

İskemik Arteriyel İnmede Protrombin G20210A ve Faktör V Leiden Mutasyonları

Prothrombin G20210A and Factor V Leiden Mutations in Ischemic Arterial Stroke

Hafize Nalan Güneş

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, Ankara

ÖZET

Amaç: İskemik inme tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Faktör V Leiden ve protrombin G20210A gibi bazı genetik mutasyonların iskemik venöz inme riskine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, bu genetik mutasyonların arteriyel inme riskindeki rolü hala tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı, faktör V Leiden ve protrombin G20210A gibi genetik mutasyonlar ile arteriyel iskemik inme riski arasındaki olası ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: İskemik arteriyel inmeli 63 hasta ve 25 yaş ve cinsiyet yönünden benzer kontrol olgusu çalışmaya alındı.

Bulgular: Protrombin G20210 mutasyonu, faktör V Leiden mutasyonu, hipertansiyon, hiperlipidemi ve hiperhomosisteinemi, kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda belirgin olarak daha sık görüldü. Çok değişkenli analiz ile protrombin G20210A mutasyonu, iskemik arteriyel inme için bağımsız bir risk faktörü olarak bulundu. Faktör V Leiden mutasyonu ise iskemik arteriyel inme grubunda daha sık görülmesine rağmen, bağımsız bir risk faktörü değildi.

Sonuç: Faktör V Leiden ve özellikle protrombin G20210A gibi genetik mutasyonlar inme için genetik risk faktörleri olarak düşünülmelidir. Arteriyel inme vakalarında ve inme için riskli gruplarda bu mutasyonları araştırmak, riski değerlendirmek ve hastalığı yönetmek için önemli olabilir.

Anahtar Kelimeler: Protrombin G20210A mutasyonu, Faktör V Leiden mutasyonu, iskemik arteriyel inme

ABSTRACT

Objective: Ischemic stroke remains an important public health problem all over world. It is well known that, some type of genetic mutations such as factor V Leiden and prothrombin G20210A contribute to the risk of ischemic venous stroke. However, the role of those genetic mutations in the risk of arterial stroke is still controversial.

The aim of this study is to investigate the possible association between the genetic mutations such as factor V Leiden and prothrombin G20210A and the risk of arterial ischemic stroke.

Material and Methods: Sixty-three patient with ischemic arterial stroke and 25 age and sex matched controls were included in the study.

Results: Prothrombin G20210A mutation, factor V Leiden mutation, hypertension, hyperlipidemia and hyperhomocysteinemia have been found significantly more frequent in patients' group compared to the controls. With the multivariate analysis prothrombin G20210 mutation was found as an independent risk factor for ischemic arterial stroke. Factor V Leiden mutation was not an independent risk factor although it was seen more frequent in the ischemic arterial stroke group.

Conclusions: Genetic mutations such as factor V Leiden and especially prothrombin G20210A should be considered as genetic risk factors for stroke. Exploring those mutations in the arterial stroke cases and the high risk groups for stroke might be important to assess risk and manage the disease.

Key Words: Prothrombin G20210A mutation, factor V Leiden mutation, ischemic arterial stroke

Giriş

İnme ölüm nedenleri arasında dünyada üçüncü sıklıkta yer alan ve her yıl yaklaşık 5,7 milyon insanın ölümüne neden olan bir hastalıktır (1). Sıklığı 65 yaşın üzerinde artmakla beraber 45 yaşın altında da görülebilmektedir. İnme, iskemik inme, intraserebral hemoraji ve subaraknoid hemoraji

olarak 3 büyük gruba ayrılabilir. En yaygın olan alt grup iskemik inmedir. İnme etiolojisinde yer alan faktörler görüldüğü yaş grubuna göre değişmektedir. En sık görülen nedenleri büyük arterlerin ateroskleroza, kardiyoemboliler ve küçük damar oklüzyonlarıdır (1). Genç inmelerde ise herediter trombofili nedenleri daha sık karşılaşılan nedenlerdir (2). Arteriyel inmelerin risk

faktörleri arasında sigara içimi, fiziksel inaktivite, herediter veya edinilmiş hiperlipidemiler, diyabet, obezite sayılabilir (3).

