

Serebral Venöz Trombozlu Erişkinlerde Etiyoloji ve Genetik Polimorfizm İlişkisi

The Relationship Between Etiology and Genetic Polymorphism in Adults with Cerebral Venous Thrombosis

Fatma ŞİMŞEK

0000-0003-1662-5534

Mustafa CEYLAN

0000-0002-9916-0156

Nuray BİLGE

0000-0002-9328-1678

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji AD, Erzurum, Türkiye

Sorumlu Yazar

Corresponding Author

Fatma ŞİMŞEK

klamaks@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 03.01.2019

Kabul Tarihi / Accepted : 24.10.2019

Çevrimiçi Yayın Tarihi /

Available Online : 07.11.2019

ÖZ

Amaç: Serebral ven trombozu (SVT) nadir bir inme nedeni olup etiolojisinde birçok faktör yer almaktadır. Olguların en az 1/4'ü trombofiliye bağlıdır. Tromboembolizm için en yaygın risk faktörleri metilen-tetra-hidro-folat redüktaz (MTHFR) C677T, faktör 5 (FV) G1691A (Leiden), faktör 2 (FII) GA20210 ve mutasyonlarıdır. Farklı genetik polimorfizmleri ve yüksek homosistein düzeyleri ile ilişkisi de araştırılmıştır. Bu çalışmada SVT'li olgularda genetik polimorfizm varlığı ve homosistein düzeylerinin SVT etiolojisindeki rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2010-Haziran 2018 yılları arasında merkezimizde geliş tanısı SVT olan hastaların demografik özellikleri, klinik, radyolojik ve laboratuvar verileri geriye dönük olarak incelendi. SVT için etiyojik risk faktörleri ve bu risk faktörleri içinde genetik polimorfizmin rolü araştırıldı.

Bulgular: Çalışmada 92 (73 kadın ve 19 erkek) hasta ve 52 (44 kadın ve 8 erkek) kontrol birey değerlendirildi. SVT'li hastalarda en sık başvuru semptomu baş ağrısı idi. MTHFR, Faktör 13 (F13) V34L, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) ve β -fibrinojen mutasyonları kontrol grubunda daha yüksek idi. FV Leiden, FII, Glikoprotein 3a mutasyonu ve homosistein düzeyi açısından her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark tespit edilmedi.

Sonuç: Bu çalışmada literatür ile uyumlu olan sonuçlar yanında bazı farklı sonuçlarda tespit edilmiştir. MTHFR (C677T, A1289C), FV Leiden, FII G20210, β -fibrinojen 455 G-A, PAI-1 4G/5G polimorfizmleri SVT için risk oluşturmamaktadır. F13 V34L polimorfizminin SVT'ye karşı koruyucu rolü vardır.

Anahtar kelimeler: Serebral venöz tromboz; trombofili; genetik polimorfizm.

ABSTRACT

Aim: Cerebral venous thrombosis (CVT) is a rare cause of stroke, and there are many factors in its etiology. At least 1/4 of cases is based on thrombophilia. The most common risk factors for thromboembolism were methyl-tetra-hydro-folate reductase (MTHFR) C677T, factor V (FV) G1691A (Leiden), factor II (FII) GA20210 and their mutations. Its relationship with different genetic polymorphisms and high homocysteine levels were also investigated. In this study, it was aimed to investigate the existence of genetic polymorphism and the role of homocysteine levels in CVT etiology.

Material and Methods: Demographic characteristics, clinical, radiological and laboratory data of patients diagnosed with CVT between January 2010 and June 2018 were reviewed retrospectively. Etiologic risk factors for CVT and the role of genetic polymorphism in these risk factors were investigated.

Results: In this study, 92 (73 female and 19 male) patients and 52 (44 female and 8 male) control subjects were evaluated. The most frequent admission symptom was headache in patients with CVT. MTFHR, factor 13 (F13) V34L, plasminogen activator inhibitory (PAI) and β -fibrinogen mutations were higher in control group. No statistically significant difference was found between the two groups in terms of FV Leiden, FII, Glycoprotein 3a mutation and homocysteine level.

Conclusion: In this study, in addition to the results consistent with the literature, some different results were determined. MTHFR (C677T, A1289C), FV Leiden, FII G20210, β -fibrinogen 455 G-A, PAI-1 4G/5G polymorphisms do not pose a risk for CVT. F13 V34L polymorphism has a protective role against CVT.

Keywords: Cerebral venous thrombosis; thrombophilia; genetic polymorphism.

