

## Serebral Venöz Trombozlu Hastalarda Multipl Trombotik Gen Mutasyonları: Üç Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Multiple Thrombotic Gene Mutations in Patients with Cerebral Venous Thrombosis: Three Case Reports and Literature Review

Zeynep Özözen Ayas<sup>1</sup>, Ruhsen Öncel Öcal<sup>2</sup>, Dilcan Kotan<sup>1</sup>, Ayhan Bölük<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Sakarya, Türkiye

<sup>2</sup>Başkent Üniversitesi Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

### ÖZET

Serebral venöz tromboz (SVT) daha çok genç erişkin hastalarda görülmekle birlikte her yaş grubunda rastlanılabilen, çok çeşitli klinik bulgularla seyreden, genellikle iyi prognoza sahip bir hastalıktır. Etiyolojinin belirlenmesinde geniş çaplı bir araştırma gerekmektedir. SVT için belirgin bir risk faktörü varlığında bile genetik trombotik faktörlerin her hastada sistematik olarak araştırılması gereklidir. Trombotik gen mutasyonu koagülasyon bozukluğuna neden olan önemli herediter nedenler arasındadır. Tekli gen mutasyonu görülebildiği gibi, daha nadir olarak multipl gen mutasyonları da saptanabilmektedir. Burada multipl gen mutasyonlarına sahip serebral venöz tromboz nedeni ile takip edilen üç hastadan bahsedilecektir.

**Anahtar Sözcükler:** Serebral venöz tromboz, trombotik gen mutasyonları

**Geliş Tarihi:** 13.08.2014

**Kabul Tarihi:** 15.10.2014

### ABSTRACT

Although cerebral venous thrombosis (CVT) is mostly seen in young adults, it is a disease that affects all age groups, has a broad range of symptoms, and usually carries a good prognosis. Extensive tests and examinations are needed to determine its etiology. Even in the presence of a marked risk factor, genetic thrombotic factors should be systematically investigated. Thrombotic gene mutations are among the most important hereditary causes of coagulation defects. Single gene mutations may be observed, as well as multiple gene mutations can rarely be detected. Here, we report three patients with cerebral venous thrombosis who had multiple gene mutations.

**Key Words:** Cerebral venous thrombosis, thrombotic gene mutations

**Received:** 08.13.2014

**Accepted:** 10.15.2014

### GİRİŞ

Serebral venöz tromboz (SVT) daha çok genç erişkin hastalarda görülmekle birlikte her yaş grubunda rastlanılabilen, çok çeşitli klinik bulgularla seyreden, genellikle iyi prognoza sahip bir hastalıktır. SVT'nun gerçek sıklığı çok çeşitli klinik bulgulara sahip olduğundan tam olarak bilinmemektedir. Serebral venlerin ve sinüslerin trombozu, serebrovasküler hastalıkların (SVH) % 0,5'ini oluşturur(1). Etiyolojinin belirlenmesinde geniş çaplı bir araştırma gerekmektedir. Buna rağmen hastaların % 15'inde etiyojolojiye dair herhangi bir neden saptanamamaktadır(2). Gebelik ve postpartum dönem, oral kontraseptif ilaçların kullanımı (OKS), sistemik inflamatuvar hastalıklar, malignite, enfeksiyon, koagülasyon bozuklukları, hematolojik patolojiler bilinen önemli nedenlerdir. Çoğu zaman birden fazla nedenin birlikteliği de söz konusudur. Tüm hastaların % 34'ünde protrombotik bir durum, % 22 hastada genetik bir protrombotik durum saptanmıştır(3). Trombotik gen mutasyonları koagülasyon bozukluğuna neden olan önemli herediter nedenler arasındadır. Tek başına görülebildikleri gibi, daha nadir olarak multipl gen mutasyonları saptanabilmektedir. Bu olgu sunumunda multipl gen mutasyonlarına sahip serebral venöz tromboz nedeni ile takip edilen üç hastadan bahsedilecektir.

