

KORONER ARTER HASTALIĞIYLA FAKTÖR V LEİDEN MUTASYONU ARASINDA İLİŞKİ

*Uzm.Dr. İbrahim Halil Kurt, **Prof.Dr. Mustafa Demirtaş, Prof.Dr. M. Akif Çürük

*Adana Numune eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Bölümü, **Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, ***Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD, Adana

Koroner arter hastalığının multifaktöryel bir hastalık olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda koroner arter hastalığı anjiyografik olarak tespit edilmiş olan hastalarda, faktör V Leiden mutasyonu ile bölgemizdeki koroner arter hastalığı arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Bu amaçla koroner arter lezyonu anjiyografik olarak saptanan yaş ortalaması 52±12 67 (Grup I 58 erkek/9 kadın) ve koroner arter lezyonu olmayan yaş ortalaması 30±6 35 (Grup II 21 erkek/14 kadın) hasta çalışmaya alındı. Hastalardan alınan venöz kan örneklerinden Faktör V Leiden gen mutasyonu PCR (protein-change reaction) yöntemi ile tespit edildi.

Koroner arter lezyonu olan vakaların 63(%94)'ü

normal ve 4(%6) 'ü heterozigot ,koroner arter lezyonu olmayan vakalarda i 32 (%91.4) normal, 3 (%8.6) heterozigot olarak bulundu (P>0.05). Bölgemizdeki FVL mutasyon oranı %7.3 olarak bulundu.

Sonuç olarak bölgemizde koroner arter hastalığı ve koroner risk faktörleriyle FVL mutasyonu arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bölgemizdeki FVL mutasyon oranı ülkemizin ortalamasını yansıtmaktadır.

Anahtar kelimeler: Koroner arter hastalığı, Faktör V Leiden, Koroner risk faktörleri

(Türk Girişimsel Kard. Der. 2008;12:32-36)

GİRİŞ

Aktive protein-C resistansı (APCR) 1993 yılında Dahlback ve arkadaşları¹ tarafından tanımlandı. Bir yıl sonra da APCR den sorumlu olan FV gen bölgesinde bir nokta mutasyonu tanımlanmış (G1691A, FVR506Q) ve bu form FV Leiden olarak isimlendirilmiştir². FV Leiden mutasyonu FV genindeki 1691. pozisyonundaki adenin yerine guaninin geçmesi sonucu meydana gelir. APC'nin antikoagülan etkinlik kazanması için FV in 506. sıradaki amino aside bağlanması gerekir, bu noktanın mutant olması durumunda bu bağlanma gerçekleşemez². FV Leiden, normal FV'ye göre yıkım hızı 10 kat daha düşüktür. Bu olay FV'nin inaktivasyonunu geciktirir ve sonuçta aşırı trombin hiperkoagülasyona sebep olur³. Faktör V Leiden mutasyonu daha çok venöz trombozla ilişkili olup arteriyel hastalıklarla ilişkisi konusunda farklı fikirler mevcuttur^{4,5}. Koroner arter hastalığında APCR gibi genetik faktörlerin kolaylaştırıcı bir etki yaratıp yaratmadığı merak konusu olmuştur. Yapılan bir kısım çalışmada koroner arter hastalığı ve

FVL mutasyonu arasında zayıf da olsa bir ilişki bulunmuştur⁴. Bununla birlikte Faktör V Leiden resistansı ülke, bölge ve etnik gruplara göre farklılıklar gösterdiği de bilinmektedir⁶. Daha çok venöz ve kısmende arteriyel trombozla ilişkisi olduğu ileri sürülen Faktör V Leiden'nin bölgemizdeki koroner arter hastalığıyla ilişkisi araştırıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Tüm hastaların koroner arter hastalığı tanısı anjiyografik olarak tespit edildi. Anjiyografik değerlendirme en az iki kardiyolog tarafından yapıldı. Anjiyografi işlemi sonucunda, kritik darlık ve plak varlığı koroner arter hastalığı olarak kabul edildi. Koroner arterlerde herhangi bir lezyon olmayan hastalar normal olarak değerlendirildi.

