

Genç İskemik Stroklu Hastalarda Protrombotik Gen Polimorfizmleri ve Strok Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

Determination of Prothrombotic Gene Polymorphisms and Stroke Risk Factors in Young Ischemic Stroke Patients

Recep Demir¹, Ömer Atış², Lütfi Özel¹, Hasan Doğan², Gökhan Özdemir¹, Hızır Ulvi

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Erzurum

²Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Erzurum

Yazışma Adresi / Corresponding to:

Yard. Doç. Dr. Recep Demir, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Erzurum - Türkiye

Tel: 05337785676 Mail: demirnor@gmail.com

Özet

Başvuru Tarihi: 09.10.2013 Kabul Tarihi: 25.11.2013

Genç İskemik Stroklu Hastalarda Protrombotik Gen Polimorfizmleri ve Strok Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

Amaç: Genç iskemik inmeli hastalarda MTHFR C677T, Protrombin G20210A ve Faktör V Leiden (G1691A) gen polimorfizmlerinin bir risk faktörü olup olmadığının araştırılmasıdır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya, 50 yaş altında iskemik strok geçirmiş 142 hasta ve 101 kontrol grubu (sağlıklı poliklinik hastası) toplam 243 kişi dahil edildi. Hasta ve kontrol grubundan EDTA'lı tüplere periferik venöz kan örnekleri alındı ve genomik deoksiribonükleik asitler (DNA) elde edildi. Faktör V Leiden, FII G20210A ve MTHFR C677T polimorfizmleri standart Real Time - PCR protokolü ile genotipleme yapıldı. Hastaların yatışının 1. ve 3. günleri beyin görüntülemesi yapıldı. İstatistiksel olarak ki-kare, anova testi ve logistik regresyon analizi kullanıldı.

Bulgular: Çalışma, 142'si (58,4%) arteriyel iskemik strok hastalarından ve 101'i (41,6%) sağlıklı kontrol grubundan oluşmaktaydı. Arteriyel iskemik strok hastalarda kontrol grubuna göre daha fazla MTHFR C677T mutasyonu vardı ($p<0,05$). MTHFR geninin heterozigot olması strok geçirme ihtimalini bağımsız olarak 2 kat arttırmaktadır. Çalışmamızda MTHFR geninin homozigot olması bir hastanın strok geçirmesi için bağımsız risk faktörü olarak bulunmamıştır.

Sonuç: Genç iskemik inme etiopatogenezinde protrombotik gen mutasyonlarının rolü vardır.

Anahtar Kelimeler: MTHFR C677T, Faktör V Leiden, FII G20210A, risk faktörleri, genç strok.

Abstract

Application: 09.10.2013 Accepted: 25.11.2013

Objective: To examine whether MTHFR C677T, Prothrombin G20210A and Factor V Leiden (G1691A) gene polymorphisms create a risk factor or not in young ischemic stroke patients.

Materials and method: A total of 243 people under the age of 50 were included in the study 142 of whom had ischemic stroke and 101 of whom comprised the healthy control group (healthy polyclinic patients). Peripheral venous blood samples were taken from the patient and control group into EDTA tubes and genomic deoxyribonucleic acids (DNA) were obtained. Factor V Leiden, FII G20210A and MTHFR C677T polymorphisms genotyping was carried out via standard Real Time - PCR protocol. Brain imaging process was carried out on the 1st and 3rd days of the hospitalization of the patients. Statistically, chi-square, anova test and logistic regression analysis were used.

Results: The study consisted of 142 (58,4%) patients with arterial ischemic stroke and 101 (41,6%) healthy controls. The MTHFR C677T mutation in arterial ischemic stroke patients was greater in comparison with the control group ($p<0,05$). Heterozygote MTHFR gene doubles the risk of having a stroke. In our study, homozygote MTHFR gene was not determined to be an independent risk factor for a patient to have a stroke.

Conclusion: Prothrombotic gene mutations play a role in the young ischemic stroke etiopathogenesis.