### OLGU SUNUMLARI

#### Olgu 1

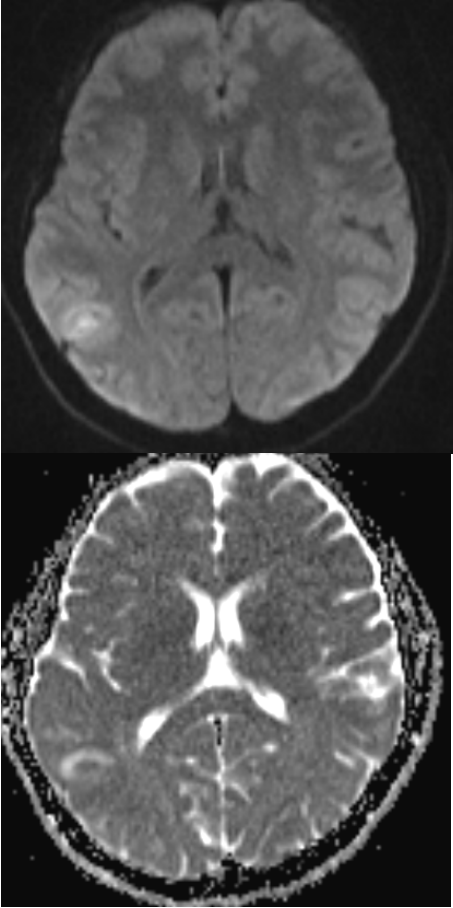
On sekiz yaşında postpartum 40. gününde olan hasta başının sağ yarımında lokalize şiddetli baş ağrısı ile bulantı, kusma ve sola adversif sekonder jeneralize epileptik nöbet nedeniyle hastaneye başvurdu. Özgeçmiş ve soygeçmişinde belirli bir özellik saptanmayan ve sağlıklı ilk gebelik ve doğum öyküsü olan hastanın nörolojik muayenesinde bilinci konfüze olup, diğer nörolojik muayene bulgularında anormallik saptanmadı. Rutin hemogram, biyokimya ve hormon testlerinde anormal sonuca rastlanmadı. Elektrokardiyografisi (EKG), normal sinüs ritminde olan hastada herhangi bir enfeksiyon odağı saptanmadı. Kranial magnetik rezonansda (MR) sağ oksipital bölgede venöz enfarkt, MR venografide sağ transvers ve sigmoid sinüste oklüzyon saptandı (Şekil 1 a-b, 2, 3) Elektroensefalografide (EEG), sağ hemisferde paroksizmal deşarjlar saptanan hastaya antiepileptik tedavi başlanarak nöbeti kontrol altına alındı. Takip eden günlerde hastanın bilinci açıldı. Kontrol nörolojik muayenesi normaldi. Etiyojolojiye yönelik araştırmasında vaskülit markerları negatif, protein C (PC), protein S (PS), antitrombin III (AT III) ve homosistein düzeyleri normal, herediter trombotik gen mutasyonları panelinde ise Faktör V Leiden (FVL), Protrombin (PrT) G20210A, metiltetrahirofolat redüktaz (MTHFR) C677T heterozigot mutasyonları saptandı. Hasta antikoagülan tedavi ile takibe alındı.

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:** Dr.Zeynep Özözen Ayas, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Sakarya, Türkiye  
E-posta: zozozen@hotmail.com

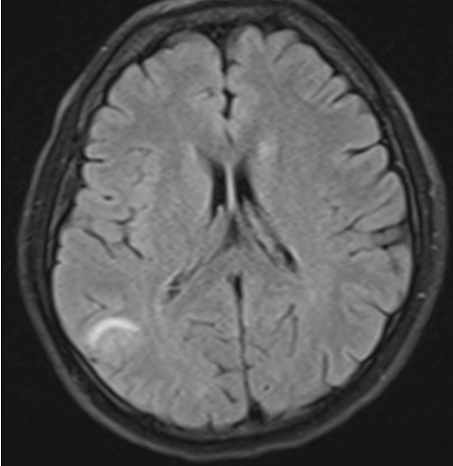
©Telif Hakkı 2015 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2015 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

