Prothrombotic Gene Polymorphisms in Young Patients with Cerebrovascular Accident

Serebrovasküler Olay Geçiren Genç Hastalarda Protrombotik Gen Polimorfizmleri

Genç Serebrovasküler Olay / Cerebrovascular Accident in Young Adults

Kuyaş Hekimler Öztürk[1], Asuman Özgöz[1], Fadime Mutlu İçduygu[1], Yasemin Soysal[1], Özge Yılmaz Küsbeci[2], Necat İmirzalıoğlu[1]
[1]Tıbbi Genetik AD, [2]Nöroloji AD, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Afyonkarahisar, Türkiye

Bu çalışma, 27-30 Ekim 2011 tarihinde XII. Ulusal Tibbi Biyoloji ve Genetik Kongresi' nde Antalya' da poster olarak sunulmuştur.

Özet

Amaç: Serebrovasküler hastalıklar, insidansı yaşla birlikte artan, genetik ve çevresel faktörlerin etkilediği kompleks multifaktöryel bozukluklardır. Serebrovasküler hastalıklara ait risk faktörleri yaş, cinsiyet, ırk, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi vb. olsa da 45 yaş altındaki genç serebrovasküler hastalarda genetik faktörler etiyolojide rol oynayabilmektedir. Bu retrospektif çalışmada serebrovasküler olay geçirmiş genç erişkinlerde hastalığın oluşmasında etkisi olabileceği düşünülen protrombotik gen polimorfizmleri araştırılmıştır. Gereç ve Yöntem: 45 yaş altındaki genç serebrovasküler olay geçiren 43 hastada Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) geni C677T ve A1298C polimorfizmleri ve Protrombin (Faktör II) G20210A, Faktör V Leiden G1691A protrombotik gen polimorfizmleri değerlendirildi. Bulgular: Serebrovasküler olay geçirmiş 43 genç erişkinde, MTHFR C677T polimorfizmi sıklığı %46.51 heterozigot, %9.3 homozigot, MTHFR A1298C polimorfizm sıklığı %39.47 heterozigot, %26.31 homozigot, Protrombin polimorfizm sıklığı %2.3 heterozigot, %2.3 homozigot, Faktör V Leiden polimorfizm sıklığı ise %9.3 heterozigot, olarak bulundu. Tartışma: Yapılan değerlendirme sonucu MTHFR geni C677T ve A1298C polimorfizmlerinin serebrovasküler olaylarda risk faktörü oluşturabileceği düşünülmüştür. Bu polimorfizmlerle birlikte sigara kullanımı, hipertansiyon ve aile öyküsünün bulunmasının da mevcut riski artırdığı gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler

Serebrovasküler Olay; Genetik Polimorfizm; Metilentetrahidrofolat Redüktaz

Abstract

Aim: Cerebrovascular diseases are complex multifactorial disorders showing an increased incidence with increasing age and affected by genetic and environmental factors. Although risk factors for cerebrovascular diseases include age, sex, lineage, hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia; in young cerebrovascular patients below age 45, genetic factors may also contribute to the etiology. In this retrospective study, prothrombotic gene polymorphisms which are thought to be related with formation of disease in young adults with cerebrovascular accident (CVA) were investigated. Material and Method: In the current study, Methylenetetrahydropholate Reductase (MTHFR) C677T and A129C; Prothrombin (Factor II) G20210A; Factor V Leiden G1691A prothrombotic gene polymorphisms were evaluated for 43 young patients under the age of 45 with cerebrovascular accident history. Result: For 43 young patients with cerebrovascular incident history, the frequency of following polymorphisms were determined as follows; MTHFR C677T polymorphism heterozygous frequency is 46.1%, homozygous frequency is 9.3%; MTHFR A1298C polymorphism heterozygous frequency is 39.47%, homozygous frequency is 26.31%; Prothrombin polymorphism heterozygous and homozygous frequency is 2.3%; FactorV Leiden polymorphism heterozygous frequency is 9.3%. Discussion: After evaluation the experimental results, we believe that MTHFR gene C677T and A1298C polymorphisms might be risk factors in CVAs. It was observed that cigarette usage, hypertension and existence of family story in addition to these polymorphisms increase the available risk.