Keywords: MTHFR C677T, Faktör V Leiden, FII G20210A, risk factors, young stroke

Giriş

İnme, vasküler nedenlere bağlı fokal serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesi ile karakterize klinik bir sendromdur. Batı toplumlarının her yıl %0,2'sinin inme geçirdiği bildirilmiştir¹. Tüm inmelerin %70-85'ini serebral infarkt oluşturur. Üst yaş sınırı kesin olmamakla beraber, 50 yaşın altında görülen inmeler genç inme olarak tanımlanır. Genç inmeler tüm inmelerin %2-12'sini oluşturur². İnme, dünyada en yüksek üçüncü ölüm nedeni olmasının yanı sıra tedavi maliyetinin ve iş gücü kaybının yüksek olması nedeniyle önemlidir. Bu durumda inme risk faktörlerinin epidemiyolojik çalışmalarla belirlenmesi ve önlenmesi önem kazanmaktadır³.

Son zamanlarda, serebrovasküler hastalıkların etiyopatogeninde etkili olabileceği düşünülen farklı protrombotik gen mutasyonları ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Çalışmalar Faktör V Leiden (FVL) (G1691A) mutasyonu, protrombin G20210A mutasyonu ve metilenedrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T mutasyonu üzerinde durulmaktadır^{4,5}.

MTHFR geninde görülen 677. nükleotidde meydana gelen bir nokta mutasyonu sonucu sitozin (C) yerine timidin (T) geçmekte ve sonuçta alanin yerine valin aminoasiti sentezlenmektedir. MTHFR C677T mutasyonu taşıyıcılığı beyaz ırkta %60 olup, bunun da %5-15'i homozigot olarak bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, iskemik stroklu hastalarda MTHFR C677T mutasyonu kontrol grubuna göre daha fazla olabileceği bildirilmektedir^{6,7}.

FVL mutasyonu, Faktör V geninin 1691'inci nükleotidinde arginin yerine glutamin gelmesi ile oluşan bir nokta mutasyonudur. Türklere FVL mutasyonu %7,1-10,4 olarak en sık mutasyonlardan birisidir⁸. FVL mutasyonu heterozigot hastalarda tromboz riski sağlıklı bireylere göre 7, homozigotlarda ise 80 kat daha fazla tespit edilmiştir⁹.

Protrombin G20210A mutasyonunun heterozigot formları normal kontrollerde %2,3, venöz trombozlu hastalarda ise %6,2 oranında görülmektedir. Bu da venöz trombozlu hastalarda 2,8 kat fazla risk taşıdıklarını göstermektedir⁴. Bir çalışmada Protrombin G20210A mutasyonu heterozigot taşıyıcılığı serebral ven trombozlu hastaların %20'sinde bildirilmiştir. Aynı zamanda, Protrombin G20210A mutasyonu arteriyel tromboz

riskini de arttırmaktadır⁸.

Ülkemizdeki genç stroke hastalarında gen mutasyonu ile stroke arasındaki ilişkiyi gösteren çok fazla çalışma yoktur. Dolayısıyla yukarıda genetik faktörlerin strokla birlikteliğini gösteren çalışmaların Türk popülasyonu ile uyumluluğu bilinmemektedir. Bu çalışmada amacımız arteriyel iskemik inme geçiren genç hastalarda MTHFR C677T, FVL, Protrombin G20210A gen polimorfizmlerinin bir risk faktörü olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya alınma ve dışlama kriterleri

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniğinde yatırılarak takip edilen 50 yaş altında iskemik strok geçirmiş 142 hasta (71 kadın, 71 erkek) dahil edildi. Yaş ortalaması 37,8±7,6 yıl idi. Kontrol grubuna nöroloji polikliniğine müracaat eden sağlıklı 101 (52 kadın, 49 erkek) kişi alındı. Yaş ortalaması 35,8±8,9 yıl idi.

Çalışmaya geçici iskemik atak, subaraknoid kanama, subdural kanama, intraserebral kanama, venöz sinüs trombozu ve kafa travması olan hastalar dahil edilmedi. Kontrol grubunda venöz trombotik hastalık, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve geçirilmiş kalp hastalığı hikayesi olanlar alınmadı.

Hastaların özgeçmiş, soygeçmiş ve iskemik inme için risk faktörleri (hipertansiyon, diyabet, sigara, alkol) olup olmadığı ile ilgili anamnez alındı. Hastalar ve kontrol grubundan gönüllü olur formu alındı.