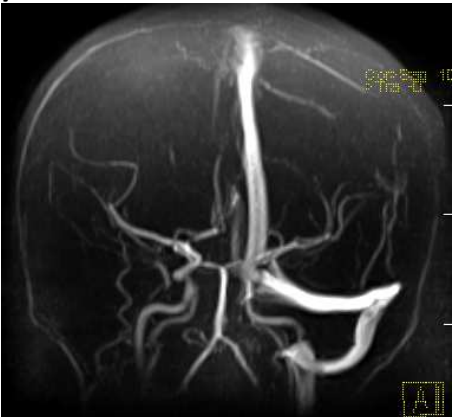
doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2015.11>



Şekil 1 a-b Difüzyon ve Apparent Diffusion Coefficient MR'da sağ oksipital venöz enfarkt



Şekil 2 Flair MR'da venöz enfarkt



Şekil 3 MR venografide sağ transvers ve sigmoid sinüste oklüzyon

### Olgu 2

Yirmi yaşında otuz altı haftalık gebeliği olan hasta, ani başlayan baş dönmesi, bulantı, kusma ve çift görme şikayetleri ile acil servise başvurdu. Özgeçmişinde bilinen sistemik bir hastalığı olmayan hastanın gebeliğinin öncesinde sigara içme hikayesi mevcuttu. Nörolojik muayenesinde bilinci konfüze, konuşması dizartrik olup, motor muayenesi normal idi. Serebellar, duyu muayenelerine koöper olamayan hastanın bilateral plantar yanıtı fleksördü. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde anemi dışında belirgin anormal sonuç saptanmadı. EKG'de anormallik saptanmayan hastada herhangi bir enfeksiyon bulgusuna rastlanılmadı. Kranial MR incelemesinde sağ serebellar hemisferde 4. ventrikülü kısmen komprese eden geniş ve sol serebellar hemisfer medialinde venöz enfarkt alanları izlendi. MR venografide sağ transvers sinüste parsiyel tromboz saptandı. Hastanın gebeliği sonlandırıldı. Yoğun bakım ünitesinde takibe alındı. Antiödem tedavi ile takibinin 3. gününde şuuru bozulan olgunun, muayenesinde sağ pupil anizokorik, bilateral Babinski pozitif. Posterior sistemde ödemi arttığından acil dekompresyon operasyonuna alındı. Yirmi beş günlük hastanedeki izlemi sonrasında nörolojik muayenesi sağ motor parezi (5-/5) ve sağ hemihipoesteziye kadar geriledi. Hastanın etiyolojik araştırmasında transtorasik ekokardiyografide anormallik saptanmadı. Vaskülit markerları negatif, PC, PS, AT III ve homosistein düzeyleri normaldi. Herediter trombotik gen mutasyon panelinde ise Prt G20210A, Faktör XIII, MTHFR A1298C heterozigot mutasyonları saptandı. Hasta antikoagülasyon tedavisi ile takibe alındı.

### Olgu 3

Elli dokuz yaşındaki hipertansiyon ve koroner arter hastalığı tanılıyla izlenen kadın hasta başağrısı ve bulantı, kusma şikayetleriyle hastaneye başvurdu. Hastanın herhangi bir antiagregan ve antikoagulan tedavi kullanmadığı öğrenildi. Nörolojik muayenesinde papil ödem dışında anormallik saptanmadı. Rutin biyokimyasal testleri normal sınırlarda olan hastanın EKG'si normal sinüs ritmindeydi. Kranial MR tetkikinde belirgin parankimal patoloji saptanmayan hastanın papil ödemi etiyolojisine yönelik yapılan serebral MR venografide sol transvers sinüs ve juguler vende oklüzyon saptandı. Herhangi bir enfeksiyon bulgusu saptanmayan hastanın vaskülit markerları negatif, homosistein düzeyi normal sınırlarda, herediter trombotik gen panelinde FVL ve MTHFR C677T heterozigot mutasyon saptandı. Hasta antikoagülasyon tedavisi başlanarak takibe alındı.