Keywords

Cerebrovascular Accident; Genetic Polymorphisms; Methylenetetrahydrofolate Reductase

DOI: 10.4328/JCAM.1024 Received: 02.05.2012 Accepted: 16.05.2012 Printed: 01.07.2013 J Clin Anal Med 2013;4(4): 269-272
Corresponding Author: Kuyaş Hekimler Öztürk, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Ali Çetinkaya Kampüsü, Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD. 03200 Afyon, Türkiye.
T.: +90 2722463301/3340 F.: +90 2722463300 E-Mail: kuyash@gmail.com

Giriş

Serebrovasküler hastalıklar (SVH), beynin bir bölgesinin geçici veya kalıcı olarak iskemi veya kanama nedeni ile etkilendiği ve/veya beyni besleyen damarların patolojik bir sürece maruz kaldığı tüm hastalıkları kapsar ve nörolojik hastalıklar içinde en sık görülen grubu oluştururlar [1]. 45 yaş altı genç erişkinlerde görülen serebrovasküler hastalıkların insidansı yaklaşık 100.000'de 2-11'dir. Tüm SVH'ların % 2-12'sidir ve 31-45 yaş aralığında sıklığı artar. Etiyolojik sebepler arasında yaş, cinsiyet, ırk, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi yer alırken hastaların %23-35' inde etiyolojik faktör tespit edilememektedir [2].

Serebrovasküler hastalıklar birçok genin sorumlu olduğu insidansı yaşla birlikte artan kompleks multifaktöriyel bozukluklardır [3]. Son 10 yılda, serebrovasküler hastalıkların patogenezinde etkili olabileceği düşünülen farklı protrombotik gen mutasyonlarının incelendiği birçok çalışma yapılmıştır. Sıklıkla çalışmalar Faktör V geni G1691A mutasyonu (FV Leiden mutasyonu), protrombin geni G20210A mutasyonu ve metilentedrahidrofolat redüktaz (MTHFR) geni C677T mutasyonu üzerinde yoğunlaşmıştır [4].

FV Leiden mutasyonunun tromboza yatkınlıkta en sık rastlanan etken olduğu pek çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir [5]. FV geninin 10. ekzonunda 1691. nükleotidde guanin yerine adenin geçmesi ile oluşan (G1691A) mutasyon gen ürününde 506. aminoasit olan argininin gulutamine değişmesine neden olur. Bu da doğal antikoagülan olan protein C ye karşı bir direnç oluşturur [5; 6]. Heterozigot FV Leiden mutasyonu tromboz riskini 5-10 kat artırırken, homozigot olanlarda bu risk 50-100 kat artmaktadır [5]. FV Leiden mutasyonunun toplumdaki sıklığı heterozigot %5, homozigot %0.05 olarak bildirilmiştir [7]. Türk toplumunda yapılan bir çalışmada FV Leiden mutasyon sıklığı %10 olarak bildirilmiştir [8].

Protrombin (Faktör II) G20210A mutasyonun plazma protrombin miktarının artmasına neden olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bu mutasyonun tromboz riskini 2.7-3.8 kat artırdığı ve venöz tromboz için en yaygın ikinci kalıtsal risk faktörü olduğu bildirilmiştir [5].

MTHFR geni kromozom 1p36.3' de lokalizedir. Homosisteini etkileyen folat bağımlı enzimlerin tek nükleotid polimorfizmleri arasında en dikkat çekeni MTHFR geninin 4. eksonundaki yaygın yanlış anlamlı C677T mutasyonudur. Enzimin folat bağlanma bölgesinde alaninin valine dönüşümüne neden olan bu mutasyon MTHFR enziminin aktivitesini azaltır ve enzimi termolabil hale getirir. Özellikle C677T polimorfizmi olmak üzere MTHFR genindeki mutasyonlar homosisteinin metionine remetilasyonu sonucu artan total homosistein seviyesinin önemli genetik belirleyicileridir [9].