GİRİŞ

Serebral ven trombozu (SVT), iskemik inmenin nadir görülen nedenlerinden biridir. İnsidansı yılda 0,2-1,2/100000 olgudur (1). Her yaş grubunda görülmele birlikte en çok genç yetişkinleri, doğurganlık çağındaki kadınları ve çocukları etkilenmektedir. Kadınlar, erkeklerden daha fazla etkilenmektedir. Çocuklar ve ileri yaş olgularda cinsiyetler arasında fark yok iken, genç erişkin yaş grubundaki kadınlarda, erkeklerden üç kat daha fazla rastlanmaktadır (2).

SVT kliniği çeşitli semptomlardan oluşur. Farklı karakterlerde izlenebilen ve en sık semptom olan baş ağrısından, şiddetli bilinç bozukluğuna kadar değişen bir çok nörolojik semptom izlenebilir (3). Nörogörüntüleme tekniklerinde ve tedavideki gelişmelerle erken tanı ve tedavi sürecinin hızlanması mortalite oranlarını daha da azaltmıştır (4).

SVT etiolojisinde gebelik, puerperium ve oral kontraseptif kullanımı haricinde sistemik inflamatuvar hastalıklar, koagülopati tabloları, yüz, kulak, burun bölgesi enfeksiyonları, sistemik hastalıklar ve dehidratasyon gibi birçok nedenin yer aldığı bildirilmiştir (5). Trombofilie bağlı SVT'nin, tüm olguların yaklaşık 1/4'ünden fazlasında tespit edildiği bildirilmiştir (6). Gelişmiş ülkelerde tromboembolizm için en yaygın risk faktörlerinin metilen-tetra-hidro-folat redüktaz (MTHFR) C677T, faktör 5 (FV) G1691A (Leiden) ve faktör 2 (FII) GA20210 mutasyonlarının olduğu bildirilmiştir (7). Yine yüksek homosistein düzeyleri ile tromboembolizm ilişkisi birçok çalışmada bildirilmiştir (8). Venöz tromboza yatkınlık sağlayan genetik polimorfizmlerin haricinde, Faktör 13 (F13) V34L polimorfizminin tromboza karşı koruduğu düşünülmektedir (9). İnme için önemli bir risk faktörü olan hiperfibrinojeneminin (10), β -fibrinojen genetik polimorfizmi ile gelişebileceği bildirilmiştir (11), fakat benzer risk venöz trombozlar için net değildir (12). Yine fibrinolitik sistemin aktivitesinde bir bozulmaya yol açtığı düşünülen plazminojen aktivatör inhibitörü tip-1 (PAI-1) 4G/5G polimorfizminin de trombotik etkisi tartışmalıdır (13). Benzer tartışmalar trombosit glikoprotein (GP) 3a polimorfizmi ile tromboembolik hastalık içinde geçerlidir (14,15).

Bu çalışmada SVT'li olguların klinik özellikleri ve genetik polimorfizm (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, FV Leiden, FII (20210 G/A), F13a (V34L), PAI-1 (5G-4G), β -fibrinojen (455G>A), GP 3a (L33P)) varlığı ile homosistein düzeylerinin SVT etiolojisindeki rolünü değerlendirmek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hasta Seçimi

Ocak 2010 - Haziran 2018 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ve Acil Servis Polikliniğine geliş tanısı SVT olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Takipleri SVT olarak devam edenler ve tanısı değişen hastalar iki gruba ayrıldı. SVT tanısı ile takip edilmiş hastalardan belirlenen nörogörüntüleme (manyetik rezonans görüntüleme-MRG) protokolüne uymayanlar, laboratuvar tetkiklerinde ve dosyasında eksik veri olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubu geliş tanısı SVT olup takiplerinde tanısı değişen (venöz hipoplazi, agenezi, araknoid granülasyon) olgulardan oluşturuldu. Bu grupta laboratuvar tetkiklerinde

ve dosyasında eksik veri olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların demografik verileri, klinik, radyolojik, laboratuvar bulguları incelendi. MTHFR C677T, MTHFR A1298C, Faktör V (G1691A) Leiden, Faktör II (20210 G/A), Faktör 13a (V34L), PAI-1 (5G-4G), beta fibrinojen (455G>A), GP 3a (L33P) genetik polimorfizmleri, homosistein değerleri, geliş semptomları, etiyolojik nedenler ve trombüs tespit edilen sinüsler incelendi. SVT için etiyolojik risk faktörleri ve bu risk faktörleri içinde genetik polimorfizmin rolü araştırıldı. Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (05/28/07.06.2018).

MRG Protokolü

SVT tanısıyla takip edilmiş, aksiyel FLAIR, aksiyel T1, aksiyel T2, koronal T2, sagittal T1 ve time of flight (TOF) venografi ve kontrastlı venografi görüntüleri ile trombüs tespit edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Geliş tanısı, beyin bilgisayarlı tomografi veya MRG ile SVT olup takiplerinde TOF MRG ve kontrastlı venografide dolum defekti alanı hipoplazi, agenezi veya agranülasyon lehine yorumlanan hastalar kontrol grubuna dahil edildi.

İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS v.20 istatistik analiz programı ile yapıldı. Veriler medyan, minimum, maksimum, sayı ve yüzde olarak sunuldu. Sürekli değişkenin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamada normal dağılım şartı sağlanmadığı için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2'lik çapraz tablo kıyaslamalarında beklenen değer 5'ten büyük ise Pearson Ki-kare testi (hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet, GP3a, F13a, homosistein karşılaştırılmasında), beklenen değer 5'ten küçük ise Fisher's Exact testi (hasta ve kontrol grubu arasında F2 karşılaştırılmasında) yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2'den daha büyük çapraz tablo kıyaslamalarında beklenen değer 5'ten küçük olduğu durumda Fisher-Freeman-Halton testi (hasta ve kontrol grubu arasında PAI-1, beta fibrinojen, F5, MTHFR karşılaştırılmasında) uygulandı, anlamlı farklılık saptanan durumlarda post-hoc bonferroni test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

BULGULAR

Ocak 2010 - Haziran 2018 yılları arasında 481 hastanın geliş tanısının SVT olduğu tespit edildi. Dahil edilme ve dışlama kriterleri ile 92 hasta ve 52 kontrol grubu çalışmada değerlendirildi. Hastaların yaş aralığı 18-76 arasında (medyan 33) ve kontrol grubunun yaş aralığı 18-72 arasında (medyan 36) olup gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p=0,861$). Hasta grubunda kadın olgu sayısı 73 (%79,3) iken kontrol grubunda 44 (%84,6) kadın vardı. Hasta grubunda 43 yaşında 1 (%1,6) kadın olgunun yatış takibinde öldüğü tespit edildi. Hasta grubunda başvuru semptomlarının dağılımı incelendi ve en sık başvuru sebebinin baş ağrısı (%90,2) olduğu görüldü. Hastaların %73,9'u (n=68) baş ağrılarını "migren benzeri ağrı", %6,5'i (n=6) "yanma" şeklinde, %19,6'sı (n=18) "sıkıştırıcı vasıfta" ağrı olarak tarif etmişti. Nöbet semptomu olguların %19,6'sında (n=18) tespit edildi. On sekiz hastanın %55,6'sında (n=10) jeneralize, %44,4'ünde (n=8) fokal nöbet olduğu görüldü. Nörolojik defisit olguların %20,7'sinde (n=19) tespit edildi. Hasta grubunun

%19,6'sında bilinç bozukluğu tespit edildi. Genetik polimorfizmleri ve homositein düzeyleri hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırıldı. Hasta grubuna göre MTHFR mutasyon varlığı kontrol grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi ($p<0,001$). FV Leiden ve FII mutasyonlarında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (sırasıyla $p=0,307$ ve $p=0,553$). F13a, PAI-1 ve β -fibrinojen mutasyonları kontrol grubunda daha yüksek tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,003$; $p<0,001$ ve $p<0,001$). GP3a mutasyonu ve homositein yüksekliği açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark tespit edilmedi ($p=0,317$ ve $p=0,626$). Hasta ve kontrol grubunda tespit edilen genetik polimorfizm oranları Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların etiyolojileri incelendiğinde %32,6'sında trombofili tespit edildi. Trombüs tespit edilen sinüsler incelendiğinde %72,8 ile en sık transvers sinüste trombüs izlendi ve multiple sinüs etkileniminin %48,9 olduğu tespit edildi (Tablo 2).

TARTIŞMA

Bu çalışmada yaş ve cinsiyet dağılımı literatür ile uyumluydu. Olguların yaş ortalaması 30-40 yaş aralığında ve kadın olgu sayısı daha fazlaydı. İlk başvuruda baş ağrısı semptomu oranı daha fazlaydı, bilinç bozukluğu ise olguların yaklaşık 1/5'inde vardı. Etiyolojik nedenler arasında trombofiliye bağlı SVT, olguların %32,6'sında tespit edildi. En sık transvers sinüste trombüs tespit edildi. Bu çalışmada olgular ile kontrol grubu arasında genetik polimorfizm açısından literatürle uyumlu olan sonuçlar yanında bazı farklı sonuçlar da bulundu.