## TARTIŞMA

SVT, hastalığın erken tanısı ve uygun tedavisi ile ölüm, ağır özürüllüğün % 10'unun altında olduğu, genellikle iyi prognoza sahip bir hastalıktır. SVT'da geniş çaplı etiyolojik araştırma gerekmektedir. SVT için belirgin bir risk faktörü varlığında bile genetik trombotik faktörlerin her hastada sistemik olarak araştırılması gereklidir(2). Çoklu risk faktörü varlığının tromboz riskini belirgin olarak arttırdığı vurgulanmaktadır(2). Altı yüz yirmi dört hastanın incelendiği ISCVT (Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis) çalışmasında olguların % 44'ünde birden fazla neden ve % 22'sinde herediter trombotik faktörler bildirilmiştir(3).

Sinüs ven trombozunun etiyolojisinde gebelik, postpartum dönem, OKS, L-asparaginaz, ovarian hiperstimülasyon ve androjen tedavi ilaçları, Behçet hastalığı, Lupus eritamatozus, Wegener, Sarkoidoz gibi sistemik inflamatuvar hastalıklar, malignite, PC, PS, AT III eksikliği ve FVL mutasyonu, Prt gen mutasyonu, lupus antikoagulan varlığı gibi koagülasyon bozuklukları, polistemi, orak hücreli anemi, hematolojik patolojiler, ağır dehidratasyon, nefrotik sendrom, hiperhomosisteinemi gibi sistemik nedenler, lokal enfeksiyonlar, arteriovenöz malformasyonlar, metastazlar gibi lokal nedenler bulunmaktadır(2).

FVL mutasyonu venöz tromboembolide en sık rastlanılan genetik risk faktörüdür(4,5). Fizyolojik durumlarda trombin, endotelial yüzeye bağlandığı zaman PC'yi aktive protein C'ye (APC) çevirir. Sonrasında APC kofaktör Va ve VIIIa'yi inaktive eder(6). Böylece pıhtılaşmayı önleyici etkisini gösterir. APC rezistansında ise faktör V (FV) geninin 10. ekzonunda 1691. nükleotidde guanin yerine adenin geçmesi ile oluşan (G1691A) mutasyon gen ürününde 506. aminoasit olan argininin glutamine değişmesine neden olarak PC ile FV arasındaki etkileşim bozulmaktadır(7,8). Sonuçta, mutant faktör olarak adlandırılan FVL ile APC'nin antikoagülasyon özelliği bozulmakta ve tromboza eğilim artmaktadır(6).

Genel popülasyondaki FVL allelik sıklığı % 1-8 olarak bildirilmiştir(9). Yapılan başka bir çalışmada ise FVL mutasyonunun toplumdaki sıklığı homozigot % 0,05, heterozigot % 5 olarak bildirilmiştir(10). Türk toplumunda yapılan bir çalışmada FVL mutasyon sıklığı % 10 olarak bildirilmiştir(11). Tüm herediter trombofil vakalarının % 25'ini oluşturur(12). Dentali ve ark'nın çalışmasında FVL mutasyonunun SVT gelişimine katkısı olan risk faktörü olarak bildirilmiştir(13).

Heterozigot FVL mutasyonu tromboz riskini 5-10 kat arttırırken, homozigot olanlarda bu risk 50-100 kat artmaktadır.(5) Hindistan ve Tunus'ta yapılan çalışmalarda da FVL ve SVT arasında anlamlı ilişki saptanmıştır(14,15). Ülkemizde yapılan Kocatürk ve ark'nın çalışmasında 14 hastanın 3 tanesinde heterozigot FVL mutasyonu bildirilmiştir(16). En sık görülen mutasyon FVL olmasına rağmen, bizim çalışmamızda gebe olan 2. olgumuzda FVL mutasyonu saptanmazken diğer 2 olguda heterozigot mutasyon saptandı.