Laboratuvar Metodları

Çalışmada, hasta ve kontrol grubundan EDTA'lı tüplere alınan 2-3 ml periferik venöz kan örnekleri alındı ve genomik deoksiribonükleik asit (DNA) izolasyon kiti (MagNa Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit) kullanıldı. DNA'lar periferik kandan otomatize nükleik asit izolasyon cihazı ile (MagNA Pure LC instrument, Roche Molecular Biochemicals, Mannheim, Germany) elde edildi. MTHFR C677T, FVL, Protrombin G20210A polimorfizmleri standart Real Time-PCR protokolü ile (LightCycler 480 II instrument, Roche Molecular Biochemicals, Mannheim, Germany) genotipleme yapıldı.

Görüntüleme

Tüm hastaların klinik bulguları 1. ve 3. günde çekilen beyin BT ve MR sonuçlarına göre iskemik inme subtipleri Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) çalışmasında olduğu gibi 4 grupta sınıflandırıldı¹⁰. Çekimlerde Toshiba marka Aquilion-16 model çok kesitli bilgisayarlı tomografi cihazı ve 1.5 Tesla (Siemens Medical Systems) MR cihazı kullanıldı.

İstatistik

Verilerin analizi SPSS 20.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Veriler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov Smirnov Testi ile analiz edildi. Bundan sonraki analizler iki aşamada yapıldı. Birinci aşamada tek değişkenli (univariate) analizler yapıldı. Bu analizlerde Ki Kare (χ^2) test ve Anova testi kullanıldı. İkinci aşamada iskemik strok üzerinde etkili olan risk faktörlerini ortaya koymak için çok değişkenli (multivariate) analizler yapıldı. Bu analizde lojistik regresyon analizi kullanıldı ve univariate analizde anlamlı çıkan parametreler incelendi. Değişkenlerin %95 Güven aralığında Odds oranları ve p değerleri hesaplandı. İstatistiksel önemlilik düzeyi $p < 0,05$ alındı.

Sonuçlar

Çalışmaya toplam 243 kişi dahil edilmiştir. Bunlardan 142'si (58,4%) arteriyel iskemik strok hastalarından ve 101'i (41,6%) sağlıklı kontrol grubundan oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması kontrol grubunun yaş ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen yüksekti (37,8±7,6, 35,8±8,9, $p > 0,05$).

Çalışmaya dahil edilen 142 iskemik strok hastasının 41'inde (29%) sağ hemiparezi, 57'sinde (40%) sol hemiparezi, 38'inde (27%) sağ hemihipoestezi, 60'ında (42%) sol hemihipoestezi, 56'sında (40%) konuşma bozukluğu, 27'sinde kusma (19%), 30'unda (21%) baş dönmesi, 26'sında (18%) baş ağrısı, 13'ünde (9%) bulanık görme, ve 5'inde (3.5%) nöbet geçirme, 1'inde sağ hemipleji ve 1'inde sol hemipleji semptom ve bulguları vardı (Tablo 1).

Hastaların 69'unda (48,6%) parsiyel anterior serebral arter infarktı (PACİ), 26'da (18,3%) total anterior serebral arter infarktı (TACİ), 31'de (21,8%) posterior serebral arter infarktı (POCİ) ve 17'de (12%) laküner serebral infarktı (LACİ) vardı.

PACİ ile MTHFR gen mutasyonları arasında anlamlıya yakın bir ilişki saptandı ($p=0,060$) (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların klinik bulguları

Klinik bulgu	n (%)
Hemiparezi	98 (69)
Hemipleji	2 (1,5)
Hemihipoestezi	98 (69)
Konuşma bozukluğu	56 (40)
Kusma	27 (19)
Baş dönmesi	30 (21)
Baş ağrısı	26 (18)
Bulanık görme	13 (9)
Nöbet geçirme	5 (3,5)

Tablo 2. İskemik serebral arter enfarkt lokalizasyonları ile MTHFR gen mutasyonu arasındaki ilişki

Arter enfarktı	MTHFR C677T mutasyonu n (%)			p
	Normal	Heterozigot	Homozigot	
TACİ	14 (9,9)	12 (8,5)	0	0,165
PACİ	23 (16,2)	38 (26,8)	8 (5,6)	0,060
POCİ	15 (10,6)	13 (9,2)	3 (2,1)	0,703
LACİ	10 (7)	6 (4,2)	1 (0,7)	0,371

