



Obstrüktif Uyku Apneli Hastalarda Faktör XIII V34L Polimorfizminin Etkisi

Nadir Koçak*, Filiz Özen**, Taha Bekçi***

* Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü, Konya

**Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü, İstanbul

*** Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Bölümü, Konya

Amaç: Obstrüktif uyku apne sendromunda (OUAS) organizma hipoksik etkilere maruz kalmaktadır. Kronik hipoksi kardiyovasküler sistem üzerinde trombotik, vazoaktif ve inflamatuvar etkilere sahiptir. Bu da kardiyovasküler hastalık gelişimine yol açansüreçleritetiklemektedir. Aynı patolojik etkilere maruz kalmalarına rağmen OUAS'nun progresyonunda hastalar arasında belirgin farklar gözlemlenmektedir. Bireysel koruyucu faktörlerin bu farklılıkların oluşmasında etkili olduğu sanılmaktadır.

Bazı çalışmalarda fibrin stabilize edici faktör olarak ta bilinen faktör XIII'ün Val34Leu polimorfizminin kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu bir etki gösterdiği rapor edilmiştir. Bu çalışmalar ışığında bu polimorfizmin OUAS hastalarının progresyonundaki farklılıkların oluşmasında herhangi bir etkiye sahip olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Hasta grubunu uyku laboratuvarımıza başvuran hastalardan seçtik. 44 normal OUAS hastası, 32 kardiyovasküler hastalıklı (KVH) OUAS hastası ve 43 kontrol grubu olmak üzere toplam 119 kişi çalışmamıza dahil edildi. Kontrol grubu OUAS semptomları göstermeyen Epworth uykusuzluk skala değeri 0 olan sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu. Gen mutasyonlarını belirlemek için periferik kan örneklerinden DNA izolasyonu yapıldı. Veriler SPSS 15.0 istatistik programı kullanılarak analiz edildi.

Sonuçlar: Hasta ve kontrol grupları arasında kilo ve BMI açısından önemli farklar bulunurken FXIII Val34Leu allel dağılımları açısından önemli bir farklılık bulunamamıştır.

Anahtar kelimeler: Obstrüktif Uyku Apne, Polimorfizm, Mutasyon

The Effect of Factor XIII V34L Polymorphism in Obstructive Sleep Apnea Patients

Aim: In the Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS), the organism is exposed to hypoxic effects. Chronic hypoxia has thrombotic, vasoactive and inflammatory effects on cardiovascular system. This triggers the processes progressing to cardiovascular disease. While the pathological effects to which the patients are exposed are the same, marked differences are observed between patients in the progression of OSAS. Individual protective factors are thought to be effective in the development of these differences. In some studies, it was reported that the Val34Leu polymorphism of Factor XIII, which is also known as fibrin-stabilizing factor, might have a protective effect against cardiovascular diseases. In the light of these studies, we aimed to investigate whether this polymorphism has any effects on the development of the differences in the progression of the OSAS patients.

Materials and Methods: The patient group was selected from patients admitted to the our Sleep Laboratory. Total 119 of subjects, 44 OSAS patients, 32 OSAS patients with cardio vascular diseases (CVD) and 43 controls were enrolled in the study. The control group consisted of healthy volunteers who had no symptoms of OSAS and scored 0 on the Epworth sleepiness scale. In order to determine gene mutations, DNA isolation was performed from peripheral blood samples. Data were analyzed by SPSS 15.0 package program.

Results: While mean weight and BMI were significantly different, no significant differences were found between patient and control groups in terms of FXIII Val34Leu allele distributions.

Key Words: Obstructive Sleep Apnea, Polymorphism, Mutation

Giriş

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) populasyonun yaklaşık %2-5'ini etkileyen uyku sırasında üst hava yollarının kısmen veya tamamen kapanmasına bağlı olarak ventilasyonun kesintiye uğramasıyla karakterize bir hastalıktır.¹ Bu kesintiler apne ve hipoapne atakları şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Obstrüktif apne

solunumun ≥ 10 saniye süre ile durması olarak tanımlanırken, hipoapne 10 sn ve daha fazla süreyle hava akımında en az %50 azalma ile birlikte oksijen saturasyonunda %3'lük düşme olarak tanımlanmaktadır. OUAS'nin teşhisi uyku sırasındaki apne-hipoapne indeksine bakılarak konmaktadır ve >5 değerler anlamlı kabul edilmektedir.