Bu çalışmada hasta grubunun yaş aralığı 18-76 arasında (medyan 33) ve kadın hasta oranı yaklaşık 4 kat daha fazlaydı (73 kadın, 19 erkek). En sık görülen semptom baş ağrısı olup SVT hastalarında hafif bir baş ağrısından, koma haline kadar değişebilen farklı semptomlar görülebilir. Yapılan bir çalışmada hastaların %46'sında akut nöbet öyküsünün olduğu ve nöbet öyküsünün bilinç bozukluğu seviyesi ($GKS<8$), fokal hasar, sagittal sinüs trombozu ve yüksek D-Dimer seviyeleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (16). Birçok çalışma bilinç değişikliklerinin %20-30 oranlarında görüldüğünü bildirmiştir (17). Farklı bir çalışmada bilinç bozukluğu olan olgularda hafif bilinç bozukluğu %28,6, orta derece ve şiddetli bilinç bozuklukları %63,3 ve %8,1 olarak bildirilmiştir (3). SVT'de en sık tromboz tespit edilen bölgeler %65 superior sagittal sinüs, %60,5 transvers sinüs, %71,2 çoklu venöz sinüs trombozu şeklindedir (3). Çok merkezli bir çalışmada, SVT'li hastaların %10,9'unda derin venöz tutulum, %17,1'inde kortikal ven tutulumu ve %11,9'unda juguler ven tutulumu olduğu bildirilmiştir. Serebellum ve kavernoöz sinüs tutulumunun hastaların sadece %0,3 ve %1,3'ünde gözlemlendiği bildirilmiştir (17). Farklı bir çalışmada %57 ile transvers sinüs tutulumunun daha sık olduğu ve süperior sagittal sinüs tutulumunun %49,4 olduğu bildirilmiştir (6). Bu çalışmada da en sık izlenen semptom baş ağrısı olup oranı %90,2 olarak tespit edildi. Migren benzeri ağrısı olan hasta oranı %73,9 ile en fazla, yanma şeklinde ağrı tarifleyen hasta oranı %6,5 ve sıkışma şeklinde ağrı tarifleyen hasta oranı %19,6 olarak tespit edildi ve tespit edilen bu oranlar literatür ile uyumluydu. En sık semptomun baş ağrısı olması ve ağrı karakterinin sık karşılaşılan primer baş ağrılarına benzemesi yanlış tanı

Tablo 1. Serebral ven trombozu olan ve olmayan hastaların genetik polimorfizm ilişkisi, n (%)

	SVT (n=92)	Kontrol (n=52)	P	
Yaş (yıl) (medyan; min-maks)	33 (18-76)	36 (17-50)	0,861	
Cinsiyet				
Erkek	19 (20,7)	8 (15,4)	0,473	
Kadın	73 (79,3)	44 (84,6)		
MTHFR Polimorfizm				
C677T Heterozigot	12 (13,0)	12 (23,1)	<0,001	
C677T Homozigot	6 (6,5)	2 (3,8)		
A1298C Heterozigot	3 (3,3)	17 (32,7)‡		
A1298C Homozigot	6 (6,5)	7 (13,5)		
C677T Heterozigot +A1298C Heterozigot	11 (12,0)	8 (15,4)		
C677T Heterozigot +A1298C Homozigot	0 (0,0)	1 (1,9)		
MTHFR Normal Genotip	54 (58,7)	5 (9,6)‡		
Factor 5 (G1691A)				
Homozigot	2 (2,2)	0 (0,0)		0,307
Heterozigot	12 (13,0)	3 (5,8)		
Normal Genotip	78 (84,8)	49 (94,2)		
Factor 2 (20210 G/A)				
Heterozigot	3 (3,3)	0 (0,0)	0,553	
Normal Genotip	89 (96,7)	52 (100)		
Homosistein				
Yüksek	19 (20,7)	9 (17,3)	0,626	
Normal	73 (79,3)	43 (82,7)		
Factor13a (V34L)				
Heterozigot	10 (10,9)	16 (30,8)	0,003	
Normal Genotip	82 (89,1)	36 (69,2)		
B-fibrinojen (455G>A)				
Heterozigot	12 (13,0)	14 (26,9)‡	<0,001	
Normal Genotip	80 (87,0)	33 (63,5)‡		
Homozigot	0 (0,0)	5 (9,6)‡		
PAI-1 (5G-4G)				
Homozigot	4 (4,3)	7 (13,5)	<0,001	
Heterozigot	3 (3,3)	15 (28,8)		
Normal Genotip	85 (92,4)	30 (57,7)‡		
Glikoprotein 3a (L33P)				
Heterozigot	9 (9,8)	8 (15,4)	0,317	
Normal Genotip	83 (90,2)	44 (84,6)		

MTHFR: Metilen Tetra Hidro Folat Redüktaz, PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü tip 1, min: minimum, maks: maksimum, ‡ Post hoc bonferroni test

Tablo 2. Serebral ven trombozu nedenleri ve trombüs tespit edilen sinüsler

Etyoloji	n (%)
İdiyopatik	18 (19,6)
Gebelik / Postpartum	14 (15,2)
İlaç kullanımı (oral kontraseptif, hormon replasman tedavisi)	5 (5,4)
Trombofili	30 (32,6)
Sistemik Hastalıklar (Behçet hastalığı, Sistemik lupus eritematoz, Antifosfolipid sendromu)	5 (5,4)
Multifaktöryel	14 (15,2)
Enfeksiyon (Mastoidit...)	2 (2,2)
Malignite	4 (4,3)
Trombüs tespit edilen sinüs*	n (%)
Sagittal Sinüs	30 (32,6)
Transvers Sinüs	67 (72,8)
Kavernöz Sinüs	1 (1,1)
Derin Venöz Sinüs	4 (4,3)
Çoklu	45 (48,9)