Tablo 3. MTHFR (C677T), Faktör V Leiden ve Protrombin (G20210A) gen mutasyonlarının hasta ve kontrol grubu ile karşılaştırılması

Mutasyonlar	Genotipler	İskemik inme (n=142)	Kontrol grubu (n=101)	P	Total (n=243)
MTHFR (C677T)	Normal	61 (43%)	61 (60,4%)	0.028	122 (50,2%)
	Heterozigot	69(48,5%)	34 (33,7%)		103 (42,4%)
	Homozigot	12 (8,5%)	6 (6,9%)		18 (7,4%)
Faktör V Leiden (G1691A)	Normal	128 (90%)	91 (90%)	0.99	219 (90%)
	Heterozigot	12 (8,5%)	9 (9%)		23 (9%)
	Homozigot	2 (1,5%)	1 (1%)		3 (1%)
Protrombin (G20210A)	Normal	137 (96,5)	98 (97%)	0.83	235 (96,7%)
	Heterozigot	5 (3,5%)	3 (3%)		8 (3,3%)
	Homozigot	0	0		0

İskemik stroklu hastalarda MTHFR C677T heterozigot mutasyonu 69 (%48,5), homozigot mutasyonu 12 (%8,5) hastada vardı. Kontrol grubunda ise heterozigot mutasyon 34 (%33,7),

homozigot mutasyon 6 (%6,9) kişide vardı. Arteriyel iskemik strok hastaları ile kontrol grubu arasında MTHFR C677T mutasyonu açısından anlamlı fark mevcuttu ($p < 0,05$) (Tablo 3). Çalışmamıza göre bir strok hastasında konuşma bozukluğu varsa MTHFR C677T homozigot mutasyon olma ihtimali 8,1 kat artmaktadır (95% CO; 1,7-39,1). MTHFR C677T heterozigot mutasyonu ile klinik bulgular arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 4).

Semptomlar	MTHFR C677T mutasyonu n (%)			p
	Normal	Heterozigot	Homozigot	
Başağrısı	16 (11,3)	9 (6,3)	1 (0,7)	0,098
Sol hemiparezi	21 (14,8)	30 (21,1)	6 (4,2)	0,442
Sağ hemiparezi	18 (12,7)	18 (12,7)	5 (3,5)	0,541
Sol hemipleji	0	1 (0,7)	0	0,587
Sağ hemipleji	0	1 (0,7)	0	0,587
Sol hemihipoestezi	21 (14,8)	33 (23,2)	6 (4,2)	0,259
Sağ hemihipoestezi	18 (12,7)	15 (10,6)	5 (3,5)	0,289
Konuşma bozukluğu	22 (15,6)	24 (17)	10 (7,1)	0,005
Baş dönmesi	15 (10,6)	14 (9,9)	1 (0,7)	0,439
Kusma	12 (8,5)	13 (9,2)	2 (1,4)	0,970
Bulanık görme	3 (2,1)	8 (5,6)	2 (1,4)	0,269
Nöbet	2 (1,4)	3 (2,1)	0	0,746

Predispozan faktörler	n (%)
Hipertansiyon	36 (25,4)
Sigara	39 (27,4)
Diabetes mellitus	12 (8,5)
Enfeksiyon	5 (3,5)
Alkol	4 (2,8)
İdiyopatik	67 (47,2)

Risk faktörleri	MTHFR C677T mutasyonu n (%)			p
	Normal	Heterozigot	Homozigot	
Hipertansiyon	18 (12,7)	15 (10,6)	3 (2,1)	0,596
Sigara	14 (9,9)	21 (14,8)	4 (2,8)	0,566
DM	4 (2,8)	7 (4,9)	1 (0,7)	0,764
Alkol	2 (1,4)	2 (1,4)	0	0,820
Enfeksiyon	3 (2,1)	2 (1,4)	0	0,648
İdiyopatik	26 (18,3)	34 (23,9)	7 (4,9)	0,541

İskemik stroklu hastalarda FVL heterozigot mutasyonu 12 (%8,5), homozigot mutasyonu 2 (%1,5) hastada vardı. Kontrol grubunda ise heterozigot mutasyon 9(%9), homozigot mutasyon 1 (%1) kişide vardı. Protrombin G20210A heterozigot mutasyonu 5 (%3,5) hastada ve kontrol grubunda 3 (%3) kişide vardı. Homozigot Protrombin G20210A mutasyonu hasta ve kontrol grubunda yoktu.

