

AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSLÜ HASTALARDA FAKTÖR V LEİDEN MUTASYONU İNSİDANSI

Dr. Ahmet Uludağ¹, Dr. Bülent Çağlar¹, Dr. Müjdat Batur Canöz¹, Dr. Cüneyt Müderrisoğlu²,
Dr. Füsün Erdenen², Dr. Betül Canöz³

¹ SSK İstanbul Eğitim Hastanesi Dahiliye Kliniği

² SSK İstanbul Eğitim Hastanesi Dahiliye Klinik Şefi

³ İÜ Kardiyoloji Enstitüsü Kardiyoloji Kliniği

ÖZET

Bu çalışmada akut miyokard infarktüsü tanısı ile hastanemize yatırılan 81 hastada Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) metodu ile DNA analizi yapılarak Faktör V Leiden mutasyonu araştırılarak 39 sağlıklı kontrol ile kıyaslanmıştır. Akut miyokard infarktüsü geçiren 81 hastanın 8'i (%9.9); 39 sağlıklı olgunun

2'si (%5.1) heterozigot ve 1 sağlıklı olgu da (%2.6) homozigot bulundu. Her iki grup arasında Faktör V Leiden mutasyonu açısından anlamlı fark bulunamadı (p= 0.219). *Nobel Med 2005; 1 (1): 18-21*

• **Anahtar Kelimeler:** Akut miyokard infarktüsü, Faktör V Leiden, arteriyel tromboz, hiperkoagülabilité.

ABSTRACT

THE INCIDENCE OF FACTOR V LEIDEN MUTATION IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

In this study we compared Factor V Leiden mutation by means of DNA analysis with Polymerase Chain Reaction (PCR) in 81 patients with myocardial infarction and 39

healthy controls. Eight of 81 patients (9.9%), 2 of 39 healthy controls (5.1%) were heterozygote and 1 healthy control was (2.6%) homozygote. With respect to Factor V Leiden mutation, there was not a significant difference between two groups (p= 0.219).

Nobel Med 2005; 1 (1): 18-21

Key Words: Acute myocardial infarction, Factor V Leiden, arterial thrombosis, hypercoagulability.

GİRİŞ

Son yıllara kadar trombofili etyolojisinde sadece protein C (PC), protein S (PS) olduğu düşünülmekte ve trombofili vakalarının sadece %10-15 kadarında antitrombin III (AT-III) gibi faktörlerin eksikliği ya da defektlerinin etyolojiden sorumlu olduğu saptanabilmekteydi. Pek çok vakada nedeni aydınlatmak mümkün olmuyordu. İlk defa 1993 yılında Dahlback ve arkadaşları, yeni bir trombofili nedeni olarak aktive protein C'ye direnç gelişimini ve bundan sorumlu olarak da Faktör V Leiden'in varlığını tanımladılar. Faktör V Leiden olarak bilinen koagülasyon faktörü V'in genetik defekti, aktive olmuş protein C (APC)'den kaynaklanan azalmaya karşı bir direnç oluşturur ve venöz tromboz riskini artırır. 1994 yılında, aktive protein C'ye direnç gelişiminden %90-95 oranında faktör V (FV) geni içindeki bir mutasyonun sorumlu olduğu (1691 G-A) ortaya konuldu. Bu mutasyon sonucunda, FV'de 506. aminoasit olan arginin yerine glutamin gelmekteydi. Normal şartlar altında aktive olmuş PC, FV'yi belirgin olarak inhibe edebilmekteyken, ortamda mutant FV varlığında, bu inhibisyon azalmakta ya da kaybolmaktadır. Bu da tromboza eğilimin artışı ile sonuçlanmaktadır.

AMAÇ

APC direnci ile ilişkili arteriyel tromboz hakkındaki bilgiler henüz açıklığa kavuşmuş değildir. Bu çalışmada "akut miyokardial infarktüsü olan hastalarda Faktör V Leiden mutasyonu arteriyel tromboz riskini artırıyor mu?" sorusuna cevap aradık.

YÖNTEM

Araştırmaya hastanemiz acil polikliniğine başvuran akut

miyokard infarktüsü (MI) teşhisi konmuş toplam 81 hasta (67 erkek, yaş ort: 53,82 ±11,18; 14 kadın, yaş ort: 62,71± 8,56) ve koroner arter hastalığı olmayan sağlıklı 39 olgu (28 erkek, yaş ort: 47,61± 5,97; 11 kadın, yaş ort: 45,73± 6,35) alındı. Akut miyokard infarktüsü karakteristik klinik, EKG değişiklikleri ve serum CK-MB yükselmeleri ile tanımlandı. Her iki grubun yaş ve cinsiyeti göz önüne alındı. Hastalardan ve sağlıklı olgulardan alınan kan örnekleri Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) kullanılarak DNA analizi ile faktör V Leiden mutasyonu açısından analiz edildi.

