بررسی فراوانی چندشکلی والین ۳۴ لوسین در عامل سیزده انعقادی در بیماران ترومبوتیک مراجعه‌کننده به بخش انعقاد سازمان انتقال خون ایران

سیدمهدی سجادی [۱]، شهرام سمیعی [*۲]، مریم خیراندیش [۳]، زهرا عطایی [۴]، مهناز کواری [۴]، مریم عبداللهی [۵]، سمیرامیس طوطیان [۴]، سیدمحمدرضا طباطبایی [۱]، رضا مشکانی [۶]

خلاصه

سابقه و هدف: عامل سیزده انعقادی خون یک ترانس گلوتامیناز با ساختاری تترامری است که از دو زیرواحد پیش‌آنزیمی مشابه (عامل سیزده A) و دو زیرواحد پروتئینی ناقل (عامل سیزده B) تشکیل شده است. علاوه بر جهش‌های شناخته شده، چندشکلی‌هایی نیز در توالی آمینواسیدی عامل سیزده A شناخته شده‌اند. یکی از این چندشکلی‌ها، چندشکلی شایع گوانین به تیمین است که منجر به جایگزینی والین به لوسین در فاصله‌ی ۳ آمینواسیدی جایگاه فعال شدن ترومبین (آرژینین۳۷-گلیسین۳۸) در زیرواحد A می‌شود. چندشکلی والین ۳۴ لوسین عامل سیزده در قفقازی‌ها فراوانی بالاتری دارد اما کمترین فراوانی آن در ژاپنی‌ها دیده شده است. تاکنون گزارشی از فراوانی این چندشکلی در جمعیت ایرانی ارایه نشده است. به همین منظور با استفاده از روش PCR-RFLP برای اولین بار فراوانی چندشکلی والین ۳۴ لوسین عامل سیزده در جمعیت بیماران ایرانی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: مطالعه‌ی انجام شده از نوع توصیفی می‌باشد. تعداد ۲۱۳ بیمار مراجعه‌کننده به آزمایشگاه مرکزی سازمان انتقال خون (تهران) در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. پس از استخراج DNA ژنوتیپ‌های این چندشکلی با روش RFLP و در حضور آنزیم محدودکننده شناسایی گردیدند. تجزیه و تحلیل آماری یافته‌های به دست آمده با نرم‌افزار SPSS ۱۱/۵ و آزمون کای اسکوئر انجام شد.

نتایج: فراوانی چندشکلی در بیماران ۲۴/۴ درصد شامل ۲۲/۰۶ درصد هتروزیگوت و ۲/۳۴ درصد هموزیگوت با فراوانی ۱۳/۰۷ درصد از آلل لوسین به دست آمد. بین فراوانی این چندشکلی و جنس ارتباط معنی‌داری دیده نشد.

نتیجه‌گیری: فراوانی بالاتر چندشکلی والین ۳۴ لوسین عامل سیزده در بیماران ترومبوتیک ایرانی نسبت به فراوانی قبلی گزارش شده در کشورهای آسیایی تاییدی بر ناهمگونی نژادی این چندشکلی است. ضمن این که بروز این چندشکلی تحت تاثیر جنس قرار ندارد.