Prt G20210A mutasyonun plazma protrombin miktarının artmasına neden olduğu pek çok çalışmada gösterilmiş olup, bu mutasyonun tromboz riskini 2,7-3,8 kat arttırdığı ve venöz trombozların en yaygın ikinci herediter risk faktörü olduğu bildirilmiştir(5). Protrombini kodlayan genin çevrilmeyen bölgesinde nükleotid 20210'da guaninin adenine transisyonunu içerir(17). Bu mutasyon plazma protrombin seviyesini % 30 arttırır.

Prt gen mutasyonu genel populasyonda % 2-3 arasında bulunur. Yapılan bir çalışmada SVT tanısı olan hastalar içerisinde bu mutasyon sıklığı % 11 olarak bildirilmiştir. Tek başına varlığı FVL mutasyonundan daha yüksek oranda tromboz eğilimi oluşturur(18). Bu çalışmaların aksine 4916 olgunun prospektif olarak değerlendirildiği 'The Physicians Health Study' analizinde myokard infarktüsü, inme veya venöz tromboz için bu mutasyonun tahmini oranı 1,05 bulunmuş (19). Bu mutasyonun OKS kullanımı ile beraber olması SVT riskini 10,2 kat arttırmaktadır(20). Bizim olgularımızın 2 tanesinde mutasyon heterozigot saptandı. Bu hastalardan bir tanesi gebe iken diğer bir hasta da postpartum dönemdedir.

Folat metabolizmasında görev alan MTHFR enziminde meydana gelen mutasyon sonucu 5-metiltetrahidrofolat (MTHF) düzeyi azalmakta, 5,10-MTHF miktarı ve plazma homosistein düzeyi önemli oranda artmaktadır(21). Özellikle C677T polimorfizmi olmak üzere bu mutasyonlar homosisteinin metionine remetilasyonu sonucu artan total homosistein seviyesinin önemli genetik belirleyicileridir(22). MTHF 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(23). Friedman ve ark'nın yaptığı 377 yahudi olgulu analizde MTHFR A1298C mutasyonunun prevalansını, MTHFR C677T prevalansından daha yüksek bulmuşlardır. Hastaların % 44,8'inin normal, % 42,3'ünün heterozigot mutant ve % 12,8'inin homozigot mutant olduğunu bildirilmişlerdir (21).

Kluijtmans ve ark'nın çalışmasında MTHFR geni C677T varyantı koroner arter hastalıkları, periferik arter hastalıkları ve venöz tromboz ile önemli birliktelik göstermektedir(24). MTHFR geni C677T varyantı için Türk toplumdaki TT homozigot mutant genotipinin sıklığı % 5-9 olarak bildirilmiştir(25).

Hiperhomosisteinemi; tromboz dahil olmak üzere pek çok kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık için risk oluşturmaktadır. Bu mutasyon homosistein yüksekliğine yol açıyorsa klinik olarak anlamlıdır(26). Bu mutasyon toplumda % 14 oranında saptanmıştır. Bir çalışmada toplam 17 hastanın 11 tanesinde heterozigot saptanmış bunlarinsa sadece 1 tanesinde homosistein yüksekliği saptanmıştır(16). 3 olgumuzda da MTHFR mutasyonu saptanmış olsa da, hiçbirinde homosistein yüksekliğine rastlanmamıştır. Ayrıca 3 hastamızda PC, PS, AT III eksikliği yine incelenmiş olup, hiçbir hastada saptanmamıştır.