BULGULAR

Akut MI teşhisi almış hastaların 8 tanesi (%9,9) faktör V Leiden mutasyonu açısından heterozigot (1691GA), 73 hasta da (%90,1) normal bulundu (1691GG). Koroner arter hastalığı olmayan sağlıklı 39 olgunun 2 tanesi (%5,1) heterozigot, 1 olgu (%2,6) homozigot (1691AA), geri kalan 36 olgu normal (%92,3) bulundu (1691GG). Her iki grup arasında faktör V Leiden mutasyonu açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p= 0,219).

TARTIŞMA

Faktör V Leiden (FVL) Avrupa ülkelerinde oldukça sıktır ve bu oran beyaz ırkta %3-12 arasındadır. Diğer etnik gruplarda daha azdır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda sıklığı %7-10 olarak bildirilmektedir. Trombozlu vakalarda ise bu oran %50'lere ulaşmaktadır. Heterozigot formlarda tromboza yakınlık 5-10 kat artarken bu artış homozigot formlarda 50-100 kat olmaktadır. Ancak FVL varlığı, PC ve PS eksikliğine oranla daha zayıf bir tromboza yakınlık yaratmaktadır. Mortaliteyi artırıcı bir yönü olduğu henüz gösterilememiştir. FV geninde mutasyon bölgesi uygun primerler aracılığı ile polimeraz

zincir reaksiyonu PCR ile amplifiye edilir. Elde edilen PCR ürünü uygun enzimlerle kesilir ve mutasyon gösterilir.¹

FVL mutasyonunun venöz tromboemboli için bir risk faktörü olduğu açık bir şekilde gösterilmiştir.² Bu mutasyonun Mİ ve arteriyel trombotik olaylardaki rolü de araştırılmış ancak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Mansurotti ve arkadaşlarının çalışmasında Mİ geçiren ve normal koroner arterleri olan hastalarda FVL mutasyonunun prevalansı araştırılmış ve koroner arterlerinde ciddi lezyon bulunmayan ve Mİ geçiren hastalarda FVL mutasyonu kontrol grubundan yüksek bulunmuştur.³ Başka bir çalışmada akut Mİ öyküsü veya primer hipertansiyonu olan hastalarda APC rezistansının ve FVL mutasyon insidansının kontrol grubuna oranla artışı tespit edilmiştir.⁴ Eskandri ve arkadaşları da özellikle aterosklerotik hastalığı olmayan genç hastalarda açıklanamayan tromboembolik olayların gelişimi ile FVL mutasyonu arasında ilişki tespit etmişlerdir.⁵

Aktive protein C (APC-direnci) direncine neden olan Faktör V: Q506 geni tromboz için bir risk faktördür. Bazı araştırmalar, özellikle kadınlarda görülen arter hastalıkları ile bir ilişki bulunduğuna işaret etmişlerdir. Akut koroner sendromlu 295 hastada FV: Q506 allel yaygınlığı araştırılmış ve 38 hastada varlığı tespit edilmiştir.⁶

FVL geni venöz tromboz ve genç kadınlardaki miyokard infarktüsü ile ilişkilendirilmiştir. Miyokard infarktüsü hastalardaki mutasyonun yaygınlığını değerlendirmek için yapılan bir çalışmada üç grup hasta mukayese edilmiştir. Grupların biri normal koroner arterleri olup erken yaşta miyokard infarktüsü geçiren 107 kişiden, ikinci grup koroner arter stenozu olan infarktüs geçirmiş 244 kişiden, üçüncü grup ise 400 sağlıklı denekten oluşturulmuştur. FVL geni belirli bir koroner arter stenozu olmayan 13 miyokard infarktüsü hastada (%12.1), belirli koroner arter stenozu olan 11 miyokard infarktüsü hastada (%4.5) ve 20 kontrol olgusunda (%5) tespit edilmiştir. Belirli koroner arter stenozu olmayan miyokard infarktüsü hastalarda FVL geninin yaygınlığı gözle görünür biçimde kontrollerden daha fazladır. Bu yeni bulgu trombozun özellikle bu durumda anahtar rol oynadığı hipotezini desteklemektedir.³