واژگان کلیدی: چندشکلی، عامل سیزده، ترومبوز

۱- مربی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایلام

۲- مربی مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران

۳- استادیار مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران

۴- کارشناس آزمایشگاه، سازمان انتقال خون ایران

۵- کاردان آزمایشگاه، سازمان انتقال خون ایران

۶- استادیار گروه بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

* **نویسنده مسوول:** شهرام سمیعی

آدرس: سازمان انتقال خون ایران، بخش ایمونولوژی

پست الکترونیک: shsamie@yahoo.com

تلفن: ۰۹۱۲ ۳۸۷ ۳۱۴۳

دورنویس: ۰۸۴۱ ۲۲۲۷۱۳۶

تاریخ دریافت: ۸۶/۵/۳۱

تاریخ پذیرش نهایی: ۸۷/۳/۳۰

مقدمه

عامل سیزده انعقادی خون یک ترانس گلوتامیناز با ساختاری تترامری است که از دو زیرواحد پیش‌آنزیمی مشابه (عامل سیزده A) و دو زیرواحد پروتئینی ناقل (عامل سیزده B) تشکیل شده است [۱]. عامل سیزده برای حفظ ثبات زیستی ضروری است. ژن رمزبندی‌کننده عامل سیزده A با ۱۶۰ کیلو باز در موقعیت کروموزومی 6p24-25 قرار دارد [۲، ۳] و پروتئین متشکل از ۷۳۱ آمینو اسید را بیان می‌کند [۲]. در حالت طبیعی عامل سیزده غیرفعال است [۴] و فعال شدن آن با شکسته شدن پپتید ۳۷ آمینواسیدی از پایانه آمینی زیرواحد A توسط ترومبین شروع می‌شود [۵، ۶]. سپس در حضور یون‌های کلسیم، عامل سیزده B جدا شده و عامل سیزده A شکل فعال خود را پیدا می‌کند [۴، ۵]. عامل سیزده فعال مولکول‌های فیبرین مجاور هم را با پیوندهای گاماگلوتامیل اپسیلون لیزین به یکدیگر متصل می‌سازد. اتصال متقاطع داخل مولکولی فیبرین، استحکام لخته و مقاومت آن را در برابر فیبرینولیز افزایش می‌دهد [۶]. علاوه بر جهش‌های مهم، چندشکلی‌هایی نیز در توالی آمینواسیدی عامل سیزده A شناخته شده‌اند [۵]. چندشکلی ژنتیکی زیرواحدهای عامل سیزده اولین بار توسط Board گزارش شد [۷]. مطالعات بعدی حضور واریان‌های متعددی را از عامل سیزده با توزیع گسترده‌ای در بین نژادهای مختلف نشان دادند [۶-۴، ۱۳-۸]. اطلاعات به دست آمده از ژن، cDNA و تعیین توالی پروتئین چندین جایگزینی اسیدآمینه‌ای را در افراد به ظاهر سالم آشکار ساختند [۲]. یکی از چندشکلی‌های شایع، جهش نقطه‌ای گوانین به تیمین در کدون ۳۴، اگزون ۲ از ژن زیرواحد A می‌باشد که برای تغییر والین به لوسین (چندشکلی والین ۳۴ لوسین عامل سیزده) تنها ۳ اسیدآمینه دورتر از جایگاه فعال شدن ترومبین (آرژینین۳۷-گلیسین۳۸) رمزبندی می‌شود (۶-۴، ۱۱-۸، ۱۴). این جایگزینی ساختارهای فیبرینی ضعیف‌تری را به وجود می‌آورد. این چندشکلی بر میزان پلاسمایی و فعالیت اختصاصی ترانس گلوتامینازی عامل سیزده A تاثیری ندارد [۱۵] بلکه رهاسازی پپتید فعال‌سازی را با واسطه ترومبین از پروتئین پلاسمایی جهش‌یافته به طور چشم‌گیری سرعت می‌بخشد و بدین ترتیب فعال شدن آلل لوسین عامل سیزده پلاسمایی با سرعت بیشتری رخ می‌دهد [۵، ۱۶]. سرعت بیشتر فعال شدن عامل سیزده می‌تواند سبب اتصال متقاطع غیرموثر شده و یا این که به دلیل تاثیرات عامل سیزده A بر دیگر پروتئین‌ها موجب برهم خوردن کینتیک واکنش‌های اتصالی شود [۶]. بر این اساس است که چندشکلی والین ۳۴ لوسین عامل سیزده را در مقابل انفارکتوس میوکارد و ترومبوز وریدی محافظت‌کننده می‌دانند [۶-۴].