Etiyolojide daha az sıklıkta görülenler serebral vaskülitler, hiperkoagülabilitate ve hematolojik anormalliklerdir. Etiyolojik neden saptanamayan %30-40 oranındaki bir grup ise kriptojenik inme grubunu oluşturmaktadır (4).

Protein C ve S eksikliği, aktive protein C (APC) rezistansı ve trombofili mutasyonlar iskemik inmenin etiyojisinde yer aldığı bilinmektedir (1,5). Trombofili mutasyonları arasında en sık görülenler Faktör V (FV) Leiden G1691A ve protrombin G20210A mutasyonlarıdır. Bu mutasyonlar ve artmış homosistein seviyeleri iskemik inme için herediter risk faktörlerini oluşturmaktadır (5).

Geniş popülasyon çalışmalarında normal faktör V olgularına göre heterozigot FV Leiden G1691A mutasyonu olan olgular için 5-10 kat, homozigot FV Leiden G1691A mutasyonu olan olgular için 50-100 kat artmış venöz tromboz riski olduğu bildirilmiştir. Protrombin G20210A mutasyonunun plazma protrombin düzeylerinde yükselmeye neden olduğu ve artmış venöz tromboz riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (1,5,6). Her iki mutasyonun venöz trombozda önemli risk faktörü olduğu kabul edilmekle birlikte arteriyel dolaşım sistemine etkileri, genç ve çocukluk çağı dışındaki grupta halen tartışmalıdır (6).

Bu çalışmada her iki mutasyonun arteriyel iskemik inme olgularında bulunma oranları ve etiyojisindeki yerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

İki bin sekiz ve 2014 yılları arasında iskemik arteriyel inme tanısı alarak kliniğimizde takip edilen 19-63 yaş arası 63 hasta ve 25 kontrol olgusu çalışmaya dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunu oluşturan olguların tamamı Ankara'da yaşayan ve doğum yeri olarak iç ve orta anadolu bölgesini temsil eden Türk kökenli olgulardı. Kontrol grubundaki olgular baş ağrısı ya da baş dönmesi şikayetleri ile polikliniğe başvuran, vaskülit taraması sırasında tetkik edilen ve sonuçta herhangi bir patoloji saptanamayan hastalar arasından seçildi. Hastaların tamamı semptomlar başladıktan sonraki ilk 24 saat içerisinde bir nöroloji uzmanı tarafından ayrıntılı nörolojik muayene ile değerlendirildi. Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT), manyetik rezonans

görüntüleme (MRG), manyetik rezonans anjiyografi (MRA) yapılarak inmenin venöz tromboz veya arteriyel emboli olup olmadığı saptandı.

Her hasta için hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, kardiyak iletim anormallikleri, sigara içimi gibi risk faktörleri kayıt edildi. Kan basıncı 140/90 mmHg'dan yüksek olan veya daha öncesinde hipertansiyon tanısı almış ve antihipertansif ilaç tedavisi alan hastalar hipertansiyon, daha öncesinden diabetes mellitus tanısı almış ve ilaç tedavisi alan hastalar diyabetes mellitus olarak kabul edildi. Çalışma kapsamında bakılan laboratuvar değerlerinde total kolesterolün 200 mg/dl'den yüksek olması yüksek total kolesterol, trigliserit değerinin 200 mg/dl'den büyük olması yüksek trigliserit olarak değerlendirildi. Günde 5 adetten fazla ve düzenli olarak sigara kullanan olgular sigara öyküsü pozitif olarak değerlendirildi. Düzenli olarak günde 25 g ve daha fazla etanol tüketimi (2 şişe bira gibi) alkol öyküsü pozitifliği olarak kaydedildi. Koroner arter hastalığı öyküsü hastanın daha öncesinde koroner arter hastalığı tanısı alması ve ilaç kullanması veya başvuru sırasında saptanan elektrokardiyogram değişikliği ve koroner arter hastalığı varlığı olarak kabul edildi. Yapılan görüntüleme tetkikleri ve kliniği ile serebral venöz tromboz saptanan olgular ile kanser, enfeksiyon ve karaciğer hastalığı, otoimmün hastalığı, koagülasyon anormallikleri olan hastalar ile antikoagülan tedavi alanlar çalışmaya dahil edilmedi. FV Leiden G1691A ve protrombin G20210A mutasyon bölgeleri, uygun oligonükleotid primerleri kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu tekniği ile amplifiye edildi.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin bilgilendirilmiş onamları alındı.