Basvuru Tarihi: 23 .11.2009, Kabul Tarihi: 31.12.2009

Apneye bağlı sık uyanma ataklarının oluşması bu hastaların gün boyu kendilerini yorgun ve uykusuz hissetmelerine yol açmaktadır.² OUAS başlangıçta obez orta yaşlı erkeklerin hastalığı olarak tanımlanmışsada günümüzde hastaların 1/3'ünün kadın olduğu ve normal vücut kitle indeksli (The body mass index-BMI) bireylerde de görülebileceği gösterilmiştir.³

OUAS'lu hastalarda hipertansiyon, kronik arter hastalığı, ateroskleroz ve strok gibi kardiyovasküler hastalıklara sıklıkla rastlanmaktadır. Yayınlanmış çalışmalarda OUAS kardiyovasküler hastalıklar için bilinen diğer risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörü olarak tarif edilmiştir.⁴⁻⁶

Apneye karşı oluşan nörohormonal ve hemodinamik yanıtların kardiyovasküler değişikliklerin oluşmasında etkili olduğu belirtilmiştir. Obesite, yüksek kan basıncı ve ileri yaş gibi OUAS'da sık rastlanan durumlarda kardiyovasküler hastalıkların (KVH) oluşmasına katkıda bulunmaktadır.⁷ OUAS'lı hastalarda koagülasyon kaskadında etkili faktörlerde artış olduğu tespit edilmiştir.

Koagülasyon kaskadı aktivite markırlarından olan trombin-antitrombin III (TAT) kompleks seviyelerindeki artışın yanında faktör XIIa ve VIIa seviyelerinin de artışı gösterilmiştir.⁸ Bunun yanında plazminojen aktivatör inhibitör I (PAI-1), total serum fibrinojeni ve kan viskozitesi OUAS'lı hastalarda artmıştır.⁹ Tüm bu bulgular OUAS'lı hastalarda pro ve antitrombotik kaskadlar arasındaki dengenin bozulduğunu ve protrombotik yöne kaydığını göstermektedir.¹⁰

Faktör XIII (FXIII), hemostazın sürdürülmesindeki vital rolünden dolayı fibrin stabilize edici faktör olarakta anılan koagülasyon kaskadının en son basamağında etkili bir enzimdir. FXIII 2 aktif A subünit ve 2 inhibitör B subünitinde oluşan tetramerik (A₂B₂) yapıda bir zimojendir ve plazmadaproenzim şeklinde bulunmaktadır.¹¹ F XIII-B temel olarak hepatositlerde sentezlenirken F XIIIa kemik iliğinde sentezlenmekte ve plazmada birleşerek tetramerik form oluşturmaktadırlar.¹² Plazmada faktör XIII trombinin proteolitik aktivitesi ve C a⁺2 yoluyla aktif transglutaminaza (FXIIIa) dönüştürülmektedir. Faktör XIII transglutaminaz aktivitesi yoluyla fibrin monomerleri arasında çapraz bağlar oluşturmakta ve bu da pıhtıyı fibrinolizise karşı daha dirençli hale getirmektedir.¹³

Faktör XIII'ün A ve B subünitleri sırasıyla kromozom 6p24-25 ve kromozom1q 31-31'de lokalizedir.¹⁴ F XIIIa'yı kodlayan genin ekzonunda rastlanan G-T transisyonu FXIII'ü kodlayan genlerde en sık rastlanan mutasyondur. Bu mutasyon A subünitinde Valinin (V)

Lösine (L) dönüşmesine yol açmaktadır (faktör XIII AL).Bu mutasyon trombinin FXIII üzerinde proteolitik aktivite gösterdiği bölgeyi etkileyerek FXIII'ün aktive edilmesini engellemektedir Bu mutasyon popülasyondaki yaygınlığından dolayı FXIII Val34Leu polimorfizmi olarak tanımlanmaktadır.¹⁵