چندشکلی شایع والین ۳۴ لوسین عامل سیزده به عنوان یک عامل ژنتیکی محافظتی در مقابل ترومبوز وریدی و شریانی قلم‌داد می‌شود. همچنین مقادیر کم آلل لوسین ۳۴ را به عنوان یک عامل خطر برای ابتلا به خون‌ریزی داخل مغزی دانسته‌اند [۲]. چنین تاثیر نامطلوبی در همراهی آلل لوسین با بروز بیماری آلزایمر نیز مشاهده شده است [۱۷]. آلل لوسین ۳۴ با کاهش کارایی درمان ترومبولیتیک همراه می‌باشد [۹]. همچنین همراهی لوسین ۳۴ با جهش عامل دو (G20210A) سبب افزایش خطر ابتلا به انفارکتوس میوکارد می‌شود. چندشکلی والین ۳۴ لوسین عامل سیزده در قفقازی‌ها فراوانی بالاتری دارد اما کمترین فراوانی آن در ژاپنی‌ها دیده شده است [۲]. تاکنون گزارشی از فراوانی این چندشکلی در جمعیت ایرانی ارایه نشده است. با وجود این که این چندشکلی در چند سال اخیر مورد توجه قرار گرفته است و مطالعه بر روی جنبه‌های مختلف مولکولی و بالینی آن در مراکز ترومبوفیلیای دنیا صورت می‌گیرد ولی تاکنون در ایران مطالعه‌ای جهت بررسی آن انجام نشده و گزارشی از فراوانی آن در دست نیست. به همین منظور در این مطالعه، با استفاده از روش PCR-RFLP فراوانی چندشکلی والین ۳۴ لوسین عامل سیزده مورد بررسی قرار گرفت. این پژوهش ضمن بررسی فراوانی این چندشکلی به روش مولکولی می‌تواند آغازی برای پژوهش‌های بیشتر در آینده باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع توصیفی و مقطعی می‌باشد. تعداد ۲۱۳ بیمار مبتلا به وقایع ترومبوتیک مراجعه‌کننده به آزمایشگاه مرکزی سازمان انتقال خون (تهران) در این مطالعه شرکت داده شدند. این بیماران در فاصله زمانی دی‌ماه سال ۱۳۸۱ تا خرداد سال ۱۳۸۴ به این مرکز مراجعه کرده بودند. پس از جمع‌آوری نمونه‌های خون کامل بیماران، DNA با استفاده از کیت Roche (Number cat: ۱۱۸۵۸۸۷۴۰۰۱) استخراج گردید و واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) به وسیله سایکلر حرارتی Techne انجام شد. توالی‌های اولیگونوکلئوتیدی به کار رفته در واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) در بخش کیت‌سازی سازمان انتقال خون ایران (تهران) تولید شد که عبارت بودند از:

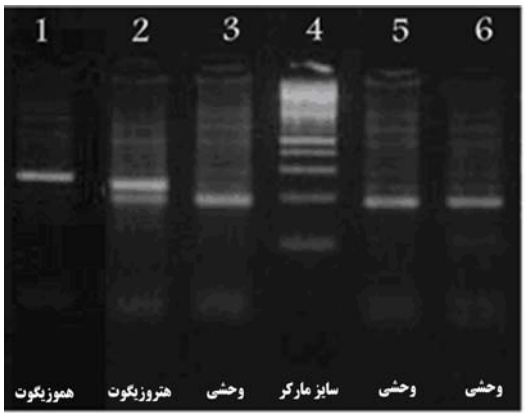
5'-ACTTCCAGGACCGCCTTTGGAGGC-3' (Forward)
5'-GTTGACGCCCCGGGGCACCG-3' (Reverse)

نوکلئوتید گوانین مشخص شده یک ناهم‌خوانی را در انتهای '3 پرایمر معکوس نشان می‌دهد (نوکلئوتید اصلی آدنین می‌باشد) که برای ایجاد ناحیه محدودکننده برای آنزیم محدودکننده Cfo1 در توالی طبیعی (GCGC) است که در