İstatistiksel analizler SPSS v20 paket programı kullanılarak yapıldı. Hasta ve kontrol gruplarında demografik özellikler ve risk faktörlerinin karşılaştırılmasında yerine göre ki-kare, Fisher, Student-t testi ve Man-Whitney U testi kullanıldı. Çok değişkenli analizde daha önceki testlerde belirlenen olası risk faktörleri ile lojistik regresyon analizi yapılarak incelendi. P değerinin 0.05'den düşük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hasta grubunun medyan yaşı 48 (minimum 19- maksimum 63) iken kontrol grubunun medyan yaşı 39'du (minimum 28, maksimum 57). Hasta ve

kontrol gruplarında kadın/erkek oranı sırasıyla 30/33 ve 15/10'du. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından fark yoktu (p değerleri sırasıyla 0.098 ve 0.295), (Tablo 1). Hasta grubundaki inme risk faktörleri arasında en sık görülen sigara içimiydi (%33,3). Hipertansiyon hastaların %28,6'sında saptandı, bu oran kontrol grubundan anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0,003). Hasta ve kontrol gruplarında diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı varlığı, sigara ve alkol kullanım oranları arasında anlamlı farklılık yoktu (p

değerleri 0.197, 0.428, 0.392, 0.225). Kontrol grubundaki 1 olguda protrombin G20210A (homozigot), 2 olguda FV Leiden G1691A (ikisi de heterozigot) mutasyonu saptanırken, iskemik inme grubunda 22 olguda protrombin G20210A (16 heterozigot, 6 homozigot) ve 21 olguda FV Leiden G1691A mutasyonu (17 heterozigot, 4 homozigot) saptandı (p değerleri sırasıyla 0.003, 0.015). Her iki mutasyonun birlikte görüldüğü 17 olgunun ise 16'sı çalışma grubunda biri ise kontrol grubundaydı (p=0.022), (Tablo 2).

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri ve inme için biyokimyasal risk faktörlerine göre dağılımı

	Çalışma grubu n=63	Kontrol grubu n=25	p
Yaş Medyan, (Minimum-Maksimum)	48 (19-63)	39 (28-57)	0.098
Cinsiyet Kadın/erkek	30/33	15/10	0.295
Total Kolesterol (mg/dl) (Ortalama±Standart sapma)	206.87±44.78	165.96±42.01	0.001
Trigliserid (mg/dl) (Ortalama±Standart sapma)	163.38±72.06	103.68±33.90	0.001
Folik asit (mg/dl) (Ortalama±Standart sapma)	5.10±2.08	7.41±3.22	0.002
Homosistein (mg/dl) (Ortalama±Standart sapma)	13.73±5.30	10.9±5.54	0.040
B12 vitamini (mg/dl) (Ortalama±Standart sapma)	235.75±170.70	234.24±76.15	0.966

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının inme için risk faktörlerine göre dağılımı

		Çalışma Sayı	n=63 Yüzde	Kontrol Sayı	n=25 Yüzde	p
Hipertansiyon	Var /Yok	18/45	28,6/71,4	0	0	0,003
Diabetes Mellitus	Var /Yok	4/59	6,3/93,7	0	0	0,197
Koroner arter Hastalığı	Var /Yok	12/51	19/81	3/22	12/88	0,428
Sigara kullanımı	Var /Yok	21/4	33,3/66,7	6/19	24/76	0,392
Alkol kullanımı	Var /Yok	8/55	12,7/87,3	1/24	4/96	0,225
Protrombin G20210A mutasyonu varlığı	Var /Yok	22/41	34,9/65,1	1/24	4/96	0,003
	Heterozigot /Homozigot	16/6		2/0		
Faktör V Leiden	Var /Yok	21/41	33,3/66,7	2/23	8/92	0,015
G1691A mutasyonu varlığı	Heterozigot /Homozigot	17/4		0/1		
Protrombin ve FaktörV Leiden mutasyonu birlikte varlığı	Var /Yok	16/47	25,4/74,6	1/24	4/96	0,022