PCR işlemi: DNA ayrıştırılma işlemi, hastalardan alınan 2 ml'lik venöz kan örnekleri için K3EDTA-antikoagülanlı tüpler kullanıldı. Örnekler DNA izolasyonuna kadar -20 C de saklandı. Faktör V genindeki mutasyon PCR (polimerase chain reaction) yöntemi kullanılarak tespit edildi. Bu amaçla genomic-DNA izolasyon yöntemiyle (Wizard genomic DNA purification system, promega) Faktör V Leiden mutasyonunun olduğu bölgeyi içeren gen dizileri PCR yöntemiyle

Yazışma Adresi: Uzm.Dr. İbrahim Halil Kurt
Kurtuluş Mah.10 Sok. Ruhi Çamurdan Apt. Kat:5
No:5, Adana
Tel.:0322 458 32 52
Fax:0322 459 51 63
E-mail: İbrahimhalilkurt@gmail.com

Tablo 1: Koroner arter hastalığı olan ve olmayan vakaların klinik özellikleri

	Grup I	Grup II	P
Yaş (yıl)	52.8±12.4	30.8±6.8	0.0001
Cinsiyet (E/K)	58/9	21/14	0.002
Sigara†	70.1	37.1	0.001
HT†	26	20	0.06
Dm†	8	6	0.1
Aile hikayesi†	6	4	0.2
TK*	207.4±27.7	198.3±25	0.7
LDL-K*	139.4±27.8	130.0±24.1	0.9
HDL-K*	39.5±8.8	42.2±9.0	0.1
TG*	197.7±104.5	165.9±66.6	0.1

*mg/dl, † DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, TK: Total kolesterol, TG: Trigliserit

Tablo 2: Koroner risk faktörlerinin FV Leiden ile ilişkisi

	FVL (+)	FVL (-)	P
Yaş(yıl)	42.4±16.6	45.4±16.9	0.6
Cins(E/K)	6	3.3	0.5
Sigara	46.6	42.8	0.9
HT †	16.8	28.4	0.3
DM †	0	9	0.1
Aile hik †	6	4	0.2
TK*	200.2±20.7	207.7±28.0	0.7
LDL-K*	160.0±32.1	138.6±28.0	0.4
HDL-K*	35.0±5.8	39.7±8.9	0.6
TG*	180.0	198.4±106.	0.8

*mg/dl, † DM: Diabetes mellitus, HT: hipertansiyon, TK: total kolesterol, TG: Trigliserit

çoğaltılıp Mnl-1 enzimi ile kesimleri yapıldı. Örneklerin değerlendirilmesi %8'lik poliakrilamid jelde, DNA parçacıklarının elektriksel alanda anoda hareketleri ise agaroz jel elektroforeziyle (Bio-Rad) tayin edildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Her iki grupta kategorik olmayan değişkenlerin (FV Leiden oranları) karşılaştırılması için Ki-kare testi kategorik değişkenler (Yaş, lipit profili) için ise student-t testi kullanıldı. Tüm testler için $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Bu amaçla koroner arter lezyonu anjiyografik olarak saptanan yaş ortalaması 52 ± 12 olan 67 (58 erkek/9 kadın) olgu (Grup I) ve koroner arter lezyonu olmayan yaş ortalaması 30 ± 6 olan 35 (21 erkek/14 kadın) olgu (Grup II) çalışmaya alındı. Grup I ve Grup II koroner risk faktörleri açısından karşılaştırıldığından bölgemizde ileri yaş, erkek cinsiyet ve sigara kullanımı koroner arter hastalığı için önemli risk faktörleri olarak bulundu. Diabetes mellitus, hipertansiyon, total kolesterol, trigliserit, HDL-kolesterol, LDL-Kolesterol ve Aile öyküleri ise iki

grup için istatistiksel açıdan anlamlı değildi (Tablo 1). Koroner arter lezyonu olan vakaların 63 (%94)'ü normal ve 4 (%6) 'ü heterozigot, koroner arter lezyonu olmayan vakalarda 32 (%9.14) normal, 3 (%8.6) heterozigot olarak bulundu. İki grup arasında koroner arter hastalığı açısından istatistiksel anlamı yoktu. Her iki grupta homozigot olgulara rastlanılmadı.