حضور آلل لوسین از دست می‌رود (GCTC). دستور کار تکثیری زیر در واکنش PCR مورد استفاده قرار گرفت: واسرشت اولیه به مدت ۲ دقیقه در ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد، ۴۰ چرخه واسرشتی (۱ دقیقه در ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد)، جوش‌خوردگی (۱ دقیقه در ۵۵ درجه سانتی‌گراد)، طویل‌سازی (۱ دقیقه در ۷۲ درجه سانتی‌گراد) و یک مرحله تکثیر نهایی به مدت ۵ دقیقه در ۷۲ درجه سانتی‌گراد. پس از انجام PCR و مشاهده باندها به وسیله‌ی الکتروفورز در ژل آگاروز ۴ درصد رنگ‌آمیزی شده با اتیدیوم بروماید، تعیین ژنوتیپ چندشکلی با استفاده از روش RFLP در حضور آنزیم Cfo1 انجام گرفت. جهت هضم آنزیمی، نمونه در بن ماری ۳۷ درجه سانتی‌گراد و به مدت ۲۴ ساعت قرار داده شد. تجزیه و تحلیل آماری یافته‌های به دست آمده با نرم‌افزار SPSS ۱۱/۵ و آزمون کای اسکوئر برای مقایسه فراوانی در دو جنس انجام شد.

نتایج

در این پژوهش ۲۱۳ بیمار با سن متوسط ۱۴/۰۲±۳۸/۳۴ شامل ۹۹ نفر مرد (۴۶/۵ درصد) و ۱۱۴ نفر زن (۵۳/۵ درصد) مورد بررسی قرار گرفتند. تمام بیماران دارای ترومبوز وریدهای عمقی اثبات شده بودند که ۵۴/۹ درصد (۱۱۷ نفر) از آنها دارای ترومبوز ورید عمقی، ۹/۳ درصد (۲۰ نفر) دارای آمبولی ریوی، ۸/۴ درصد (۱۸ نفر) دارای ترومبوز ورید شبکیه، ۱۵/۵ درصد (۳۳ نفر) دارای ترومبوز ورید مغزی، ۲/۸ درصد (۶ نفر) دارای انفارکتوس میوکارد بودند و در ۸/۹ درصد (۱۹ نفر) از آنها محل ترومبوز در پرونده پزشکی آنها مشخص نشده بود اما این گروه از بیماران تحت درمان ترومبولیتیک قرار داشتند و به همین دلیل در این مطالعه بررسی گردیدند. فرآورده PCR ۱۱۴ جفت باز طول داشت. بعد از هضم آنزیمی توسط آنزیم محدودکننده Cfo1، قطعه هضم شده در نمونه‌های با ژنوتیپ نوع وحشی ۹۴ جفت باز بود. در نوع هموزیگوت لوسین/ لوسین فرآورده‌های PCR به صورت هضم نشده باقی ماندند در حالی که در انواع هتروزیگوت هر دو فرآورده PCR دست نخورده و قطعه ۹۴ جفت بازی در ژل آگاروز ۴ درصد رنگ‌آمیزی شده با اتیدیوم بروماید قابل مشاهده بودند (شکل شماره‌ی ۱). فراوانی چندشکلی در بیماران ۲۴/۴درصد شامل ۲۲/۰۶ درصد هتروزیگوت و ۲/۳۴ درصد هموزیگوت با فراوانی ۱۳/۰۷ درصد از آلل لوسین به دست آمد. ضمن این که بروز این چندشکلی در مردان و زنان تفاوتی را نشان نداد ($p\leq ۰/۹۱۴$). میزان فراوانی چندشکلی والین ۳۴ لوسین عامل سیزده در بیماران تحت مطالعه به تفکیک جنس در جدول شماره‌ی ۱ آمده است.



