- 240-The Antiphospholipid antibodies in stroke study (APASS) Group. Clinical, radiological and pathological aspects of cerebrovascular disease associated with antiphospholipids antibodies. *Stroke* 1993;24:I-120-I-123
- 241-Bray RL, Hart Rg, Sherman DG, Tegeler CH. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischaemia in young people. *Neurology* 1990;40:1190-1196
- 242-Canoso RT. Antiphospholipid antibodies. Basic mechanism, clinical features, and animal models. *Stroke* 1993/suppl-1):I-124-125
- 243-Sletnes KE, Smith P, Abdelnoor M et al. Antiphospholipid antibodies after myocardial infarction and their relation to mortality, reinfarction, and non-haemorrhagic stroke. *Lancet* 1992;339:451-452
- 244-Rosove MH, Brewer PMC. Antiphospholipid Thrombosis: Clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Int Med* 1992;117:303-308
- 245- Vianna J, Khamashta M, Odi-Ros J et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: A European multicenter study of 114 patients. *Am J Med* 1994;96:3-9
- 246- Loscalzo J, and Schafer AI. *Thrombosis and Hemorrhage*, first ed, Blackwell Scientific Publications, 1994