Gruplar arasında FVL ve Protrombin G20210A mutasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 3).

Gen mutasyonu harici diğer etiyolojik nedenler incelendiğinde hastaların 67'sinde idiyopatik, 39'unda sigara kullanımı, 36'sında hipertansiyon, 12'sinde diabetes mellitus, 4'ünde alkol kullanımı, 5'inde enfeksiyon vardı (Tablo 5). Gen mutasyonları ile bu risk faktörleri arasında ilişki tespit edilmedi (Tablo 6). Bayan ve erkeklerde istatistiksel olarak sigara erkekler için bir risk faktörü olabilir ($p=0,046$).

MTHFR C677T geninin heterozigot olması bağımsız olarak strok geçirme ihtimalini 2 kat arttırmaktadır. Çalışmamızda MTHFR C677T geninin homozigot olması bir hastanın strok geçirmesi için bağımsız risk faktörü olarak bulunmamıştır.

Tartışma

Bu çalışmada iskemik strok hastaları ile kontrol grubu arasında MTHFR C677T mutasyonu açısından anlamlı bir fark vardı. MTHFR C677T geninin heterozigot olması bağımsız olarak strok geçirme ihtimalini 2 kat arttırmaktadır.

İskemik inme, etiyopatogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı kompleks multifaktöryel bir bozukluktur. İnme ağır yaşamsal ve sosyo-ekonomik kayıplar sebep olduğundan, inme risk faktörlerinin detaylı olarak belirlenmeli ve önlemler alınmalıdır (11).

Protrombotik gen mutasyonlarının iskemik inmenin etiyopatogenezinde bir risk faktörü olduğu ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Avrupada sağlıklı bireylerin % 37,8–51'inde heterozigot, % 5,4–17'sinde ise homozigot MTHFR C677T mutasyonuna rastlanmıştır (12). Lopaicuk ve ark. (4) MTHFR C677T polimorfizmini iskemik inmeli hastalarda, %34,5 heterozigot ve %10,4 homozigot mutasyon saptamışlardır. Zhaohui Li ve ark. (7) MTHFR C677T mutasyonunun yüksek serum homosistein seviyelerini arttırdığını tespit etmişler ve homozigot MTHFR

677TT mutasyonunun Çinlilerdeki trombotik inmeyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Han ve ark.¹³ Kore toplumunda yaptıkları bir çalışmada MTHFR C677T ve A1298C polimorfizmlerinin iskemik strokta bir risk faktörü olabileceğini öne sürmüşlerdir. Uçar ve ark.¹⁴ Karadeniz bölgesinde iskemik inme geçirmiş hastalarda yaptıkları çalışmada, MTHFR 677TT homozigot mutant genotip sıklığını hasta grubunda %6,6, kontrol grubunda ise %3,3 olarak saptamışlardır. Türk toplumunda homozigot MTHFR 677TT mutasyonunun sıklığı %5–9 olarak bildirilmiştir¹⁵. Çalışmamızda MTHFR C677T polimorfizmi için homozigot mutasyon görülme oranı %8,5, heterozigot mutasyon taşıyıcılığı oranı ise %48,5 olarak bulunmuştur. Bu da MTHFR C677T heterozigot polimorfizminin iskemik inme açısından bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda MTHFR C677T homozigot mutasyonu hastalar için risk faktörü olarak bildirilmiştir⁷. Çalışmamızda MTHFR C677T geninin homozigot olması bir hastanın strok geçirmesi için bağımsız risk faktörü olarak bulunmamıştır. Çalışmada homozigot gen mutasyonlu hasta sayısı az olduğu için anlamlı olmayabilir. Daha fazla hasta sayısı olan çalışmalara gereksinim vardır.