FXIII Val34Leu polimorfizmi üzerinde yapılan çalışmalar daha çok bu polimorfizmin tromboza karşı koruyucu etkilerinin olabileceği varsayımı üzerinde yoğunlaşmıştır. FXIII Leu34 varyantı trombin tarafından Val34 varyantına göre 2.5 kat daha hızlı aktive edilmektedir. Bu ise FXIII'ün fibrin γ ve α zincirleriyle daha hızlı çapraz bağlar oluşturmasını sağlamaktadır. Bu da pıhtılaşmanın daha hızlı ve stabil olmasını sağlayarak tromboembolik olayların sınırlanmasını sağlamaktadır.¹⁶ Söz konusu etkilerinden dolayı bu polimorfizmin kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etkilerinin olabileceği gündeme gelmiş ve yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir.^{17,18}

Obezite, ileri yaş gibi risk faktörlerinin yanında OUAS kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır.

Bu haliyle OUAS'nun kardiyovasküler hastalıkların oluşumundaki temel moleküler mekanizmaların anlaşılmasında ipucu sunabilecek niteliklere sahip olduğu gözükmektedir.

OUAS'lı hastalarda mevcut ortak trombotik yatkınlığa karşın hastalığın progresyonunda gözlemlenen farklılıklar bazı koruyucu faktörlerin olabileceğini düşündürmektedir. Bu amaçla koagülasyon mekanizmasında tromboza karşı koruyucu etkilerinden bahsedilen FXIII Val34Leu polimorfizminin kardiyovasküler hastalığı olan (OUAS-KVH) ve olmayan (OUAS-normal) hastalarda ve kontrol grubunda dağılımını belirlemeye çalıştık.

Materyal veMetod

Çalışmamıza 119 kişi (43 kontrol grubu , 76 hasta) dahil edildi. Hastalar Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uyku Laboratuvarına başvuran OUAS'lı hastalar arasından seçildi. OUAS'lı hastalar iki gruba ayrıldı;¹ Kardiyovasküler hastalığı olan OUAS'lı hastalar (OUAS-KVH; n=32); (miyokard enfarktüs öyküsü olan 28 hasta, serebrovasküler olay öyküsü olan 2 hasta ve periferik damar hastalığı olan 2 hasta).²

Herhangi bir kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan OUAS'lı hastalar (OUAS-normal; n=44). Kontrol grubu gönüllü olma esasına dayalı olarak rastgele seçildi. Bilgilendirilmiş onam formu çalışmaya başlamadan önce tüm hastalara imzalatıldı.

Obstrüktif Uyku Apneli Hastalarda Faktör XIII V34L Polimorfizminin Etkisi

Tablo 1. Çalışılan grupların demografik ve klinik verileri

	Kontrol (Ort ± SH)	OUAS-Normal (Ort ± SH)	OUAS-KVH (Ort ± SH)	P
Yaş, yıl	41,28 ± 12,94	42,62 ± 7,47	46,78 ± 8,46	0.057
Ağırlık, kg	73,30 ± 8.12	80,70 ± 9,64	83,78 ± 8,28	0.00
VKI, kg/m ²	26,06 ± 3,08	28,34 ± 2,63	29,65 ± 4,67	0.00
AHI		41,58 ± 22,04	43,01 ± 19,20	0.561

*One-way-ANOVA ve Tukey analizi, OUAS= obstrüktif uyku apne sendromu, AHI= apne hipoapne indeksi, VKI= Vücut kitle indeksi, OUAS-normal =Kardiyovasküler hastalığı olmayan OUAS'lı hastalar,OUAS-KVH= Kardiyovasküler hastalığı olan OUAS'lı hastalar.

Kontrol grubu OUAS semptomları göstermeyen sağlıklı gönüllülerden seçildi ve epword skala skoru 0 olanlar kabul edildi. Vücut kitle indeksi kişilerin boy ve ağırlık ölçüleri temel alınarak hesaplandı.