FV Leiden mutasyonu, major koroner risk faktörlerinin varlığında koroner arter hastalığında artışa yol açmadı ($p > 0.05$). Grup I 'de olguların dördünde (%6), Grup II 'de ise üçünde (%8.6) FV Leiden gen mutasyonu tespit edildi. Her iki grup arasında fark anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Faktör V Leiden mutasyonu ırklar ve coğrafi konuma bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Dünyada göçler nedeniyle, ülkeler ve bölgeler arasındaki nüfus yapısında çok hızlı değişiklikler olmaktadır. Dünyada FVL mutasyonunun oranı kıtalar arası farklılıklar göstermektedir. Avrupa ve Amerikadaki FVL mutasyon oranı, Afrika ve Asya'dan çok daha yüksektir⁶. Ülkeler bazında da farklılıklar görülmektedir.

Tablo 3: FV Leiden heterozigot mutasyon oranları

Grup I	Grup II	P
4 (%6)	3 (%8.6)	NS

Orneğin Avrupa kıtasında Almanyada faktör V Leiden oranı %7.1, İskandinav ülkelerinde FVL heterozigot oranı %7.7 iken (7,8), Hollanda, İngiltere %3-5⁹, ve İspanya'da ise %2 civarındadır¹⁰. Bazı Ortadoğu ve komşu ülkelerde yapılan çalışmalarda Ürdün %12.3¹¹, Lübnan %14.2¹², gibi ulkelerde oldukça yüksektir. Hindistanda yapılan bir çalışmada bölgeler arasında FVL oranı %1.3-10 gibi çok farklı oranda bulunmuştur¹³. Bununla birlikte Japonyada¹⁴ ve Çin¹⁵ de FVL mutasyonuna rastlanılmamaktadır. Avrupa ve komşularını içeren 26 coğrafi bölgeyi ve 5971 kişiyi içeren bir çalışmada FVL oranı en yüksek %12 Kıbrısta görülürken Fransa Bask bölgesinde en düşük bulunmuştur, bu çalışmada neolitik dönemden Anadolu merkez olmak üzere Türkiye den Avrupaya doğru FVL dağılımı olduğunu illeri sürmektedir¹⁶. Ülkemizde bu oran bölgeler arasında farklılıklar göstermektedir. Ülkemizde genel popülasyonu kapsayan bir çalışmada FVL oranı %7.4 olarak bulunmuştur¹⁷. Bölgemizin nüfus yapısı sürekli değişmekte ve çevre illerden devamlı göç almaktadır. Bir çalışmada Güneydoğu Anadolu da FVL mutasyon oranı %9 bulunmuştur¹⁸. Batı bölgemizde yapılan bir çalışmada bu oran % 10.3 bulunmuştur¹⁹. Çalışmamızda FVL oranı ülkemizin doğu ve batısının ortalamasını yansıtmaktadır. Bazı çalışmalarda FVL mutasyonun koroner arter hastalığını artırdığı illeri sürülmektedir^{20,21,22}. Ülkemizin kuzey doğusunda yapılan benzer bir çalışmada da MI ve FVL mutasyonu arasında ilişki bulunmamıştır²³. Bölgemizde Yurdaer ve ark. tarafından yaşı 55 üzerinde olan MI vakalarda yapılan bir çalışmada FVL oranı MI vakalarda %6.3 bulunmuş ve kontrol grubuyla istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır²⁴. Koroner risk faktörleriyle birlikte FV Leiden mutasyonunun varlığı koroner kalp hastalığı için pozitif risk faktörü olarak kabul edilirken²⁵. Diğer çalışmalarda bu doğrulanmamaktadır^{26,27}. Bazı çalışmalarda FVL mutasyonunun aterosklerik risk faktörlerini modifiye ederek koroner arter yatkınlık sağladığı ifade edilmektedir²⁸. Bu çalışmada FVL mutasyonu olan vakalarda sigaranın koroner arter hastalığını 25 kat artırdığı bulunmuştur. Bir çalışmada 214916 vakanın 8.6 yıllık takibinde vakaların 704'ünde FV Leiden mutasyonu tespit edilmiş ve FV Leiden mutasyonu olan ve olmayan gruplar arasında miyokard infarktüsü açısından anlamlı ilişki bulunmamıştır¹. Bu çalışmada