Gebelik önemli bir protrombotik durumdur. Gebelikte von Willebrand faktör, faktör VIII, FV ve fibrinojen gibi koagülasyon proteinleri artmakta, PS azalmakta ve APC direnci gelişmektedir(27,28). Bir çalışmada gebelik esnasında venöz tromboembolizmin 10 kat arttığı gösterilmiştir(29). Başka bir çalışmada gebelikleri sırasında venöz tromboemboli geçiren olguların % 40-60'ında herediter APC direnci saptanmıştır(30). Semptomatik FVL mutasyonu olan ailelerin gebe bireylerinde tromboz insidansı % 14'tür. Prt gen mutasyonu taşıyan gebelerdeki göreceli tromboz riskinin en az FVL mutasyonunu taşıyanlar kadar arttığı bildirilmiştir(31). Gebelikleri sırasında venöz tromboemboli geçiren 119 hastanın incelendiği çalışmada FVL ve prt gen mutasyonlarının birlikteliği çok yüksek riski vurgulamaktadır(31). Benzer şekilde ilk olgumuzda FVL ve prt gen mutasyon birlikteliği saptanmıştır. Gebelikte süresinde son trimesterde de risk ayındır, ancak postpartum dönemde sıklık artmıştır(32,33). Postpartum dönemde gelişen serebral ven trombozları olguların neredeyse yarısından fazlasında postpartum 3-4. günlerde herhangi başka bir tetikleyici neden olmaksızın ortaya çıkar. Gelişmiş ülkelerde sıklığın 10 katına ulaşabildiği belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada postpartum dönemde doğum öncesi döneme göre riskin 3-8 kat arttığı saptanmıştır(34). Bizim de ilk olgumuz postpartum dönemde, ikinci olgumuz ise son trimesterde SVT tanısı almıştır.

ISCVT verilerine göre en sık neden OKS (% 54,3) kullanımı ve takiben genetik hiperkoagülasyon (% 22,4), gebelik, postpartum (% 20,1) olarak rapor edilmiştir(2). Diğer bir çalışmada en sık postpartum (% 44,8) dönem ve genetik hiperkoagülasyon (% 24,1) saptanmıştır(16). Birden fazla etiyoloji saptanan hasta ISCVT çalışmasında % 44, Kocatürk ve ark'nın çalışmasında % 24,1 olarak saptandı(3,16). En sık belirlenen beraberlik ise östrojenin tetiklediği hiperkoagülasyon durumu ile herediter trombofili beraberliğidir(3). Literatür verilerine benzer şekilde ilk olgumuzda postpartum dönem ile ikinci olguda gebelik ile herediter multipl trombotik gen mutasyonlarının varlığının trombozu kolaylaştırdığı düşünülmüştür.

## SONUÇ

Üç olgumuzda da vurgulandığı gibi SVT'lu hastaların etyolojik araştırmasında aynı hastada birden çok risk faktörünün özellikle de çoklu gen mutasyonlarının birlikteliğinin önemi üzerinde durulmuştur.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## KAYNAKLAR