FVL mutasyonunun arteriyel tromboz ve iskemik inmenin etiopatogenezindeki yeri tam olarak tanımlanamamıştır. Yapılan çalışmaların çoğunluğu olgu bildirimidir¹⁶. Chaturvedi ve ark.¹⁷ iskemik inmeli hastalarda yapmış oldukları çalışmada FVL mutasyonunun inme için bir risk faktörü olmadığını bildirmişlerdir. Ridker ve ark.¹⁸ 40-84 yaş aralığında iskemik inmeli erkek hastaların kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada FVL mutasyonu sonuçlarını karşılaştırmışlar ve anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Longstreth ve ark.⁸ 45 yaş altındaki genç iskemik inmeli bayanlarda yapmış oldukları çalışmada FVL mutasyon oranını hasta grubunda % 0,9, kontrol grubunda % 4,1 olarak bildirmişlerdir. Landi ve ark.¹⁹ iskemik inmeli hastalarda FVL heterozigot mutasyon oranını %4,2, kontrol grubunda ise % 1,6 olarak tespit etmişler ve istatistiksel açıdan anlamlı bulmamışlardır. Bizim çalışmamızda da literatürlerle uyumlu olarak iskemik inmeli hastalar ile kontrol grubu arasında FVL mutasyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Protrombin G20210A mutasyonu için yapılan çalışmalar yeterli hasta sayısına ulaşamaması ve az olması sebebiyle MTHFR C677T ve FVL mutasyonları kadar net bir sonuç vermemektedir⁴. Madonna ve ark.²⁰ iskemik inmeli genç hastalarda yaptıkları

bir çalışmada protrombin G20210A mutasyonunu hasta grubunda % 9,4, kontrol grubunda ise %12,4 olarak saptamışlardır. Genç iskemik inmeli 100 hastanın 2' sinde, kontrol grubunda ise 238 kişinin 5'inde protrombin G20210A mutasyonuna rastlamışlardır. Başka bir çalışmada, genç iskemik inmeli kadınlarda 41 hastanın % 2,4' ünde, 382 kontrolün ise % 1,5'inde protrombin G20210A mutasyonu tespit edilmiştir⁸. Bizim çalışmamızda hasta grubunda, heterozigot protrombin G20210A mutasyonu %3,5 ve kontrol grubunda ise %3 olarak tespit edildi. Hem hasta hem de kontrol grubunda homozigot mutasyon tespit edilmedi. Bulduğumuz bu sonuç literatürlerdeki birçok sonuç ile uyumlu olarak protrombin G20210A mutasyonunun iskemik inme etiolojisinde rolü olmadığını düşündürmektedir.

Hipertansiyon, endotel disfonksiyonu meydana getirerek ve endotelin lipoproteinlere geçirgenliğini artırarak ateroskleroz oluşumunu arttırmaktadır²¹. Diabetes mellitus iskemik inme için bağımsız risk faktörüdür. Çeşitli çalışmalarda relatif riskin 1,8–6 kat arttığı görülmüştür²². Sigara içmenin kan fibrinojen düzeyini yükselttiği, trombosit agregasyonu ve hematokriti arttırdığı, dolayısıyla kan viskozitesini arttırdığı gösterilmiştir. Sigara içimi iskemik strok için bağımsız bir risk faktörü olup, karotid aterosklerozu oluşmasına yol açar²³. Aşırı alkol alımı, inme riskini ve buna bağlı ölümleri de arttırmaktadır²⁴. Enfeksiyon aterosklerozu arttıran iskemik inme için bir risk faktörüdür (25). Çalışmamızda risk faktörleri sigara kullanımı (%27,4), hipertansiyon (%25,4), diyabet (%8,5), enfeksiyon (%3,5) ve alkol (%2,8) olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamız MTHFR C677T polimorfizminin iskemik inmeli hastalarında bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Bu bilgiler ışığında genç iskemik inme etiopatogenezini multifaktöriyel olup protrombotik gen mutasyonlarının ancak hipertansiyon, diyabet, sigara ve alkol gibi risk faktörleri ile birlikte olduğunda iskemik inmenin oluşmasını arttırabileceğini düşündürmektedir.