*Trombüs tespit edilen sinüsler bazı hastalarda izole, bazı hastalarda iki sinüs, bazı hastalarda üç sinüs tutulumu şeklinde bir hastada birden fazla tutulum mevcuttur.

olasılığını akla getirmeli ve bu benzerlik akılda tutulmalıdır. Bu çalışmada 92 hastanın 18'inde (%19,6) epileptik nöbet olup, nöbetler 10 hastada jeneralize, 8 hastada fokal özellikte idi. Nörolojik defisit olan hasta oranı %20,7 (n=19) olarak tespit edildi. Nöbet oranının literatürde ki benzer çalışmalarda bildirilen oranlardan düşük olmasının nedeninin nörolojik defisitli hasta oranının daha düşük olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Bu çalışmada hafif, orta ve ciddi bilinç bozukluğu oranları %55,6, %38,9 ve %5,5 şeklinde olup bu oranlar literatürden farklıydı. Hafif bilinç bozukluğu oranı daha yüksekti ve bununda hastalarda nörolojik defisit oranının düşük olması ile açıklanabileceğini düşünüyoruz. Bu çalışmada superior sagittal sinüsün %32,6, transvers sinüsün %72,8, kavernoöz sinüsün %1,1, derin venlerin %4,3, multipl venöz tutulumun %48,9 oranlarında olduğu tespit edildi. Literatürdeki çoğu çalışmadan farklı olarak transvers sinüs tutulumu daha fazla olup superior sagittal sinüs tutulumunun yaklaşık iki katı kadardı. Bu tespit, epileptik nöbet ve hafif bilinç bozukluğu oranlarının literatürde bildirilen diğer çalışmalardan daha düşük olmasını açıklayabileceğini düşünüyoruz.

SVT mortalitesinin %5-10 arasında olduğu bildirilmiştir (4). Bu çalışmada da mortalite oranı %1,6 (n=1) olarak tespit edildi. 43 yaşında kadın hasta yatış takibinde ölmüştü. SVT etiolojisinde merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, herhangi bir malign hastalık olması, kabul nörogörüntülemesinde intrakraniyal kanama, bilinç bozukluğu ve Glasgow Koma Skalası <9 olması, 37 yaşından büyük ve erkek cinsiyetin kötü prognozla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (18). Bu çalışmada tespit edilen mortalite oranı literatürde bildirilenden görece düşüktü. Bu durumun kötü prognoz ile ilişkili olabileceği düşünülen etiolojik, klinik ve demografik özelliklerin bu çalışmadaki hasta popülasyonunda daha az olmasıyla açıklanabileceğini düşünüyoruz.

SVT nedenleri karmaşık olup yaygın nedenler arasında tümör, travma, enfeksiyon, gebelik ve puerperium, genetik trombofili, sistemik hastalıklar, oral kontraseptifler, metabolik bozukluklar, dehidratasyon vs. vardır. Fakat hala SVT'nin %30'unda belirgin bir neden bulunmadığı bildirilmiştir (19). Trombofiliye bağlı SVT oranı %27,8 olarak bildirilmiştir (6). Farklı bir çalışmada bu oran %61,5 gibi daha yüksek tespit edilmiştir (20). Bu çalışmada trombofili etiolojili SVT oranı %32,6 olarak tespit edildi. Batı ülkelerinde MTHFR C677T, FV Leiden, FII 20210G/A ve mutasyonlarının tromboembolizm için en yaygın risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (21,22). MTHFR enzimi, folat metabolizmasında önemli bir enzimdir. MTHFR geninde meydana gelen bir mutasyon ile enzim aktivitesi azalmakta ve buna bağlı olarak da plazma homosistein düzeyi artmaktadır (21). Yüksek homosistein konsantrasyonunun trombojenizi arttırdığı bildirilmiştir (23,24). Hiperhomosisteinemi ile akut miyokard infarktüsü arasında ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada sağlıklı bireylerde hastalardan daha sık MTHFR (C677T) homozigot mutasyonu tespit edildiği bildirilmiştir (25). Yine MTHFR C677T genotipinin venöz trombozda önemli bir risk faktörü olduğunun ileri sürülmesine rağmen, bu görüşün akside savunulmaktadır (26). MTHFR A1298C mutasyonunda MTHFR enzim aktivitesinde azalma olduğu ancak bu durumun