Bir başka çalışmada Mİ geçirmiş şiddetli koroner kalp hastalığı olan hastalardaki (Mİ, grup A) ve geçmişlerinde Mİ olmayan hastalardaki (non Mİ; Grup B) pıhtılaşma faktörü V'in C3 tamamlayıcı bileşeninin F alleli ve FVL

mutasyonu sıklıkları mukayese edildi. Şiddetli koroner arter hastalığı olan 338 hastada (grup A), Mİ öyküsü olmayan 490 hastada (grup B) ve 523 sağlıklı kontrol grubu hastasında, C3 allel sıklıkları elektroforez ile, Leiden mutasyonu ise PCR ile değerlendirildi. C3 allel sıklığı grup A'da (0.213) grup B'dekinden (0.132) belirgin biçimde (P: 0.006) yüksekti. Leiden mutasyonu sıklığında, 60 yaş altındaki grup A (0.077) ile grup B (0.029) hastaları arasında belirgin bir farklılık tespit edildi. Bu bulgular C3 F allel ve FVL mutasyonunun koroner arter hastalığı gelişme riski ile ilişkilendirilebileceğini göstermektedir.⁷

Hemostatik dengesizlik akut koroner sendromların gelişiminde etyolojik bir faktör olabilir. Aktive protein C (APC)'ye olan kalıtsal direnç, pıhtılaşma ve ömür boyu venöz tromboz ile ilişkilendirilen yaygın bir düzensizliktir. Genç yaşlardaki miyokard infarktüsülerde FV: Q506 mutasyonunun önemini araştırmak için 50 yaş öncesindeki Mİ geçirmiş hastalardaki yaygınlığı incelenmiştir. FV: Q506 mutasyonu, geçmişi de kapsayan bir vaka-kontrol araştırmasında, Mİ geçirmiş 101 kişi (79 erkek, 22 kadın) cinsiyet ve yaşları eşleştirilmiş 101 sağlıklı denekle karşılaştırılmıştır. FV: Q506 mutasyonu, hastaların %18'inde, deneklerin ise %11'inde bulunmuştur. Mİ hastalarında bulunan yüksek FV: Q506 mutasyonun yaygınlığı dikkate değer olmakla birlikte APC dirençli hastalardaki Mİ'nin sonucu üzerine daha fazla araştırma gerektiğini ortaya koymaktadır.⁷

FVL geni genç kadınlardaki Mİ riskini yükseltmektedir. FVL geni yani aktive protein C direncinin altında yatan genetik bozukluk, venöz tromboz için en yaygın risktir. Bu genetik anormallik ile arter hastalığı arasındaki ilişki hala çözümlenmemiştir. FVL geninin Mİ riskini yükseltip yükseltmediğini değerlendirmek için Batı Washington Eyaleti'ndeki 18-44 yaşları arasındaki kadınlar arasında bir vaka-kontrol araştırması yapıldı. Mİ geçirmiş 84 kadın ve 388 kontrol kadın çalışmaya dahil edildi. FVL gen mutasyonu Mİ geçirmiş kadınlarda (%10), kontrollere (%4) oranla daha sık bulundu. Bu sonuç FVL geninin genç kadınlardaki Mİ riskini yükselttiğini düşündürmektedir.⁸

Sol ventriküler (SV) trombusun oluşumunda FVL'nin rolü araştırılmıştır. 135 ardışık anterior akut Mİ ile gelen hastanın klinik, ekokardiyografik ve biyokimyasal verileri incelenmiştir. İki boyutlu ekokardiyografik inceleme 1, 3, 7, 15 ve 30. günlerde yapılmış; SV trombusu akut Mİ olan 135 hastanın 33'ünde (%24.4) gösterilmiştir. Bu çalışma ayrıca 95 kontrol deneği içermek-

tedir. Bu denekler sağlıklı, yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş olup, kişisel ve ailevi geçmişlerinde iskemik kalp hastalığı, felç veya tromboembolik hastalık yoktu. Hastalardan ve kontrollerden alınan kan örnekleri DNA'daki FVL mutasyonu açısından polimeraz zincir reaksiyonu ile incelenmiştir. Hastalar ve kontrol denekleri arasında FVL prevalansı açısından herhangi bir anlamlı fark yokken; trombusu olan hastalarda FVL mutasyonu %9 (3/33) ve trombusu olmayan hastalarda ise %7.7 (8/103) bulunmuştur. Kontrol deneklerinde FVL prevalansı %7.3 (7/95) idi. Bu çalışmada FVL mutasyonunun akut Mİ olan hastalarda SV trombus oluşumu için bir risk faktörü olmadığı görülmüştür.⁹