5,10-Metilentetrahidrofolat redüktaz geni C677T varyantı ise koroner arter hastalıkları, periferal arter hastalıkları ve venöz tromboz ile önemli bir birliktelik göstermektedir [10]. Bununla birlikte vasküler hastalıklara yatkın kişilerde tespit edilen düşük plazma folat seviyesi ile homozigot mutant genotip arasındaki ilişkinin tartışmaya açık olduğu bildirilmiştir. Aynı şekilde, serebrovasküler hastalık riski ile homozigot MTHFR C677T mutasyonunun birlikteliğinin de tartışmalı olduğu bildirilmiştir [11]. MTHFR geni C677T varyantı için Türk toplumundaki TT homozigot mutant genotipinin sıklığı %5–9 olarak bildirilmiştir [12].

Mevcut çalışmalara rağmen bu protrombotik mutasyonların serebrovasküler olay etiyopatogenezindeki etkisi halen kesinlik kazanmamıştır. Bu retrospektif çalışmamızda, genç erişkinlerde görülen serebrovasküler olayların oluşmasında etkili olabileceği düşünülen protrombotik genlerdeki mutasyonların sıklığını tarama testlerinde kullanılan MTHFR C677T, MTHFR A1298C, Protrombin G20210A ve Faktör V Leiden mutasyonları açısından inceleyerek mutasyonların olası etkilerini belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda, Ağustos 2009–Şubat 2010 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Nöroloji kliniğinde takip edilen 45 yaş altında serebrovasküler olay geçirmiş 43 hastanın (26 Kadın, 17 Erkek) MTHFR C677T, MTHFR A1298C, Protrombin G20210A ve Faktör V G1691A (Leiden) mutasyonları test sonuçları incelenmiştir.

Hastalar kendilerinden alınan gönüllü olur formunu takiben, hastalığın hikayesi, özgeçmiş, soygeçmiş, risk faktörleri (hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, sigara), aile hikayesi açısından sorgulanmışlardır. Çalışmada, hastalardan EDTA' lı tüplere alınan 2-3 ml periferik venöz kan örneklerinden DNA izolasyon kiti kullanılarak (EZ-10 Spin Column Genomic DNA Kit for Blood Samples (Bio Basic inc)) elde edilen genomik DNA örnekleri kullanılmıştır.

Toplam 43 DNA örneğinin 20'si CVD StripAssay (Vienna Lab. Austria) kiti, 5'i FV-PTH-MTHFR StripAssay (Vienna Lab. Austria) kiti, 18'i Real-Time PCR yöntemi (Stratagene Pro2000) ile üretici firmalarin kit prosedürlerine uygun olarak çalışılmış ve elde edilen sonuçlar kaydedilmiştir. İncelenen olgularda MTHFR C677T için CC genotipini taşıyanlar normal, CT genotipini taşıyanlar heterozigot, CC genotipini taşıyanlar ise homozigot mutant olarak değerlendirilirken MTHFR A1298C için AA genotipini taşıyanlar normal, AC genotipini taşıyanlar heterozigot, CC genotipini taşıyanlar ise homozigot mutant olarak değerlendirilmiştir. Protrombin için GG genotipini taşıyanlar normal, GA genotipini taşıyanlar heterozigot, AA genotipini taşıyanlar ise homozigot mutant olarak değerlendirilmiştir. Faktör V G1691A (Leiden) için GG genotipini taşıyanlar normal, GA genotipini taşıyanlar heterozigot, AA genotipini taşıyanlar ise homozigot mutant olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular

Bu çalışmada serebrovasküler olay geçirmiş 43 olgunun (yaş ortalaması 35.12±9.2) 26'sı kadın (yaş ortalaması 35.52±8.72), 17'si erkek (yaş ortalaması 34.56±10.07) idi. Etiyolojik nedenler incelendiğinde olguların %35.71'inde SVO' ın idiyopatik olarak ortaya çıktığı, %27.8'inde sigara kullanmının ve %16.6'sında hipertansiyonun etkisi olduğu gözlendi (Tablo 1).