sigara içen MI'lı bayanlarda FV Leiden mutasyonu, sigara içmeyenlerden 32 kat daha fazla bulunmuş ve FV Leiden mutasyonunun koroner risk faktörlerini alterne ederek MI riskini artırdığı illeri sürülmüştür²⁶. Diğer çalışmalarda ise bu ilişki doğrulanmamıştır^{27,28}. Çalışmamızda FVL oranı açısından kadın ve erkekler arasında istatistiksel fark yoktu. Sigara içenlerde koroner arter hastalığı riskinin FV Leiden mutasyon varlığında artış olduğu yönündeki görüş ise çalışmamızda doğrulanmadı. Ayrıca ülkemizde yapılan çalışmalarda FVL ve koroner arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır^{23,24}. Toplumda FV Leiden mutasyonu %3-5 oranında iken tromboemboli riski olan vakalarda bu oran %20-60 civarındadır^{29,30}. Ancak bu durum FVL mutasyonunun arteriyo-tromboz'a etkisi için geçerli görünmemektedir. Aile hikayesi açısından değerlendirildiğinde çalışmamızda aile hikayesi olan ve olmayanlar arasında FVL mutasyonu açısından fark bulunmadı. Çalışmamızda FV Leiden ile koroner arter hastalığı arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması artero-tromboz katkısının olmadığı yönündeki çalışmaları desteklemektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda FVL gen mutasyonunun bölgemizdeki koroner arter hastalığıyla doğrudan veya koroner risk faktörlerine etki etmek suretiyle herhangi bir katkısının olmadığı sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial Thrombophilia duo to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: Prediction of a cofactor to activated protein-C. Proc Natl Acad Sci 1993;90:1004-1008.
2. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature. 1994;5:369:64-67.
3. Bertina RM: Factor V Leiden and other coagulation factor mutations affecting thrombotic risk. Clinical chemistry. 1997;43:1678-83.
4. Doggen CJM, 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; 97:1037.
5. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V