Polisomnografi

Bütün hastalara en az bir defa polisomnografi (PSG) uygulandı. Hastaların elektroensefalografi (EEG), submental elektromyogram (EMG), leg EMG, elektrookülogram (EOG) ve elektrokardiyografi (EKG) kayıtları yapıldı; hava akımı burun kanülü yoluyla, oksijen saturasyonu (SaO₂) pulse oksimetre kullanarak ölçüldü ve karın hareketleri monitorize edilerek değerlendirildi. 10 sn'den fazla süren hava akımı kesilmesi apne olarak değerlendirildi.

Oksijen saturasyonunda ≤4'lük azalma veya fizyolojik uyanmanın eşlik ettiği en az 10 saniye süre ile hava akımında en az %50'lik azalma hipoapne olarak değerlendirildi.

Apne-hipoapne indeksi (AHI) >5 olan kişiler OUAS'lı kişiler olarak değerlendirildi ve çalışmamıza dahil edildi.

Örneklerin toplanması ve DNA izolasyonu

Hasta ve kontrol gruplarından 2 cc venöz tam kan alındı. Alınan kanlar EDTA'lı tüplere aktarıldı ve kullanılabildiği kadar +4 C°de buzdolabında muhafaza edildi.

Gen mutasyonlarının belirlenmesi

Hasta ve kontrol grubunun DNA'ları QIAamp DNA Blood Mini Kit (catalog numarası 51306; Qiagen) kullanılarak izole edildi.¹⁹

FXIII genin 2. ekzonu 5'GACCTTGTAAGTCAAAAATGTC3 ve 5'TGGTGCCCCGGGGCGTCAA CCTGCAAG3' (sırasıyla 67-89 ve 215-238. nükleotidlere denk gelmektedir) primerleri kullanılarak amplifiye edildi.²⁰ FXIII genin 214 G/T (Val34Leu) polimorfizmini saptamak için PCR ürünü Bsa HI (New England Biolabs, Beverly, MA, USA) restriksiyon enzimi ile

kesildi. Elde edilen DNA zincir fragmentleri akrilamid jelde elektroforez yoluyla yürütüldü.

Yürütülen fragmentler AgNO₃ ile boyanarak görüntüledi.²¹ Burada 119 bp'lik bant paternine karşılık gelenG alleli (VAal34) ve 134 bp'lik bant paternine karşılık gelenT alleli (Leu34) belirlendi.

İstatistik analiz

Verilerin analizi için SPSS 15.0 istatistik programı kullanıldı. Verilerin normal dağılım ve homojenitesini belirlemek için The Kolmogorov-Smirnov ve One-way ANOVA testleri uygulandı. Hardy-weinberg dengesi beklenen genotip dağılımları doğrultusunda hesaplandı. Herbir genotip için gözlenen ve beklenen oranlar Ki-Kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Parametrik verilerin karşılaştırılmasında One-way ANOVA ve Tukey testlerinden faydalandı. Non parametrik veriler ise Ki-Kare testi kullanılarak karşılaştırıldı ve p <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Kontrol ve hasta gruplarının (OUAS-normal, OUAS-KVH) yaş, kilo, BMI gibi karakteristik özelliklerini karşılaştırdığımızda yaş ortalamaları birbirine yakın değerlerde bulunurken (41,28 ± 12,94, 42,62 ± 7,47, 46,78 ± 8,46), kilo ve BMI'leri farklı bulunmuştur. (p>0.05). Bu fark kontrol grubu ile hasta grupları (OUAS-normal, OUAS-KVH) arasında sözkonusuyken (p<0.05), hasta grupları arasında gözlemlenmemiştir (p>0.05). AHI değerleri ölçülen hasta grupları (OUAS-normal, OUAS-KVH) arasında önemli bir fark bulunmamıştır (41,58 ± 22,04, 43,01 ± 19,20) (Tablo 1).