Olguların 16'sında (%32.6) baş ağrısı, 14'ünde (%28.57) hemi-

Tablo 1. Hastalığın etiyolojik nedenleri

Predispozan faktörler	Hasta sayısı(n)	%
Sigara	12	28.57
Alkol	4	9.52
Diabetes Mellitus	2	4.76
Hipertansiyon	7	16.6
Enfeksiyon	2	4.76
İdiyopatik	15	35.71

parezi, 6'sında (%12.24) konuşma bozukluğu, 2'sinde (%4.08) bilinç bozukluğu, 2'sinde (%4.08) duyusal defisit, 4' ünde (%8.16) görme bozukluğu, 3'ünde (%6.12) hemipleji, 2'sinde (%4.08) epileptik nöbet yakınması vardı. Klinik bulguların hasta sayısına dağılımı Tablo 2' de gösterilmiştir.

Tablo 2. Hastaların klinik bulguları

Klinik bulgular	Hasta sayısı(n=43)	%
Baş ağrısı	16	32.6
Bilinç etkilenmesi	2	4.08
Konuşma bozukluğu	6	12.24
Duyusal defisit	2	4.08
Görme bozukluğu	4	8.16
Hemiparezi	14	28.57
Hemipleji	3	6.12
Epilepsi	2	4.08

Hastaların % 46.51'i MTHFR C677T polimorfizmi açısından heterozigot, %9.3'ü homozigot mutant olarak, %39.47'si MTHFR A1298C polimorfizm açısından heterozigot, %26.31'i ise homozigot mutant olarak değerlendirildi. Aynı hasta grubunda, Protrombin polimorfizmi ise sırasıyla %2.3 heterozigot, %2.3 homozigot mutant olarak, Faktör V Leiden polimorfizm sıklığı ise %9.3 heterozigot, olarak tespit edildi (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların protrombotik gen sıklıkları

Mutasyonlar	Genç İnmeli Hasta		
	Normal (n)	Heterozigot (n)	Homozigot (n)
Protrombin (G20210A)	%95.34 (41)	%2.3 (1)	%2.3 (1)
Faktör V Leiden (G1691A)	%90.69 (39)	%9.3 (4)	%0 (0)
MTHFR (C677T)	%44.18 (19)	%46.51 (20)	%9.3 (4)
MTHFR (A1298C)	%34.2 (13)	%39.47 (15)	%26.31 (10)

Tartışma

Serebrovasküler hastalıklar genetik, çevre ve/veya davranışsal risk faktörlerinin etkisi altında oluşan, çoğunlukla heterojen multifaktöriyel bozukluklardır [3]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda protrombotik gen mutasyonlarının venöz trombozda rolü olabileceği bildirilmiştir [13]. Folat metabolizmasında görev alan MTHFR enziminde meydana gelen mutasyon sonucu 5-metiltetrahidrofolat düzeyi azalmakta, 5,10-metilen tetrahidrofolat miktarı ve plazma homosistein düzeyi önemli oranda artmaktadır [14]. Hiperhomosisteinemi; tromboz dahil olmak üzere pek çok kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık için risk oluşturmaktadır. Bununla birlikte, MTHFR gen polimorfizmlerinin (C677T, A1298C) gerek plazma homosistein düzeyleri üzerinden gerekse tek başına bir risk faktörü oluşturduğu tartışma konusudur. Çünkü sağlıklı bireylerde de bu polimorfizmlere rastlandığı bildirilmiştir [15]. SVO'ın en önemli nedenlerinden biri olan iskemik inmede protrombotik gen mutasyonlarının rolü ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Uçar ve ark. [16] Karadeniz bölgesinden 30 iskemik atak geçirmiş hasta, 242 kontrol grubunda çalışmışlar ve MTHFR 677TT homozigot mutant genotip sıklığını hasta grubunda %6.6, kontrol grubunda ise %3.3 olarak bildirmişlerdir. Marcuss ve ark. [11] iskemik inmeli hastalarında yapmış oldukları geniş ve detaylı incelemeler sonucunda 5,10-MTHFR gen mutasyonunun homozigot taşıyıcılığını hasta grubunda %10,7 kontrol grubunda ise %13,7 olarak saptamışlardır. Lopaicuk ve ark. [17]' nın MTHFR C677T polimorfizmini istemik strok hasta grubunda araştırdıkları çalışmasında, %10.4 homozigot mutasyon ve %34.5 heterozigot taşıyıcılık tespit edilmiştir. Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak MTHFR C677T polimorfizmi için homozigot mutasyon görülme oranı %9.3, heterozigot mutasyon taşıyıcılığı oranı ise %46.51 olarak bulunmuştur. Sonuçlarımız ışığında, MTHFR C677T heterozigot polimorfizminin serebrovasküler olaylar açısından etiyolojik faktörlerden birisi olabileceği görülmektedir.