Kopenhag kalp çalışmasında FVL ile cinsiyet, yaş, sigara, diabet, hipertansiyon, vücut kitle indeksi, kolesterol, HDL, lipoprotein (a), fibrinojen arasında etkileşim gözlenmemiştir. Hipertansiyonu olmayan ve düşük trigliseridi olanlarda FVL ile Mİ riski arasında bir ilişki saptanmıştır. Ancak bu veri prospektif çalışmalarla desteklenmemiştir. Bu yüzden de bu tip verilerin rastlantusal olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada 59 yaşından genç, sigara içen, hipertansiyonu olmayan düşük trigliseridi olan grupta FVL taşıyanlarda Mİ riskinin arttığı

gözlenmiştir. Ancak bu grupta iskemik strok riski azalmıştır. Şu ana kadar yapılan meta analizlerde 19 çalışmada toplam 17.500 kişi araştırılmış olup, FVL'nin Mİ riskini %20 oranında artırabileceği gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada Mİ ile FVL arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.¹⁰

Bazı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda, miyokard infarktüsü hikayesine sahip olan ya da olmayan bireyler arasında Faktör V Leiden prevalansında herhangi bir farklılık görülmemiştir. Fakat Faktör V Leiden muhtemelen majör kardiyovasküler risk faktörleri ile birlikte bulunması halinde miyokard infarktüsü riskini artırmaktadır.¹¹ Faktör V Leiden mutasyonu bulunanlarda tüm sebeplere bağlı ölüm insidansı, mutasyonu bulunmayanlardan fazla bulunmamıştır.¹²

SONUÇ

Çalışmamız sonunda Mİ ile FVL mutasyonu arasında herhangi bir ilişki tespit edilememiştir. Bununla birlikte vaka sayımızın az olmasından dolayı konunun büyük olgu serilerinde araştırılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz.

İ	İLETİŞİM İÇİN: Dr. Ahmet ULUDAĞ, SSK İstanbul Eğitim Hastanesi 1.Dahiliye Kliniği - İstanbul. a.uludag44@e-kolay.net
✓	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 13 / 12 / 2004 • KABUL TARİHİ: 15 / 02 / 2005

REFERANSLAR

- 1 G. saydam. Herediter Trombofili. IV. Ulusal İç Hastalıkları Bilimsel Oturum Konuşmaları Antalya Kongre Kitabı, 2002; sayfa: 40-42.
- 2 Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. N Engl J Med 1994; 330: 517-522.
- 3 Mansourati J, Da Costa A, Munier S, et al. Prevalence of factor V Leiden in patients with myocardial infarction and normal coronary angiography. Thromb Haemost 2000; 83: 822-825.
- 4 Makris TK, Krespi PG, Hatzizacharias AN, et al. Resistance to activated protein C and factor V Leiden mutation in patients with history of acute myocardial infarction or primary hypertension. Am J Hypertens 2000; 13: 61-66.
- 5 Eskandri MK, Bontempo FA, Hassat AC, Faruki H, Makaroun MS. Arterial thromboembolic events in patients with the Factor V Leiden mutation. Am J Surg 1998; 176: 122-125.
- 6 Holm J, Hillarp A, Zoller B, Erhardt L, Berntorp E, Dahlback B. Factor V Q506 and prognosis after acute coronary syndrome. Thromb Haemost 1999; 81: 857-860.
- 7 Cszaszar A, Duba J, Melegh B, Kramer J, Szalai C, Prohaszka Z, et al. Increased frequency of the C3*F allele and the Leiden mutation of coagulation Factor V in patients with severe coronary heart disease who survived myocardial infarction. Exp Clin Immunogenet 2001;18: 206-212.
- 8 Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, Beverly RK, Psaty BM. Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. Blood 1997; 89: 2817-2821.
- 9 Celik S, Ovalı E, Baykan M, Ucar F, Erdo C, et al. Factor V Leiden and its relation to left ventricular thrombus in acute myocardial infarction. Acta Cardiol 2001; 56: 1-6.
- 10 Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Kofoed S, Jensen G, Nordestgaard BG. Factor V Leiden: The Copenhagen City Heart Study and 2 meta-analyses. Blood 2002; 100: 3-10.
- 11 Schütt M, Klüter H, Wiedemann GJ, Richardt G. Coexistence of factor V Leiden and primary antiphospholipid syndrome: a patient with recurrent myocardial infarctions and thrombocytopenia. Z Kardiol 2000; 89: 1067-1071.
- 12 Hille ET, Wensendorp RG, Vandenbroucke JP, Rosendall FR. Mortality and causes of death in families mutation (resistance to activated protein C). Blood 1997; 89: 1963-1967.