Çıkar ilişkisi:

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Special report from the World Healthy Organization. Report from the WHO Task Force on stroke and other cerebrovascular disorder. *Stroke* 1989; 20: 1407-1431.
2. Rutten-Jacops LC, Arntz RM, Maaijwee NA, et al. Long-term mortality after stroke among adults aged 18 to 50 years. *JAMA* 2013; 309: 1136-44.
3. Rutten-Jacops LC, Maaijwee NA, Arntz RM, et al. Risk factors and prognosis of young stroke. The future study: A prospective cohort study. Study rationale and protocol. *BMC Neurol* 2011; 11: 109.
4. Lopaciuk S, Bykowska K, Kwieciński H, et al. Faktör V Leiden, prothrombin gene G20210A variant, and Methylenetetrahydrofolat Reductase C677T genotype in young adults with ischemic stroke. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001; 7: 346-350.
5. Godoi LC, Fernandes AP, Vieira LM, et al. Hypercoagulability markers in young asymptomatic heterozygous carriers of factor V Leiden(G1691A) or prothrombin(G20210A) variant. *Clinica Chimica Acta* 2006; 365: 304-309.
6. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in Methylenetetrahydrofolat Reductase. *Nat Genet* 1995; 10: 111-3.
7. Li Z, Sun Li, Zhang H, et al. Elevated Plasma Homocysteine Was Associated With Hemorrhagic and Ischemic Stroke, but Methylenetetrahydrofolat Reductase Gene C677T Polymorphism Was a Risk Factor Thrombotic Stroke. *Stroke* 2003; 34: 2085-90.
8. Longstreth WT, Rosendaal FR, Siscovick DS. Risk of stroke in young women and two prothrombotic mutations: factor V leiden and prothrombin gene variant(G20210A). *Stroke* 1998; 29: 577-80.
9. Voetsch B, Damasceno BP, Camargo ESC. Inherited thrombophilia as a risk factor for the development of ischemic stroke in young adults. *Thromb Haemost* 2000; 83: 229-33.
10. Paci M, Nannetti L, D'Ippolito P, Lombardi B. Outcomes from ischemic stroke subtypes classified by the Oxfordshire Community Stroke Project: A systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med* 2011; 47: 19-23.
11. Xin XY, Song YY, Ma JF, et al. Gene polymorphisms and risk of adult early-onset ischemic stroke: a meta-analysis. *Tromb Res* 2009; 124: 619-24.
12. Wolfgang L, Aull S, Serles W. C677T MTHFR mutation and factor V Leiden mutation in patients with TIA/Minor stroke: A case-control study. *Thrombosis research* 1999; 93: 61-9.
13. Han IB, Kim OJ, Ahn JY, et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR 677C>T and 1298A>C) polymorphisms and haplotypes with silent brain infarction and homocysteine levels in a Korean population. *Yonsei Med J* 2010; 51: 253-60.
14. Ucar F, Sonmez M, Ovali E, et al. MTHFR C677T polymorphism and its relation to ischemic stroke in the Black Sea Turkish population. *Am J Hematol* 2004; 76 :40-3.
15. 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 :51-4.
16. 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: 885-90.
17. Chaturvedi S, Joshi N, Dzieczkowski J. Activated protein C resistance in young African American patients with ischemic stroke. *Journal of Neurological Sciences* 1999; 163: 137-139.
18. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner 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. *New Engl J Med* 1995; 332: 912-7.
19. Landi G, Cella E, Martinelli I, et al. Arg506Gln factor V mutation and cerebral ischemia in the young. *Stroke* 1996; 27: 1697-8.
20. Madonna P, de Stefano V, Cappola A. Hyperhomocysteinemia and other inherited thrombotic conditions in young adults with a history of ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33; 51-6.
21. Jerard-Dunne P, Cloud G, Hassan A, Markus HS. Evaluating the genetic component of ischemic stroke subtypes. A family history study. *Stroke* 2003; 34: 1364-1369.
22. UK Prospective Diabetes Study Group: tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
23. Shinton R, Beavers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1983; 298: 789-794.
24. Mazzaglia G, Britton AR, Altmann DR, Cheret L. Exploring the relationship between alcohol consumption and non-fatal and fatal stroke: a systematic review. *Addiction* 2001; 96: 1743-56.
25. Yamashita K, Ouchi K, Shiari et al. Distribution of Chlamydia pneumoniae infection in the atherosclerotic carotid artery. *Stroke* 1988; 29: 773-778.