Friedman ve ark. [15]' nın yaptığı çalışmada 377 yahudi olguda (190 erkek, 186 kadın) MTHFR C677T ve A1298C mutasyonlarının prevansını değerlendirmişler ve MTHFR A1298C mutasyonunun prevalansını yüksek bulmuşlardır. Olguların %44.8' inin normal, %42.3' ünün heterozigot mutant ve %12.8'inin homozigot mutant olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda MTHFR A1298C polimorfizmi incelendiğinde, hasta grubunda %26.31 homozigot mutant, %39.47 oranında ise heterozigot taşıyıcılık olduğu belirlenmiş olup homozigot mutant genotip en yüksek oranda MTHFR A1298C polimorfizminde tespit edilmiştir.

FV Leiden mutasyonu kalıtsal tromboz nedenlerinin başında yer almaktadır. Özellikle sebebi saptanamamış genç iskemik inmeli olgularda Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A gen mutasyonu gibi protrombotik risk faktörlerinin araştırılması gerektiği öne sürülmüştür [17]. Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A gen mutasyonunun 65 yaş altındaki iskemik inmeli hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir [18]. Faktör V Leiden muta¬syonunun arteryel tromboz ve iske¬mik inme ile ilişkisi iyi tanımlanmamıştır, literatürde gerek yaşlı gerekse de genç iskemik inmeli hastalarda tek tek olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir [19]. Faktör V ile ilgili geniş hasta serilerinde yapılan çalışmaların sonuçlarının çelişkili olduğu gözlenmektedir. Longstreth ve ark. [20] 45 yaş altındaki genç iskemik inmeli bayanlarda (106 hasta, 391 kontrol) yapmış oldukları çalışma sonucunda FV Leiden mutasyon oranını hasta grubunda % 0.9, kontrol grubunda % 4.1, Protrombin G20210A mutasyonu ise hasta grubunda % 1.9, kontrol grubunda ise % 1.6 olarak bildirmişlerdir. Ridker ve ark. [21] yaptıkları çalışmada 704 erkek kontrol ve 209 inme geçiren erkek hastanın (40-84 yaş aralığı) FV Leiden mutasyonu açısından sonuçlarını karşılaştırmışlar ve bir bağlantı bulamamışlardır. Landi ve ark. [22] 45 yaş altındaki geçici iskemik atak veya iskemik inmeli 95 hastada heterezigot FV Leiden mutasyon oranını % 4.2, 190 kişiden oluşan kontrol grubunda ise % 1.6 olarak tespit etmişler ve sonuçlarının istatistiksel açıdan anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte Albucher ve ark. [23] 45 yaşın altında akut iskemik inmeli 30 hastanın %10'unda FV Leiden mutasyonu heterezigotluğu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda, serebrovasküler olay geçiren genç hastalarda FV Leiden mutasyonu incelendiğinde hastaların, % 9.3 oranında mutasyonu heterozigot olarak taşıdıkları tespit edilmiş, homozigot mutasyona ise rastlanmamıştır.