homosistein düzeyinde önemli bir etki yapmadığı gösterilmiştir (27). Farklı çalışmalarda venöz trombozlu hastalarla sağlıklı kontrol grupları arasında homosistein seviyeleri arasında fark tespit edilmediği bildirilmiştir (28,29). FII 20210 G/A ve FV Leiden mutasyonlarının venöz tromboembolizm üzerindeki etkisi yaygın olarak kabul edilmesine rağmen (30), geleneksel trombofili parametrelerine (anti-trombin-3 ve protein C-S eksikliği) dahil edilmelerini tavsiye etmek için yeterli veri olmadığı da savunulmuştur (31). Farklı bir çalışmada SVT'li hastalarda FV Leiden mutasyonunun olguların %16,7'sinde tespit edildiği, fakat FII 20210G/A ve MTHFR C677T mutasyonunun SVT için risk faktörü olmadığı bildirilmiştir (32). SVT hastalarında FV Leiden mutasyonu sıklığı %3,7 ile %25 arasında değişirken, FII 20210 G/A sıklığının %0 ile %20 ve MTHFR C677T sıklığının %0 ile %36 arasında olduğu bildirilmiştir (33). FV Leiden, kalıtsal trombofilinin en yaygın kalıtsal formudur ve vakaların %40-50'sini oluşturur. Prevalansı popülasyona göre değişmektedir (34). Bu çalışmada FV Leiden, FII, Gp3a mutasyonları ve homosistein düzeyleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmedi. MTHFR mutasyonu kontrol grubunda daha yüksekti. Bu çalışmanın sonuçlarının literatürde benzer metodoloji ile yapılmış çalışmalardan farklı olmasının, mutasyonların bölgesel farklılıklar gösterebilmesi ve görece olgu sayısının az olması ile açıklanabileceğini düşünüyoruz.

Literatürde F13 V34L polimorfizminin miyokard enfarktüsüne karşı koruyucu olabileceği bildirilmiştir (35). Farklı bir çalışmada F13 V34L polimorfizminin venöz tromboemboliye karşı koruyucu etkisi olduğu tanımlanmıştır (9). F13a, bitişik fibrin monomeri molekülleri arasındaki peptid bağlarının oluşumunu katalize eder, böylece pıhtıya kimyasal ve mekanik stabilite kazandırır (36). F13a ve 13b genetik mutasyonları kan pıhtılarının zayıf ve kararsız hale gelmesine neden olan fonksiyonel F13 yetersizliğine yol açarlar. Bu çalışmada F13 V34L polimorfizmi açısından SVT'li hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup, kontrol grubunda daha yüksekti. SVT'li hastalarda polimorfizm oranı %10,9 iken kontrol grubunda %30,8 olarak tespit edildi. Yani F13 V34L polimorfizm varlığının SVT için koruyucu olduğu düşünülmektedir.

Kardiyovasküler hastalık ve inme için diğer bir önemli risk faktörü hiperfibrinojenemidir (37). β -fibrinojen geni veya bunun transkripsiyonu ile ilgili herhangi bir mutasyonun plazma fibrinojen seviyeleri üzerinde bir etkisi olabileceği bildirilmiş (11), fakat β -fibrinojen genetik polimorfizmi ile venöz tromboz arasındaki ilişki hala aydınlatılmamıştır ve venöz tromboz riski ile ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir (12,28). Bu çalışmada SVT ile kontrol grupları arasında kontrol grubu lehine fark tespit edildi. Kontrol grubunda polimorfizm oranı daha yüksekti. Yani β -fibrinojen polimorfizm varlığı SVT riskinde bir artışa neden olmuyordu.

PAI-1 4G/5G polimorfizminin iskemik inme olaylarıyla bağlantısı olduğuna dair deliller mevcuttur (38). PAI-1 doku plazminojen aktivatörü ve ürokinaz adı verilen proteazları inhibe eden bir serin proteaz inhibitörüdür (39). PAI-1'in aşırı ekspresyonunun fibrinolitik sistemin aktivitesinde bir bozulmaya yol açarak trombotik olaylar için riski artırdığı bildirilmiştir (40). Fakat daha güncel

çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir (13,28). Bu çalışmada kontrol grubunda PAI-14G/5G polimorfizmi daha yüksek oranda tespit edildi. Bu durum PAI-1 polimorfizminin SVT için etkin bir risk faktörü olmadığını düşündürmektedir.