- and the risk of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1995;332:912-17.
6. Ress DC, Cox M, Cleeg CB. World distribution Factor V Leiden. *Lancet* 1995;346:1133-34.
 7. Schroder W, Koesling M, et al. Large-scale screening for factor V Leiden mutation in North-eastern German population. *Haemostasis.* 1996;26:233-36.
 8. 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.
 9. Ridker PM, Miletich JP, Hennenkens CH, Burning JE. Ethnic distribution of Factor V Leiden in 4047 men and women. *JAMA* 1997;277:1305.
 10. Garcia-Gala JM, Alvarez V, Pinto CR, Soto I, Urgelles MF, Menender MJ, Carracedo C, Lopez-Larrea C, Coto E. Faktor V Leiden (R506Q) and risk of venous thromboembolism: a case-control study based on the Spanish population. *Clin Genet.* 1997. 52: 206-210.
 11. Awidi A, Shannak M, Bseiso A, Kailani MA, Kailani MA, Omar N, Anshasi B, Sakarneh N. High prevalence of factor V Leiden in healthy Jordanian Arabs. *Thromb Haemost.* 1999; 81: 582-84.
 12. Irani-Hakime N, Tamim H, Kreidy R, And Almawi YW. The prevalence of factor V R506Q mutation-Leiden among apparently healthy Lebanese. *Am J of Hematology.* 2000;6:545-49.
 13. Gupta N, Khan F, Tripathi M, Singh VP, Tewari S, Ramesh V, Sinha N, Agrawal S. Absence of factor V Leiden (G1691A) mutation, FII G20210A allele in coronary artery disease North India. *Indian Journal of Medical Sciences.* 2003;12: 57-53.
 14. Takamiya O, Ishada F, Kodaira H, Kitano K. APC-resistance and Mnl genotype (Gln 506) of coagulation factor V are rare in Japanese population. *Thromb Haemost.* 1995;74:996-1002.
 15. Chan LC, Bourke C, Lam CK, Liu HW, Brookes S, Jenkins V, et al. Lack of activated protein C resistance in healthy Hong Kong Chinese blood donors-correlation with absence of Arg 506-Gln mutation of factor V gene [Letter]. *Thromb Haemost.* 1996;75:522-23.
 16. Lucotte G, Mercier G. Population genetics of factor V Leiden in Europe. *Blood Cells Mol Dis.* 2001; 27:362.
 17. Özbek U, Tangun Y. Frequency of factor V Leiden (Arg-506 Gln) in Turkey. *Br J Haematol* 1997;97:504-505.
 18. Kalkanlı S, Ayyıldız MO, Tiftik N, Batun S, Tanrıverdi K, İnce HH, Tekeş S, Müftüoğlu E. Yoremizde derin ven trombozunda FV Leiden prevalansı XIX. Gevher Nesibe Tıp Günleri. Kongre ve "Workshop" 2001; 24-26.
 19. Gül A, Özbek U, Öztürk C, İnanc M, Konice M, Özeçelik T. Coagulation Factor V Gene Mutation increases the risk of venous thrombosis in Behçet's Disease. *Br J Rheumatology* 1996; 35:1178-80.
 20. Dunn ST, Roberts CR, Schechter E, et al: Role of factor V Leiden mutation in patients with angiographically demonstrated coronary artery disease. *Thromb Res.* 1998 91: 91,
 21. Ardissino D, Peyvandi F, Merlini PA, et al: Factor V (ARG⁵⁰⁶ Gln) mutation in young survivors of myocardial infarction. *Thromb Haemost.* 1996; 75:701.
 22. Holm J, Zoller B, Berntorp E, et al: Prevalence of factor V gene mutation amongst myocardial infarction patients and healthy controls is higher in Sweden than in other countries. *J Intern Med.* 1996;239:221.
 23. Çelik S, Uçar F, Baykan M. Factor V Leiden mutation is not a risk factor for myocardial infarction in north-east Turkey. *T Klin J Cardiol* 2001; 14: 104-106.
 24. Dönmez Y, Kanadası M, Tanrıverdi K, Demir M, Demirtaş M, Çaylı M, Alhan C, Baslamışlı F: Prothrombin 20210GA and factor V Leiden mutations in patients less than 55 years old with myocardial infarction. *Jpn Heart J.* 2004; 45:505-12.
 25. Griffin JH, Evatt B, Wideman C, Fernandez JA. Anti-coagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients. *Blood* 1993; 82:1989-93.
 26. Inbal A, Freimark D, Modan B, Chetrit Angela, Matetzky S, Rosenberg N, Dardik R, Baron Z, Seligsohn U. Synergistic Effects of Prothrombotic Polymorphisms and Atherogenic Factors on the Risk of Myocardial Infarction in Young Males. *The American Society of Hematology. Blood* 1999;3,7:2186-90.
 27. Demarmels Biasiutti F, Merlo C, Furlan M, Sulzer I, Binder BR, Lammle B. No association of APC resistance with myocardial infarction. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1995; 6:456-59.
 28. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, Beverly RK, Psaty BM, Longstreth WT, Raghunathan TE, Koepsell TD, Reitsma PH. Factor V

- Leiden (Resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood*. 1997;89:2817-21.
29. Svensson PJ, Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 330:517-22.
30. Inbal A, Freimark D, Modan B, Chetrit A, Matesky S, Rosenberg N, Dardik R, Baron Z, Seligsohn U. Synergistic effects of prothrombotic polymorphism and atherogenic factors on the risk of myocardial infarction in young males. *Blood* 1999;93:2186-90.