Hasta grubunda total kolesterol, trigliserit, homosistein düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekken, folik asit düzeyi daha düşüktü (p değerleri 0.001, 0.001, 0.002, 0.04). B12 vitamini düzeyi ise her iki grupta benzerdi (p=0.966), (Tablo 1). Hasta grubunda protrombin G20210A mutasyonu saptanan olguların 16'sı heterozigot ve

6'sı homozigottu. FV Leiden G1691A mutasyonu saptanan 21 olgunun ise 17'si heterozigot ve 4'ü homozigottu. Çalışma grubunda FV Leiden G1691A, Protrombin G20210A mutasyonlarının varlığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı, (sırasıyla p=0.047, p=0.015). Hasta grubunda belirgin olarak daha yüksek olduğu

görülen protrombin G20210A, FV Leiden G1691A mutasyonları, hipertansiyon varlığı, total kolesterol, trigliserit, homosistein düzeyleri yüksekliği varlığı ile yapılan çok değişkenli analizde arteriyel inmede protrombin G20210A mutasyonu varlığının bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanırken ($p=0.035$ OR 12.5 %95 GA), FV Leiden G1691A mutasyonu varlığı ve diğer değişkenlerin bağımsız risk faktörü olmadığı görüldü, (Tablo 3).

Hasta grubunda lezyon lokalizasyonu olarak en sık orta serebral arter (MCA) takiben posterior serebral arter (PCA) olduğu görüldü. Lezyon lokalizasyonları FV Leiden G1691A ve Protrombin G20210A mutasyonlarının varlığı ve bunların homozigot ya da heterozigot olmasına göre değişkenlik göstermemektedir (sırasıyla $p=0.912$, $p=0.109$) (Tablo 4).

Tartışma

FV Leiden G1691A mutasyonu APC ile inaktivasyona dirençli Arg 506 Gln faktör V oluşumuna neden olmaktadır. Bu durumda ortaya

çıkan hiperkoagülabilité sıklıkla venöz tromboemboli riskinde artış ile kendini göstermektedir. Protrombin G20210A varlığında ise oluşan protrombin fibrin oluşumu ile hiperkoagülabilitéye neden olmaktadır (1). Sonuçta bu genlerde görülen polimorfizmler venöz tromboz riskini 2-4 kat artırmaktadır (7).

Literatürde protrombin G20210A mutasyonu ile iskemik inmelerden özellikle venöz tromboz arasında istatistiksel olarak belirgin bir ilişki olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (1,8). Arteriyel emboliler ile genetik mutasyonlar arasındaki ilişki ise muğlaktır. Bazı çalışmalarda protrombin G20210A mutasyonu ile miyokard enfarktüsünün (MI) insidansındaki artış arasında güçlü bir korelasyon olduğu protrombin G20210A mutasyonlu sigara içen Amerikalı genç kadınlarda MI riskinin 25 kat arttığı bildirilmiştir (9-11). Literatürde bu çalışmalarda bildirilenin aksine protrombin G20210A mutasyonunun iskemik arteriyel inme için risk faktörü olmadığını bildiren yayınlar da vardır. Bazı çalışmalarda protrombin G20210A mutasyonunun risk faktörü, FV Leiden mutasyonunun risk faktörü olmadığı belirtilirken,