شکل ۱- ۱: شکل هموزیگوت (لوسین/لوسین) این چندشکلی به طول ۱۱۴ جفت باز می‌باشد که به دلیل فقدان جایگاه محدودکننده برای آنزیم Cfo1 مورد هضم قرار نگرفته است. ۲: شکل هتروزیگوت (والین/ لوسین) چندشکلی دارای هر دو فرآورده دست-نخورده (۱۱۴ جفت بازی) و هضم شده (۹۴ جفت بازی) ۳ و۵ و۶: شکل وحشی/ wild type (والین/ والین) چندشکلی دارای قطعه ۹۴ جفت بازی که نشان‌دهنده هضم کامل آنزیمی است. ۴) سایز مارکر (نشانگر DNA) ۵۰ جفت بازی که برای ارزیابی طول قطعات به کار برده شد.

جدول ۱- فراوانی مطلق و درصد چندشکلی والین ۳۴ لوسین عامل سیزده در بیماران ترومبوتیک تحت مطالعه به تفکیک جنس

جنس	فراوانی / آلل			
	وحشی	هتروزیگوت	هموزیگوت	مجموع
مرد	۷۶(۴۷/۲)	۲۱(۴۴/۷)	۲(۴۰)	۹۹(۴۶/۵)
زن	۸۵(۵۲/۸)	۲۶(۵۵/۳)	۳(۶۰)	۱۱۴(۵۳/۵)
مجموع	۱۶۱(۱۰۰)	۴۷(۱۰۰)	۵(۱۰۰)	۲۱۳(۱۰۰)
آزمون کای اسکوئر	Pv: 0.914			

بحث

نتایج، فراوانی نسبتا بالایی را از این چندشکلی در میان بیماران (۲۴/۴درصد) نشان داد. این فراوانی بالا می‌تواند چندشکلی والین ۳۴ لوسین عامل سیزده را به عنوان عاملی در بیماری‌زایی بیماری‌های ترومبوتیک در جمعیت ایرانی مطرح سازد که البته تایید این فرضیه به مطالعات گسترده‌تری نیاز دارد. فراوانی آللی گزارش شده از چندشکلی والین ۳۴ لوسین عامل سیزده از ۰/۲۵ درصد تا ۰/۳۰ درصد با فراوانی ۴۳-۳۲ درصد از هتروزیگوس و ۱۰-۴ درصد از هموزیگوس متغیر است. فراوانی آن را در قفقازی‌ها ۴۴/۳ درصد، سیاه‌پوستان ۲۸/۹ درصد و آسیایی‌ها ۲/۵ درصد عنوان کرده‌اند. با این حال اطلاعات کمی از

فراوانی چندشکلی والین ۳۴ لوسین عامل سیزده در میان آسیایی‌ها و همکارانش فراوانی ژنوتیپ‌های والین/ Cattoوجود دارد [۲]. والین، والین/ لوسین و لوسین/ لوسین را در گروه بیماران مبتلا به ترومبوآمبولی وریدی ساکن اروپای شمالی به ترتیب ۶۳ درصد، و همکاران در سال ۳۱Cho درصد، ۶ درصد بیان کردند [۱۰]. ۲۰۰۰ در کشور کره فراوانی این چندشکلی را در بیماران مبتلا به خون‌ریزی داخل مغزی اولیه بسیار پایین و در حد صفر گزارش نیز فراوانی اشکال هتروزیگوت، هموزیگوت Castroکردند [۲]. و آلل لوسین را در سیاه‌پوستان به ترتیب ۲۴/۲ درصد، ۴/۷ درصد و ۱۶ درصد بیان نمود [۱۸]. با مقایسه‌ی نتایج ذکر شده و نتایج حاصل از مطالعه پیش‌رو دریافت گردید که فراوانی این چندشکلی در بیماران ترومبوتیک ایرانی بررسی شده به فراوانی آن در کشورهای غربی شباهت بیشتری داشت تا به فراوانی آن در کشورهای آسیایی در مورد اثر پروترومبوتیک این چندشکلی با این عوامل بایستی توجه داشت که ترومبوز وریدی و شریانی یک اختلال چندعاملی بوده و در جوامع و نواحی جغرافیایی مختلف، توزیع متفاوتی دارد و این موضوع به دلیل ترکیب عوامل خطر ژنتیکی و محیطی گوناگون می‌باشد. به عنوان مثال، در ژاپن فراوانی ترومبوز وریدی کم است که در این مورد فقدان جهش در ژن عامل دو G20210A) و جهش FVLعامل پنج لیدن (کمبود چندشکلی والین ۳۴ لوسین عامل سیزده را جبران می‌نماید [۱۸]. از عدم ارتباط این چندشکلی و جنس در مطالعه‌ی حاضر که و همکاران نیز بیان Endlerدر مطالعات دیگری همانند مطالعه گردیده [۱۹] استقلال بروز آن را نسبت به جنس می‌توان استنباط نمود. بررسی این چندشکلی می‌تواند پایه‌ای برای پژوهش‌های بعدی در زمینه‌ی بیماری‌های ترومبوتیک باشد و پژوهش‌های آینده را برای شناسایی تغییرات ژنتیکی در ژن‌های عامل انعقادی که نقشی را در خطر ابتلا به بیماری‌های ترومبوتیک بازی می‌کنند، تسهیل نماید.