Trombosit GP 3a polimorfizminin tromboembolik hastalık ile korele olup olmadığı halen net değildir. Bazı raporlar tromboembolik hastalık ve trombosit GP 3a polimorfizminin ilişkili olduğunu savunsa da (14), bazı çalışmalar ilişki olmadığını bildirmiştir (15). GP 3a açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmaması, GP 3a'nın venöz tromboemboli üzerine etkinliği olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda MTHFR (C677T, A1289C), FV Leiden, FII G20210, β -fibrinojen 455 G-A, PAI-1 4G/5G polimorfizimleri SVT için risk oluşturmamaktadır. F13 V34L polimorfizminin kontrol grubunda daha yüksek oranda olup SVT'li hastalarda daha düşük olması F13 V34L polimorfizmini taşımanın SVT'ye karşı koruyucu etkisi olduğunu, venöz tromboz riskini azalttığını düşündürmektedir.

SONUÇ

SVT'nin etyolojisinde birçok faktör rol oynamaktadır. Etiyolojisinde suçlanacak edinsel bir patoloji olmayan olgularda genetik polimorfizm varlığı hala önemli görünmektedir, fakat normal popülasyonda da varlığı göz önüne alındığında polimorfizm varlığının tromboz üzerine etkisinin etnisiteden etkilenebildiğini düşündürmektedir. Yani tek başına genetik polimorfizm varlığının tromboz için etkinliği, çok merkezli daha büyük çalışmalarla araştırılmalıdır.

Bu çalışmadaki hasta popülasyonunda olgu sayısının görece az olması çalışmanın sonuçlarının güvenilirliğini kısıtlamakta olup olgu sayısının daha fazla olması sonuçları daha objektif ve güvenilir yapacaktır. Yine çalışma popülasyonu farklı etnik yapıdaki olgulardan oluşmaktaydı ve genetik polimorfizmin etnisite ile değişebileceği göz önüne alındığında bu da çalışmanın başka bir kısıtlayıcısı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Coutinho JM, Zuurbier SM, Aramideh M, Stam J. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke*. 2012;43(12):3375-7.
2. deVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med*. 2001;345(6):417-23.
3. Sassi SB, Touati N, Baccouche H, Drissi C, Romdhane NB, Hentati F. Cerebral venous thrombosis: a tunisian monocenter study on 160 patients. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23(8):1005-9.
4. Coutinho JM, Zuurbier SM, Stam J. Declining mortality in cerebral venous thrombosis: a systematic review. *Stroke*. 2014;45(5):1338-41.
5. Saadania M, Fatehi F, Basiri K, Mousavi SA, Mehr GK. Cerebral venous sinus thrombosis risk factors. *Int J Stroke*. 2009;4(2):111-23.
6. Alonso-Cánovas A, Masjuan J, González-Valcárcel J, Matute-Lozano MC, García-Caldentey J, Alonso-Arias MA, et al. Cerebral venous thrombosis: when etiology makes the difference. *Neurologia*. 2009;24(7):439-45.

7. Dordevic V, Rakicevic L, Spasic M, Mikovic D, Kovac M, Radojkovic D. Factor V Leiden, FII G20210A, MTHFR C677T mutations as risk factors for venous thrombosis during pregnancy and puerperium. *Vojnosanit Pregl*. 2005;62(3):201-5.
8. Lupi-Herrera E, Soto-López ME, Lugo-Dimas AJ, Núñez-Martínez ME, Gamboa R, Huesca-Gómez C, et al. Polymorphisms C677T and A1298C of MTHFR gene: Homocysteine levels and prothrombotic biomarkers in coronary and pulmonary thromboembolic disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1-8.
9. Catto AJ, Kohler HP, Coore J, Mansfield MW, Stickland MH, Grant PJ. Association of a common polymorphism in the factor XIII gene with venous thrombosis. *Blood*. 1999;93(3):906-8.
10. Wilhemsen L, Svärdsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1984;311(8):501-5.
11. Roy SN, Mukhopadhyay G, Redman CM. Regulation of fibrinogen assembly. Transfection of Hep G2 cells with B beta cDNA specifically enhances synthesis of the three component chains of fibrinogen. *J Biol Chem*. 1990;265(11):6389-93.
12. Koster T, Rosendaal FR, Reitsma PH, van der Velden PA, Briët E, Vandenbroucke JP. Factor VII and fibrinogen levels as risk factors for venous thrombosis. A case-control study of plasma levels and DNA polymorphisms--the Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost*. 1994;71(6):719-22.
13. Tsantes AE, Nikolopoulos GK, Bagos PG, Rapti E, Mantzios G, Kapsimali V, et al. Association between the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and venous thrombosis. A meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2007;97(6):907-13.
14. Weiss EJ, Bray PF, Tayback M, Schulman SP, Kickler TS, Becker LC, et al. A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *New England J Med*. 1996;334(17):1090-4.
15. Wagner KR, Giles WH, Johnson CJ, Ou CY, Bray PF, Goldschmidt-Clermont PJ, et al. Platelet glycoprotein receptor IIIa polymorphism P1A2 and ischemic stroke risk: The Stroke Prevention in Young Women Study. *Stroke*. 1998;29(3):581-5.
16. Mahale R, Mehta A, John AA, Buddaraju K, Shankar AK, Javali M, et al. Acute seizures in cerebral venous sinus thrombosis: what predicts it? *Epilepsy Res*. 2016;123:1-5.
17. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F, ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004;35(3):664-70.
18. Bousser MG, Crassard I. Cerebral venous thrombosis, pregnancy and oral contraceptives. *Thromb Res*. 2012;130(Suppl 1):S19-22.
19. Lee DJ, Ahmadpour A, Binyamin T, Dahlin BC, Shahlaie K, Waldau B. Management and outcome of spontaneous cerebral venous sinus thrombosis in a 5-