Tablo 3. İskemik Arteriyel inme için bağımsız risk faktörleri

Risk Faktörü	OR	(% 95 GA)	p
Total kolesterol yüksekliği (>200 mg/dl)	1,29	0,29-5,70	0,732
Trigliserid yüksekliği (>200 mg/dl)	5,26	0,99-27,91	0,051
Homosistein yüksekliği (>15 mg/dl)	1,9	0,50-7,38	0,341
Hipertansiyon varlığı	0	0	0,998
Protrombin G20210A mutasyonu	12,5	1,19-131,2	0,035
Faktör V Leiden G1691A mutasyonu	1,4	0,19-10,56	0,735

Tablo 4. Hasta grubunda mutasyon varlığına göre lezyon lokalizasyonları

Lezyon lokalizasyonu	Faktör V Leiden G1691A mutasyonu			Protrombin G20210A mutasyonu		
	Mutasyon yok Sayı (yüzde)	Homozigot Sayı (yüzde)	Heterozigot Sayı (yüzde)	Mutasyon yok Sayı (yüzde)	Homozigot Sayı (yüzde)	Heterozigot Sayı (yüzde)
MCA	20 (47,6)	2 (50)	10 (58,8)	22 (53,7)	1 (16,7)	9 (56,2)
PCA	12 (28,6)	1 (25)	3 (17,6)	11 (26,8)	2 (33,3)	3 (18,8)
ACA	1 (2,4)	0	0	0	0	1 (6,2)
SCA	1 (2,4)	0	0	1 (2,4)	0	0
PİCA	0	0	1 (5,9)	0	1 (16,7)	0
Multiple iskemi	8 (19)	1 (25)	3 (17,6)	7 (17,1)	2 (33,3)	3 (18,8)
Toplam	42	4	17	41	6	16

MCA: Orta serebral arter, PCA: Posterior serebral arter, ACA: Anterior serebral arter, SCA: Superior serebellar arter, PİCA: Posterior inferior serebellar arter, Pearson Ki-kare testi Faktör V Leiden G1691A $p=0.912$, Protrombin G20210A $p=0.109$

bazı çalışmalarda bunun tersine FV Leiden mutasyonu risk faktörü ve protrombin G20210A mutasyonunun risk faktörü olmadığı, bazılarında ise iki mutasyonun da risk faktörü olmadığı bildirilmektedir. Ancak çalışmaların büyük çoğunluğunda her iki mutasyonda arteriyel inme grubunda daha sık görüldüğü belirtilmektedir (12-15). Bizim çalışmamızda ise ilk gruptaki çalışmalar ile uyumlu olarak arteriyel iskemik inme olan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında çalışma grubunda FV Leiden G1691A ve protrombin G20210A mutasyonlarının daha yüksek oranda olduğu, protrombin G20210A mutasyonunun ise arteriyel iskemik strokta bağımsız risk faktörü olduğu görüldü.

Bazı çalışmalarda oral kontraseptif kullanımı, gebelik, antifosfolipid antikorların varlığı gibi inme risk faktörlerine protrombin G20210A mutasyonunun eşlik etmesi durumunda iskemik inme riskinin arttığı bildirilmiştir. Yine sigara içimi ve metabolik hastalıklarla birliktelik durumunda da MI riskinde artış olduğu gösterilmiştir (12,16). Bizim çalışmamızdaki hasta grubunda ise genetik mutasyonlarla birlikte sigara içimi ve metabolik hastalık varlığı gibi risklerin oranı kontrol grubundan farklı değildir.