Protrombin G20210A, MTHFR C677T ve FV Leiden mutasyonu çalışmaları karşılaştırıldığında, Protrombin G20210A için yapılan çalışmaların diğerlerine göre daha çelişkili sonuçlarının olduğu görülmektedir [20]. Longstreth ve ark. [20] genç iskemik inmeli kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmada 41 hastanın % 2.4' ünde, 382 kontrolün ise % 1.5'inde protrombin G20210A mutasyonuna rastlamışlardır. Yine Madonna ve ark. [24] genç iske-

mik inmeli hasta ve kontroller üzerinde yapmış oldukları çalışmada Protrombin gen polimorfizmi oranını hasta grubunda % 9.4, kontrol grubunda ise %.12.4 olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamızda, serebrovasküler olay geçiren genç hastalarda Protrombin G20210A mutasyonu açısından heterozigot ve homozigot mutasyon oranı % 2.3 olarak tespit edilmiştir. Sonucumuz, literatürlerdeki sonuçlar ile uyumlu olarak Protrombin G20210A mutasyonunun iskemik inme etiyolojisinde rolü olmadığı yönündeki çalışmaları desteklemektedir.

Trombositlerin aktivasyonu ve agregasyonunun, sigara, DM, dislipidemi gibi risk faktörleriyle birlikte vasküler sklerozun patogenezinde ve progresyonunda rol oynadığı bilinmektedir [25]. Predispozan faktörler açısından çalışmamızda sigara kullanımı % 28.57 oran ile başta gelmekte ve bunu hipertansiyon (%16.6), alkol (%9.52) ve diyabet (%4.76) takip etmektedir. Çalışmamızda elde edilen veriler genel populasyonda bazı protrombotik mutasyonların yaygın olduğunu ancak hipertansiyon, diyabet, sigara ve alkol gibi faktörler varlığında serebrovasküler olayların oluşma olasılığının arttığını düşündürmektedir.

Elde ettiğimiz verilere dayanarak MTHFR geni C677T ve A1298C polimorfizmlerinin serebrovasküler olaylarda risk faktörü oluşturabileceği düşünülmüştür. Bu polimorfizmlerle birlikte aile öyküsü, hipertansiyon, sigara ve alkol kullanımının da mevcut riski artırdığı gözlenmiştir. Serebrovasküler olay geçiren hastaların etiyopatogenezinde trombotik gen polimorfizmlerinin araştırılmasının hastaların klinik takiplerinde önemli olabileceği sonucuna varılmıştır.

Teşekkür

İngilizce özetin kontrol edilmesinde yardımcı olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet Galip İÇDUYGU' ya teşekkürlerimizi sunarız.