- year consecutive single-institution cohort. *J Neurointerv Surg.* 2017;9(1):34-8.
20. Ben Salem-Berrabah O, Fekih-Mrissa N, Louati I, Layouni S, Zaouali J, N'siri B, et al. Cerebral venous thrombosis: Prospective etiological study of 26 Tunisian patients. *Rev Neurol (Paris).* 2011;167(2):141-9.
 21. Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab.* 1998;64(3):169-72.
 22. Iorio A, Barnes C, Vedovati MC, Favaloro EJ. Thrombophilia and cerebral vein thrombosis. In: Caso V, Agnelli G, Paciaroni M, editors. *Handbook on cerebral venous thrombosis.* Basel: Karger; 2008. p.55-76.
 23. Knekt P, Reunanen A, Alfthan G, Heliövaara M, Rissanen H, Marniemi J, et al. Hyperhomocystinemia: a risk factor or a consequence of coronary heart disease? *Arch Intern Med.* 2001;161(13):1589-94.
 24. Maneoni AA, Jackson SH. Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects. *Am J Med.* 2002;112(7):556-65.
 25. Iqbal MP, Fatima T, Parveen S, Yousuf FA, Shafiq M, Mehboobali N, et al. Lack of association of methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T mutation with coronary artery disease in Pakistani population. *J Mol Gen Med.* 2005;1(1):26-32.
 26. Födinger M, Hörl WH, Sunder-Plassman G. Molecular biology of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase. *J Nephrol.* 2000;13(1):20-33.
 27. Diaz-Arrastia R. Homocysteine and neurologic disease. *Arch Neurol.* 2000;57(10):1422-7.
 28. Bezgin T, Kaymaz C, Akbal Ö, Yılmaz F, Tokgöz HC, Özdemir N. Thrombophilic gene mutations in relation to different manifestations of venous thromboembolism: A single tertiary center study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(1):100-6.
 29. Liu F, Silva D, Malone MV, Seetharaman K. MTHFR A1298C and C677T polymorphisms are associated with increased risk of venous thromboembolism: A retrospective chart review study. *Acta Haematol.* 2017;138(4):208-15.
 30. Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: A meta-analysis of published studies. *Am Heart J.* 2003;146(6):948-57.
 31. Franchini M, Martinelli I, Mannucci PM. Uncertain thrombophilia markers. *Thromb Haemost.* 2016;115(1):25-30.
 32. Rahimi Z, Mozafari H, Bigvand AH, Doulabi RM, Vaisi-Raygani A, Afshari D, et al. Cerebral venous and sinus thrombosis and thrombophilic mutations in Western Iran: Association with factor V Leiden. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2010;16(4):430-4.
 33. Voetsch B, Damasceno BP, Camargo EC, Massaro A, Bacheschi LA, Scaff M, et al. Inherited thrombophilia as a risk factor for the development of ischemic stroke in young adults. *Thromb Haemost.* 2000;83(2):229-33.
 34. Kujovich JL. Factor V Leiden thrombophilia. *Genet Med.* 2011;13(1):1-16.
 35. Kohler HP, Stickland MH, Ossei-Gerning N, Carter A, Mikkola H, Grant PJ. Association of a common polymorphism in the factor XIII gene with myocardial infarction. *Thromb Haemost.* 1998;79(1):8-13.
 36. Muszbeck L, Adany R, Mikkola H. Novel aspects of blood coagulation factor XIII. I. Structure, distribution, activation, and function. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1996;33(5):357-421.
 37. Heinrich J, Assmann G. Fibrinogen and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Risk.* 1995;2(3):197-205.
 38. Attia J, Thakkinstian A, Wang Y, Lincz L, Parsons M, Sturm J, et al. The PAI-1 4G/5G gene polymorphism and ischemic stroke: An association study and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2007;16(4):173-9.
 39. Mottonen J, Strand A, Symersky J, Sweet RM, Danley DE, Geoghegan KF, et al. Structural basis of latency in plasminogen activator inhibitor-1. *Nature.* 1992;355(6357):270-3.
 40. Sprengers ED, Kluft C. Plasminogen activator inhibitors. *Blood.* 1987;69(2):381-7.