Lübnan'dan bildirilen bir çalışmada, çocukluk çağındaki arteriyel inme olgularında FV Leiden G1691A mutasyonu %37,5 oranında saptanmış ancak protrombin G20210A ile herhangi bir ilişki saptanmamıştır (17). Sağlıklı Lübnan popülasyonunda ise prevalans %14 olarak bildirilmiştir (18). Türkiye'den bildirilen bir çalışmada FV Leiden G1691A mutasyonu arteriyel inme geçirmiş çocuklarda %11,1 bildirilirken, sağlıklı olanlarda prevalans %7,1 oranında bildirilmiştir (19). Yine Türkiye'den bildirilen periferik arter trombozlarına yönelik bir prevalans çalışmasında FV Leiden G1691A mutasyonunun prevalansı %20 olarak saptanmış ve bu değer kontrollere göre istatistiksel olarak belirgin derecede anlamlı bulunmuş, aynı çalışmada protrombin G20210A mutasyonunun prevalansı kontrollere göre yüksek bulunmamıştır (20). Ülkemizden bildirilen biri 142 ve diğeri 43 arteriyel iskemik inme hastası ile yapılmış iki ayrı çalışmada hasta ve kontrol grupları arasında FV Leiden G1691A ve protrombin G20210A mutasyon oranları yönünden anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (21,22). Bizim çalışmamızda arteriyel trombozlu hastalar arasında FV Leiden G1691A ve protrombin G20210A mutasyonu oranları önceki çalışmalarda bildirilenlerden daha yüksek ve sırasıyla %33,3 ve 34,9 idi. Her iki mutasyonda gerek homozigot gerekse heterozigot

olarak arteriyel inme grubunda kontrollere göre belirgin olarak daha yüksek orandaydı.

Normal popülasyondaki FV Leiden G1691A mutasyonu prevalansı farklı coğrafi bölgelere ve etnik kökenlere sahip bireylerde değişiklik göstermektedir. Bu konuda %2'den 14'e kadar değişen rakamlar bildirilmektedir (23). Avrupadaki en yüksek prevalans oranları Yunanistan (%14) ve Türkiye'den (%7,1) bildirilmiştir (19,24).

Literatürde FV Leiden G1691A ve protrombin G20210A mutasyonlarının venöz tromboemboli riskini artırdığı konusunda fikir birliği mevcuttur. Bu mutasyonların arteriyel inme gelişimindeki rolü konusunda ise çeşitli coğrafik ve etnik kökenlerden yapılan çalışmalarda oldukça çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Venöz trombozların çalışmaya dahil edilmediği bizim çalışmamızda ise ön planda protrombin G20210A mutasyonu olmak üzere her iki mutasyonun varlığının da arteriyel iskemik inmede daha fazla olduğu saptanmıştır.

Çalışmanın limitasyonları arasında retrospektif bir çalışma olması ve kontrol grubunu oluşturan olgu sayısının düşük olması yer almaktadır.

FV Leiden G1691A ve protrombin G20210A mutasyonlarının varlığı venöz trombozun yanı sıra arteriyel iskemik inme riski de artmaktadır. Özellikle 60 yaş altında iskemik arteriyel inme geçiren bireylerde etyolojinin daha net ortaya konabilmesi ve risk değerlendirilmesi yapılabilmesi için hastada koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diabetes mellitus atriyal fibrilasyon gibi bilinen herhangi bir risk faktörü saptanmış olsa bile bu mutasyonlara yönelik tarama yapmak uygun olacaktır. Konunun daha fazla aydınlatılabilmesi için daha geniş katılımın sağlandığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Kalpage HA, Sumathipala DS, Goonasekara HW, Dissanayake VH. A Study on Hereditary Thrombophilia and Stroke in a Cohort from Sri Lanka. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25(1): 102-109.
2. Ranellou K, Paraskeva A, Kyriazopoulos P, Batistatou A, Evangelou A, El-Aly M, et al. Polymorphisms in prothrombotic genes in young stroke patients in Greece: a case-controlled study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015; 26(4): 430-435.
3. de Paula SA, Ribeiro DD, Carvalho M, Cardoso J, Dusse LM, Fernandes AP. Factor V Leiden and increased risk for arterial thrombotic disease in young Brazilian patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006; 17(4): 271-275.