نتیجه‌گیری

فراوانی بالاتر چندشکلی والین ۳۴ لوسین عامل سیزده در بیماران ترومبوتیک ایرانی نسبت به فراوانی قبلی گزارش شده در کشورهای آسیایی تاییدی بر ناهمگونی نژادی این چندشکلی است که بدین وسیله می‌توان نقش آن را در رابطه با بیماری‌های ترومبوتیک مورد ارزیابی قرار داد.

پیشنهادات

این چندشکلی در انتخاب درمان ترومبولیتیک مناسب دارای اهمیت بوده و به عنوان یک عامل خطر در ابتلا به سکته مغزی هموراژیک [۲] و سقط جنین [۲۰] مطرح است بدین منظور شناسایی آن در بیماران می‌تواند مفید واقع شود. بنابراین با توجه به فراوانی بالای این چندشکلی در بیماران ترومبوتیک ایرانی، پیشنهاد می‌شود که مطالعات بیشتری در این مورد و ترجیحا به صورت مورد ـ شاهدی با حجم بیشتری از نمونه انجام گیرند تا علاوه بر تعیین فروانی قطعی‌تر این چندشکلی، ارتباط آن با بیماری‌های ترومبوتیک و عوامل خطر ابتلا به آنها در جامعه ایرانی بهتر درک شود. ضمن این که انجام آزمایش بر روی گروه‌های ترومبوتیک خاص مانند بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد، سکته مغزی و ترومبوز ورید عمقی پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مطالعه بخشی از طرح پژوهشی مصوب در مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران بود و از کلیه‌ی حمایت‌های مادی و معنوی این مرکز برخوردار گردید. همچنین بر خود فرض می‌دانیم که زحمات و محبت‌های جناب آقای دکتر محمود محمودیان شوشتری، سرکار خانم دکتر شریفی و سایر کارکنان محترم بخش ویروس‌شناسی و نیز مسوول محترم بخش انعقاد سرکار خانم دکتر احمدی نژاد را ارج نهیم.

References:

[1] Kucukkaya R. Hancer VS. Inanc M. Nalcaci M. Pekcelen Y. Factor XIII Val34Leu polymorphism does not contribute to the prevention of thrombotic complication in patients with Antiphospholipid syndrome. ***Lupus*** 2004; 13: 32-35.

[2] Cho K. Kim C. Kim M. Shin B. no association of Factor XIII Val34Leu polymorphism with primary intracerebral hemorrhage and healthy controls in Korean population. ***J Korean Med Sci*** 2002; 17: 249-253.

[3] Wells P. Anderson J. Scarvelis D. Doucette S. Gagnon F. Factor XIII Val34Leu variant is protective against venous thromboembolism: A huge review and meta analysis. ***Am J Epidemol*** 2006; 164: 101-109.