FXIII Val34Leu polimorfizminin gruplar arasındaki dağılımına baktığımızda gruplar arasında önemli bir fark tespit edilememiştir (p>0.05). Buna karşın FXIII Val34Leu polimorfizmine göre genotip ve allel dağılımları bütün çalışma grubunda Hardy-Weinberg dengesinden sapmıştır (p< 0.001). Bu dağılım kontrol grubunda; 32 ValVal (% 74.4), 1 LeuLeu (%2.5), 10 ValLeu (%23.3), OUAS-normal grubunda; 29 ValVal (%65.9), 3 LeuLeu (% 6.8), 12 ValLeu (%27.3), OUAS-KVH grubunda; 14 ValVal (%43.8), 3 LeuLeu (%9.4),

15 ValLeu (%46.8) şeklindedir. Kontrol, OUAS-normal ve OUAS-KVH gruplarında allel dağılımlarına baktığımızda Val alleli için bu sırasıyla 74 (%86.05), 70 (%79.55), 43 (%67.19) şeklinde sıralanırken, Leu alleli için 12 (%13.95), 18 (%20.45), 21 (%32,18) şeklinde sıralanmaktadır (Tablo 2).

Tartışma

Obstrüktif apneik olayların yol açtığı hipoksi ve hiperkapni endotelial bütünlüğü etkileyerek vazoaaktif maddelerin salınımına yol açmaktadır. Vazoaaktif maddelerin salınımı vazokonstrüksiyona yol açarak kardiyovasküler değişikliklere sebep olmaktadır.²² Tekrarlayan nokturnal apne atakları sırasında oluşan hipoksi aynı zamanda reaktif oksijen radikallerinin oluşmasına yol açarak vasküler yapılar üzerinde oksidatif stres oluşturmaktadır.²³ Hipoksi sonucu vazoaaktif madde salınımı ve oksidatif stres inflamatuvar sitokinlerin (interlökin 6, tümör nekrozis faktör α , ve C reaktif protein) salınımını tetikleyen etkiler oluşturmaktadır.^{24,25} Kardiyovasküler değişikliklerin üzerine eklenen inflamatuvar süreç patolojiyi daha ileri noktalara taşımaktadır.

OUAS'lı hastalarda gözlemlenen koagülasyon faktör (fibrinojen, faktör VIIa, faktör XIIa) seviyelerindeki artışlar bu sürece protrombotik etkilerin de eklendiğini göstermektedir. CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) tedavisi sonucunda bu patolojide gerilemelerin gözlenmesi hipoksinin bu süreçteki tetikleyici rolünü göstermektedir.²⁶⁻²⁸ Bu şekilde OUAS hipoksinin tetiklediği süreçler sonucunda kardiyovasküler hastalıklara ilerleyen bir hastalık tablosu çizmektedir. Bu sürecin hızı ve kapsamında bireyler arasında belirgin farklılıklar görülmesi bireysel farklılıkların etkisini gündeme getirmektedir. Bu farklılıkların oluşmasında çevresel ve kalıtsal faktörlerin temel rol oynadıkları açıktır. Genel olarak mutasyonel etkiler negatif sonuçlar çağırmasına rağmen organizma üzerinde olumlu etkilerinin de olabileceği unutulmamalıdır. Patolojik etkileri yanında başka

hastalıklara karşı koruyucu etkileri olan mutasyonlar günümüzde ilgi uyandıran araştırma konuları olmuştur. Nitekim CCR5-delta 32 mutasyonlarının AIDS'e, β globulinin Hb S2'ye yol açan mutasyonlarının malaraya direnç sağladığı bilinmektedir.²⁹⁻³¹ Spesifik hastalıklarda gözlemlenen bu durumun multifaktöryel hastalıklardaki etkileşimlerde de söz konusu olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Faktör XIII Val34Leu polimorfizmi üzerinde yapılan çalışmalar daha çok bu mutasyonun tromboza karşı koruyucu etkileri olabileceği varsayımı üzerinde yoğunlaşmıştır. FXIII Val34Leu mutasyonlarının miyokard infarktüsüne karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir.³² Finlandiya, Kuzey İtalya ve Brezilyada yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar ortaya konmuştur.³³⁻³⁶ Bunun yanında FXIII Val34Leu mutasyonunun derin ven trombozuna karşı koruyucu etkileri olduğu ileri sürülmüştür.^{18,37} Benzer şekilde stroklu hastalarda FXIII Val34Leu polimorfizminin dağılımını saptamak için yapılan 2 geniş çaplı çalışmada yine bu mutasyonun koruyucu etkileri olabileceği belirtilmiştir.³⁸