4. Lenicek KJ, Ethuranovic V, Bronic A, Coen Herak D, Mejaski-Bosnjak V, Zadro R. Multiple presence of prothrombotic risk factors in Croatian children with arterial ischemic stroke and transient ischemic attack. *Croat Med J* 2013; 54(4): 346-354.
5. Mishra MN, Kalra R, Rohatgi S. Clinical profile, common thrombophilia markers and risk factors in 85 young Indian patients with arterial thrombosis. *Sao Paulo Med J* 2013; 131(6): 384-388.
6. Dong J, Elmadhoun O, Ma X. Aetiological diagnosis of middle-aged and elderly cryptogenic ischaemic cerebral vascular disease. *Neurol Res* 2015; 37(8): 744-749.
7. Anjana RM, Lakshminarayanan S, Deepa M, Farooq S, Pradeepa R, Mohan V. Parental history of type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, and cardiometabolic risk factors in Asian Indian adolescents. *Metabolism* 2009; 58(3): 344-350.
8. Catto A, Carter A, Ireland H, Bayston TA, Philippou H, Barrett J, et al. Factor V Leiden gene mutation and thrombin generation in relation to the development of acute stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(6): 783-785.
9. Saadatinia M, Salehi M, Amini G, Seyyed Agha Miri N. The impact of prothrombin (G20210A) gene mutation on stroke in youths. *ARYA Atheroscler* 2012; 8(1): 9-11.
10. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, Psaty BM, Raghunathan TE, Vos HL. A common prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood* 1997; 90(5): 1747-1750.
11. Dostálová G, Bělohávek J, Hlubočká Z, Bayerová K, Bobčiková P, Kvasnička T, et al. Multiple thrombophilia mutations as a possible cause of premature myocardial infarction. *Wien Klin Wochenschr* 2017; 129(13-14): 503-508.
12. Bushnell CD, Goldstein LB. Diagnostic testing for coagulopathies in patients with ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31(12): 3067-3078
13. Pirhoushiaran M, Ghasemi MR, Hami J, Zargari P, Sasan Nezhad P, Azarpazhooh MR, et al. The Association of Coagulation Factor V (Leiden) and Factor II (Prothrombin) Mutations With Stroke. *Iran Red Crescent Med J* 2014; 16(11): e11548.
14. Linnemann B, Schindewolf M, Zgouras D, Erbe M, Jarosch-Preusche M, Lindhoff-Last E. Are patients with thrombophilia and previous venous thromboembolism at higher risk to arterial thrombosis? *Thromb Res* 2008; 121(6): 743-750.
15. Matthijs S, Boekholdt SM, Kramer MHH. Arterial Thrombosis and the Role of Thrombophilia. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33(6): 588-596.
16. Doggen CJ, Cats VM, Bertina RM, Rosendaal FR. Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors: increased risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin 20210A. *Circulation* 1998; 97(11): 1037-1041.
17. Muwakkat SA, Majdalani M, Hourani R, Mahfouz RA, Otrick ZK, Bilalian C, et al. Inherited thrombophilia in childhood arterial stroke: data from Lebanon. *Pediatr Neurol* 2011; 45(3): 155-158.
18. Tamim H, Finan RR, Almawi WY. Prevalence of two thrombophilia predisposing mutations: factor V G1691A (R506Q; Leiden) and prothrombin G20210A, among healthy Lebanese. *Thromb Haemost* 2002; 88(4): 691-692.
19. Gurgey A, Mesci L. The prevalence of factor V Leiden (1691 G-->A) mutation in Turkey. *Turk J Pediatr* 1997; 39(3): 313-315.
20. Ozmen F, Ozmen MM, Ozalp N, Akar N. The prevalence of factor V (G1691A), MTHFR (C677T) and PT (G20210A) gene mutations in arterial thrombosis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2009; 15(2): 113-119.
21. Öztürk KH, Özgöz A, İçduygu FM ve ark. Serebrovasküler Olay Geçiren Genç Hastalarda Protrombotik Gen Polimorfizmleri. *J Clin Anal Med* 2013; 4(4): 273-276.
22. Demir R , Atış Ö , Özel L , Doğan H , ve ark. Genç İskemik Stroklu Hastalarda Protrombotik Gen Polimorfizmleri ve Strok Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. *Sakarya Med J* 2014.99810. doi: 10.5505
23. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346(8983): 1133-1134.
24. Chaida C, Gialeraki A, Tsoukala C, Mandalaki T. Prevalence of the FVQ506 mutation in the Hellenic population. *Thromb Haemost* 1996; 76(1): 127.