[4] Francis C. Factor XIII polymorphism and venous thromboembolism. ***Arch Pathol Lab Med*** 2002; 126: 1391-1393.

[5] Balogh I. Szoke G. Karpati L. Wartiovaara U. Katona E. Komaromi I. et al. Val34Leu polymorphism of factor XIII: biochemistry and epidemiology in familial thrombophilia. ***Blood*** 2000; 98: 2479-2486.

[6] Hancer V. Kucukkaya R. Bilge A. Ozben B. Oncul A. Ergen G. et al. The association between Factor XIII Val34Leu polymorphism and early myocardial infarction. ***IRC J*** 2006; 70: 239-242.
[7[Board PG. Genetic polymorphism of the A subunit of human coagulation factor XIII. ***Am J Hum Genet*** 1979; 31: 116-124.
[8] Jensen R. Clinical presentation of arterial thrombosis vs. venous thrombosis. ***Clinical hemostasis review*** 2002; 16: 1-6.
[9] Vicente Vicente. Effect of factor XIII Val34Leu polymorphism on thrombolytic therapy in premature myocardial infarction. ***Thromb Haemost*** 2002; 88: 354-355.
[10] Catto A. Kohler H. Coore J. Mansfield M. Stickland M. Grant P. Association of common polymorphism in the factor XIII gene with venous thrombosis. ***Blood*** 1999; 93: 906-908.
[11] Elbaz A. Poirier O. Canaple S. Chedru F. Cambien F. Amerano P. et al. The association between the Val34Leu polymorphism in the factor XIII gene and brain infarction. ***Blood*** 2000; 95: 586-591.
[12] Morange P. Mireille H. Brunet D. Aillaud M. Juhan I. FXIII Val34Leu is not an additional risk factor for venous thrombosis in factor V Leiden carriers. ***Blood*** 2001; 97: 1894-1896.
[13] Weger M. Renner W. Stanger O. Schmut O. Deutschmann H. Wascher D. Hass A. Role of FXIIIVal34Leu polymorphism in retinal artery occlusion. ***Stroke*** 2001; 32: 2759-2761.
[14] Catto A. Kohler H. Bannan S. Stickland M. Carter A. Grant P. FXIII Val34Leu ,A novel association with primary intracerebral hemorrhage. ***Stroke*** 1998; 29: 813-816.
[15] Bereczky Z. Katona E. Muszbek L. Fibrin stabilization (factor XIII), fibrin structure and thrombosis. ***Pathophysiol Haemost Thromb*** 2003/2004; 33: 430-437.
[16] Kangsdalampai S. Borad PG. The Val34Leu polymorphism in the A subunit of coagulation factor XIII contributes to the normal range in activity and demonstrates that the activation peptide plays a role in catalytic activity. ***Blood*** 1998; 92: 2766-2770.
[17] Gerardino L. Papaleo P. Flex A. Gaetani E. Fioroni G. Pola P. Coagulation factor XIII Val34Leu gene polymorphism and Alzheimer's disease. ***Neurological Research*** 2006; 28: 807-809.
[18] Attie-Castro F. Zago M. Lavinha J. Elion J. Rodriguez-Delfin L. Guerreiro J. et al. Ethnic heterogeneity of the factor XIII Val34Leu polymorphism. ***Thromb Haemost*** 2000; 84: 601-603.
[19] Endler G. Funk M. Haering D. Lalouschek W. Lang W. Mirafzal M. Is the factor XIII 34 Val/Leu polymorphism a protective factor for cerebrovascular disease? ***Br J Haematol*** 2003; 120: 310.
[20] Dossenbach-Glaninger A. Van Trotsenburg M. Dossenbach M. OberKanins C. Moritz A. Krugluger W. et al. Plasminogen activator inhibitor I 4G/5G polymorphism and coagulation FXIIIVal34Leu polymorphism: Impaired fibrinolysis and early pregnancy loss. ***Clin Chem*** 2003; 49: 1081-1086.