Kaynaklar

1. Bakar E, Yılmaz H. Serebrovasküler olay kliniği gibi gelişen bir malignite olgusu. Gülhane Tıp Derg. 2009;51(3):177-81.
2. Öncel Ç, Bir LS, Oğuzhanoğlu A, Eröz Ö. Etiology of cerebrovascular disease in young adults. J Neurol Sci. 2009;26(1):12-7.
3. Xin XY, Song YY, Ma JF, Fan CN, Ding JQ, Yang GY et al. Gene polymorphisms and risk of adult early-onset ischemic stroke: a meta-analysis. Tromb Res. 2009;124(5):619-24.
4. Carp H, Salomon O, Seidman D, Dardik R, Rosenberg N, Inbal A. Prevalence of genetic markers for thrombophilia in recurrent pregnancy loss. Hum Reprod. 2002;17(6):1633-7.
5. Friedline JA, Ahmad E, Garcia D, Blue D, Ceniza N, Mattson JC, et al. Combined factor V leiden and prothrombin genotyping in patients presenting with thromboembolic episodes. Arch. Path ol. Lab. Med. 2001;125(1):105-11.
6. Junker R, Koch HG, Auberger K, Munchow N. Prothrombin G20210A gene mutation and further prothrombotic risk factors in childhood thrombophilia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999;19(10):2568-72.
7. Markus HS, Ali N, Swaminathan R, Sankaralingam A, Molloy J, Powell J. A common polymorphism in the Methylenetetrahydrofolat Reductase gene, homocysteine and ischemic cerebrovascular disease. Stroke. 1997;28(9):1739-43.
8. Akar N, Akar E, Dalgin G, Sozuoz A, Omurlu K, Cin S. Frequency of Factor V (1691G~A) mutation in Turkish population. J Thromb Haemost. 1997;78(6):1527-29.
9. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Nat Genet. 1995;10(1):111-3.
10. Kluijtmans LAJ, van den Heuvel LPWJ, Boers GHJ, Frosst P, Stevens EMB, van Oost BA, et al. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. Am J Hum Genet. 1996;58(1):35–41.
11. Markus HS, Nadira A, Swaminathan R, Sankaralingam A, Molloy J, Powell J. A common polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene, homocysteine, and ischemic cerebrovascular disease. Stroke. 1997;28(9):1739–43.
12. Sazcı A, Ergul E, Kaya G, Kara I. Genotype and allele frequencies of the polymorphic Methylenetetrahydrofolate Reductase gene in Turkey. Cell Biochem Funct. 2003;23(1):51–4.
13. Zak I, Sarecka-Hujar B, Kopyta I, Emich-Widera E, Marszal E, Wendorff J, et al. The T allele of the 677C>T polymorphism of MTHFR gene is associated with an increased risk of ischemic stroke in polish children. J of Child Neurol, 2009;24(10):1262-7.
14. Friedman G, Goldschmidt N, Friedlander Y, et al. Common mutation A1298C in human Methylenetetrahydrofolate Reductase gene: association with plasma total homocysteine and folate concentrations. J Nutr 1999;129(9):1656-61.
15. Li Z, Sun Li, Zhang H, Liao Y, Wang D, Zhao B, et al. Elevated plasma homocysteine was associated with hemorrhagic and ischemic stroke, but Methylenetetrahydrofolat Reductase gene C677T polymorphism was a risk factor thrombotic stroke: a multicenter case-control study in china. Stroke. 2003;34(9):2085-90.
16. Ucar F, Sonmez M, Ovali E, Ozmenoglu M, Karti SS, Yilmaz M ve ark. MTHFR C677T polymorphism and its relation to ischemic stroke in the Black Sea Turkish population, Am. J. Hematol. 2004;76(1):40–3.
17. Lopaciuk S, Bykowska K, Kwiecinski H, Mickielewicz A, Czlonkowska A, Mendel T, et al. Faktör V Leiden, prothrombin gene G20210A variant and MTHFR C677T genotype in young adults with ischemic stroke. Clin Appl Thromb Hemost. 2001;7(4):346-50.
18. Eterovic D, Titlic M, Culic V, Zadro R, Primorac D. Lower contribution of factor V Leiden or G202104 mutations to ischemic stroke in patients with clinical risk factors: pair-matched case-control study. Clin Appl Thromb Hemost. 2007;13(2):188-93.
19. Simioni P, de Ronde H, Prandoni P, Saladini M, Bertina RM, Girolami A. Ischemic stroke in young patients with activated protein C resistance. A report of three cases belonging to three different kindreds. Stroke 1995;26(5):885-90.
20. Longstreth WT, Rosendaal FR, Siscovick DS, Vos HL, Schwartz SM, Psaty BM, et al. Risk of stroke in young women and two prothrombotic mutations: factor V leiden and prothrombin gene variant (G20210A). Stroke. 1998;29(3):577-80.
21. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke and venous trombosis in apparently healty men. New Engl J Med 1995;332(14):912-7.
22. Landi G, Cella E, Martinelli I, Tagliabue L, Mannucci PM, Zerbi D. Arg506Gln factor V mutation and cerebral ischemia in the young. Stroke. 1996;27(9):1697-8.
23. Albucher JF, Guiraud Chaumeil B, Chollet F, Cadroy Y, Sie P. Frequency of resistance to activated protein C due to factor V mutation in young patients with ischemic stroke. Stroke. 1996;27(4):766-7.
24. Madonna P, de Stefano V, Cappola A. Hyperhomocysteinemia and other inherited prothrombotic conditions in young adults with a history of ischemic stroke. Stroke. 2002;33(1):51-6.
25. Sperr WR, Huber K, Roden M, Janisiw M, Lang T, Graf S, et al. Inherited platelet glycoprotein polymorphisms and a risk for coronary heart disease in young central Europeans. Thromb Res. 1998;90(3):117-23.