Yaptığımız çalışmada OUAS'lı kişilerin progresyonda farklılıklar oluşturabilen koruyucu mutasyonların olabileceği varsayımından hareket ettik. Protrombotik, vazoaaktif ve oksidatif stres gibi etkilerin karşısında kompanse edici olarak antitrombotik, antioksidan mekanizmaların koruyuculuğu açıktır. Daha önce yapılmış çalışmalardan yola çıkarak FXIII Val34Leu mutasyonlarının böyle bir etkisinin olabileceğini düşündük. Çalışma sonunda gruplar arasında FXIII Val34Leu polimorfizminin dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunmadığını saptadık ($p>0.05$). Bu polimorfizm açısından anlamlı bir fark bulunmasa da OUAS' gibi birçok etkileşimlerin bulunduğu hastalıkların progresyonunda koruyucu mutasyonel etkilerin olabileceği hatırlanmalıdır. Bu gibi yaklaşımlar patogenezi benzer olan hastalıklarda bireysel farklılıkları anlamamıza yardımcı olabilecektir.

Tablo 2. Kontrol ve OSA'lı hasta gruplarında genotip ve alel frekans dağılımları.

Faktör XIII Val34Leu	Kontrol n (%)	OUAS-Normal n (%)	OUAS-KVH n (%)	P
Homozigot Normal (ValVal)	32 (74.4)	29 (65.9)	14 (43.8)	0.088
Homozigot Mutant (LeuLeu)	1 (2.5)	3 (6.8)	3 (9.4)	0.056
Heterozigot (ValLeu)	10 (23.3)	12 (27.3)	15 (46.8)	0.067
Val	74 (86.05)	70 (79.55)	43 (67.19)	0.127
Leu	12 (13.95)	18 (20.45)	21 (32,18)	0.082

*Ki-Kare analizi.