- Sapoznik G, Barinagarmenteria F, Brown RD Jr, Bushell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. 4th ed. Stroke 2011;42:1158-92.
- Afşar N, Aktan S. [Cerebral venous thrombosis]. Balkan S, editör. Serebrovasküler Hastalıklar. 3.Baskı. Ankara, Güneş kitabevi; 2009.p.135-46.
- Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarmenteria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT) Stroke 2004;35:664-70.
- Giround M, Milan C, Beuriat P, Gras P, Essayagh E, Arveux P, et al. Incidence and survival rates during a two-year period of intracerebral and subarachnoid haemorrhages, cortical infarcts, lacunes and transient ischemic attacks. The Stroke Registry of Dijon. Int J Epidemiol 1991;20:892-9.
- 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. Pathol. Lab Med. 2001;125:105-11.
- Huisman MV, Rosendaal F. Thrombophilia. Curr Opin Hematol 1999;6:291-7.
- Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 1994 ;369:64-7.
- Hajjar K A. Factor V leiden: An unselfish gene? NEJM 1994;331:1585-7.
- Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V leiden. Lancet 1995;346:1133-4.
- Markus HS, Ali N, Swamiathan R, Sankaralingam A, Molley J, Powell J. A common polymorphism in the Methylenetetrahydrofolat Reductase gene, homocysteine and ischemic cerebrovascular disease. Stroke. 1997;28:1739-43.
- Akar N, Akar E, Dalgin G, Sozuoz A, Omurlu K, Cin S. Frequency of Factor V 1691 (G-A) mutation in Turkish population. J Thromb Haemost.1997;78:1527-9.
- Handin RI. Bleeding and thrombotic disorders In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. Harrison's principles of internal medicine, 16th ed. New York, McGraw-Hill; 2005.p.277-8.
- Dentali F, Crowther, AgenoW. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: A meta-analysis. Blood 2006;107:2766-73.
- Pai N, Ghosh K, Shetty S. Hereditary thrombophilia in cerebral venous thrombosis: a study from India. Blood Coagul Fibrinolysis. 2013;24:540-3.
- Ben Salem-Berrabah O, Fekih-Mrissa N, N'siri B, Ben Hamida A, Benammar-Elgaaied A, Gritli N, et al. Thrombophilic polymorphism - factor V Leiden G1691A, protrombin G20210A and MTHFR C677T - in Tunisian patients with cerebral venous thrombosis. J Clin Neurosci. 2012; 19:1326-7.
- Kocatürk Ö, Coşkun Ö, Öcal R, İnan E, Özkan S. [Retrospective analysis of risk factors and etiological reasons and features of therapy in patients with cerebral venous thrombosis]. J of Adnan Menderes University Medical Faculty.2012;13:13-8.

17. Bushnell CD, Goldstein LB. Diagnostic testing for coagulopathies in patients with ischemic stroke. *Stroke* 2003;31:3067-78.
18. Wysokinska EM, Wysokinski WE, Brown RD, Karnicki, Gosk-Beirska I, Grill D, et al. Thrombophilia differences in cerebral venous sinus and lower extremity deep venous thrombosis. *Neurology* 2008; 70:627-33.
19. Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP. G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis in a large cohort of US men. *Circulation* 1999;99:999-1004.
20. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998;338:1793-7.
21. Friedman G, Goldschmidt N, Friedlander Y, Ben-Yehuda A, Selhub J, Babaey S, et al. A common mutation A1298C in human methylenetetrahydrofolate reductase gene: association with plasma total homocysteine and folate concentrations. *J Nutr* 1999;129:1656-61.
22. Frost 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;10:111-3.
23. 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 Methylenetetrahydrofolate Reductase gene C677T polymorphism was a risk factor thrombotic stroke: a multicenter case-control study in China. *Stroke* 2003;34:2085-90.
25. Sazci 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.
26. McBane RD 2nd, Tafur A, Wysokinski WE. Acquired and congenital risk factors associated with cerebral venous sinus thrombosis. *Thromb Res* 2010;126:81-7.
27. Mc Coll MD, Walker ID, Greer IA. The role of inherited thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:756-66.
28. Stirling Y, Woolf L, North WRS, Seghatchian MJ, Meade TW. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemostas* 1984; 52:176-82.
29. Eldor A. Thrombophilia, thrombosis and pregnancy. *Thromb Haemost* 2001;86:104-11.
30. Bokarewa MI, Bremme K, Blomback M. Arg 506-GLN mutation in Factor V and risk of thrombosis during pregnancy. *BR J Haematol* 1996; 92:473-8.
31. Gerhardt A, Scharf RE, Beckman BE, Struve S, Bender HG, Pillny M, et al. Prothrombin and Factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and puerperium. *N Engl J Med* 2000; 342:374-80.
32. Agostoni E, Aliprandi A, Longoni M. Cerebral venous thrombosis. *Expert Rev Neurother* 2009;9:553-64.
33. Martinelli I, De Stefano V, Taioli E, Paciaroni K, Rossi E, Mannucci PM. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 2002; 87:791-5.
34. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1183-8.