Kaynaklar

- 1- Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-5.
- 2- Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 2005; 142: 187-97.
- 3- Edwards N, Wilcox I, Sullivan CE. Sleep apnoea in women. *Thorax* 1998; 53 Suppl 3:12-5.
- 4- Grote L, Hedner J, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2000; 18: 679-85.
- 5- Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19-25.
- 6- Banno K, Shiomi T, Sasanabe R, et al. Sleep-disordered breathing in patients with idiopathic cardiomyopathy. *Circ J* 2004; 68 (4): 338-42.
- 7- Moce T, Franklin KA, Wiklund U, et al. Sleep-disordered breathing and myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Chest* 2000; 117: 1597-602.
- 8- Robinson GV, Pepperell JC, Segal HC, et al. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea: data from randomised controlled trials. *Thorax* 2004; 59: 777- 82.
- 9- Zamarrón C, Ricoy J, Riveiro A, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 in obstructive sleep apnea patients with and without hypertension. *Lung* 2008; 186: 151-6.
- 10- Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. *Chest* 1988; 94: 1200-4.
- 11- Siebenlist KR, Meh DA, Mosesson MW. Plasma factor XIII binds specifically to fibrinogen molecules containing chains. *Biochemistry* 1996;35: 10448-53.
- 12- Ichinose A. Physiopathology and regulation of factor XIII. *Thromb Haemost* 2001; 86: 57-65.
- 13- Berczky Z, Katona E, Muszbek L. Fibrin stabilization (factor XIII), fibrin structure and thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2004; 33: 430-7.
- 14- Wells P, Anderson J, Scarvelis D, et al. Factor XIII Val34Leu variant is protective against venous thromboembolism: a huge review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 101-9.
- 15- Anwar R, Gallivan L, Edmonds SD, et al. Genotype/phenotype correlations for coagulation Factor XIII: specific normal polymorphisms are associated with high or low Factor XIII specific activity. *Blood* 1999; 93: 897-905.
- 16- Balogh I, Szóke G, Kárpáti L, et al. Val34Leu polymorphism of plasma FXIII: biochemistry and epidemiology in familial thrombophilia. *Blood* 2000; 96: 2479-86.
- 17- Kohler HP, Futers TS, Grant PJ. Prevalence of three common polymorphisms in the A-subunit gene of factor XIII in patients with coronary artery disease. *Thromb Haemost* 1999; 81: 511-5.
- 18- Catto AJ, Kohler HP, Coore J, et al. Association of a common polymorphism in the factor XIII gene with venous thrombosis. *Blood* 1999; 93: 906-8.
- 19- QIAamp DNA Mini Kit and QIAamp DNA Blood Mini Kit Handbook, <http://www.qiagen.com/literature/handbooks>.
- 20- Grundmann U, Aman E, Zettlmeissl G, et al. Characterization of a cDNA coding for human factor XIIIa. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 8024-8.
- 21- Corral J, Iniesta JA, González-Conejero , et al. Detection of factor V Leiden from a drop of blood by PCR-SSCP. *Thromb Haemost* 1996; 76: 735-7.
- 22- Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000; 102:2607-10.
- 23- Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 566-70.
- 24- Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1313-6.
- 25- Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105:2462-4.
- 26- Sanner BM, Konermann M, Tepel M, et al. Platelet function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000; 16: 648-52.
- 27- Bokinsky G, Miller M, Ault K, et al. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure: a preliminary investigation. *Chest* 1995; 108: 625-30.
- 28- Chin K, Kita H, Noguchi T, et al. Improvement of factor VII clotting activity following long-term NCPAP treatment in obstructive sleep apnea syndrome. *QJM* 1998; 91: 627-6.
- 29- Flint J, Harding RM, Boyce AJ, et al. The population genetics of the haemoglobinopathies. In: Higgs DR, Weatherall DJ (eds). *Baillie're's Clinical Haematology; 'Haemoglobinopathies'*. Baillie're Tindall and W.B. Saunders: London, 1998; 1-51.
- 30- Daniel Z, Lachgar A, Chams V, et al. C-C chemokines, pivotal in protection against HIV type 1 infection, *Proc Nat Acad Sci USA* 1998; 95 (7):3857-61.
- 31- Balogh I, Szóke G, Kárpáti L, Wartiovaara U, Katona É, Komáromi I, Haramura G, Pfliegler G, Mikkola H, Muszbek L. Val34Leu polymorphism of plasma FXIII: biochemistry and epidemiology in familial thrombophilia. *Blood* 2000; 96: 2479-86.
- 32- Kohler HP, Stickland MH, Ossei-Gerning N, et al. Association of a common polymorphism in the factor XIII gene with myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1998; 79: 8 -13.
- 33- Wartiovaara U, Perola M, Mikkola H, et al. Association of FXIII Val34Leu with decreased risk of myocardial infarction in Finnish males. *Atherosclerosis* 1999; 142: 295-300.
- 34- Kakko S, Elo T, Tapanainen JM, et al. Polymorphisms of genes affecting thrombosis and risk of myocardial infarction. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 643-8.
- 35- Franco RF, Pazin-Filho A, Tavella AH, et al. Factor XIII Val34Leu and the risk of myocardial infarction. *Haematologica* 2000; 85: 67-71.
- 36- Gemmati D, Serino ML, Ongaro A, et al. A common mutation in the gene for coagulation factor XIII-A (Val34Leu): a risk factor for primary intracerebral hemorrhage is protective against atherothrombotic diseases. *Am J Hematol* 2001; 67: 183-8.
- 37- Renner W, Köppel H, Hoffmann C. Prothrombin G20210A, factor V Leiden, and factor XIII Val34Leu: common mutations of blood coagulation factors and deep vein thrombosis in Austria. *Thromb Res* 2000; 99: 35-9.
- 38- Elbaz A, Poirier O, Canaple S, et al. The association between the Val34Leu polymorphism in the factor XIII gene and brain infarction. *Blood* 2000; 95: 586-91.

İletişim Adresi:

Uzm.Dr. Nadir KOÇAK
Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Genetik Bölümü, KONYA
cep: 05065449128
(İş tlf): 033 23236709/1841
E-mail: nadirkocak@yahoo.com

