

## Akut Miyokard İnfarktüsü Hastalarda Faktör V Leiden Mutasyonunun Prognoz Üzerine Etkisi

Dr. Merih Baykan\*, Dr. Şükrü Çelik\*, Dr. Fahri Uçar\*\*,  
Dr. Şahin Kaplan\*, Dr. Ercüment Ovalı\*\*, Dr. Cevdet Erdöl\*

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji\*, Hematoloji\*\* Bilim Dalları, Trabzon

**Amaç:** Faktör V Leiden mutasyonu, aktif protein C'nin aktivitesine rezistansın olduğu kalıtsal bir pıhtılaşma bozukluğudur. Faktör V Leiden mutasyonu venöz tromboz için en yaygın risk faktörüdür. Faktör V Leiden mutasyonunun angina pektoris, kalp yetersizliği, reinfarktüs ve kardiyak ölüm gibi miyokard infarktüsü (Mİ) sonrası komplikasyonlarla ilişkisi araştırılmamıştır. Çalışmamızda bu ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** Faktör V Leiden mutasyon sıklığı akut Mİ geçiren 122 hastada (yaş ortalaması 56±11 yıl olan, 82 erkek/40 kadın) incelendi. Hastalar faktör V Leiden mutasyonu olanlar (Grup I) ve olmayanlar (Grup II) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Mİ sonrası komplikasyonlar 18 aylık takip boyunca değerlendirildi. Hastalardan alınan venöz kan örneklerinden faktör V Leiden mutasyonu polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle analiz edildi.

**Bulgular:** Faktör V Leiden mutasyonu, 122 hastanın 11 (%9)'inde var iken (ortalama yaş; 54±10 yıl, 6 erkek/5 kadın), 111 (%90)'inde (ortalama yaş; 45±11 yıl, 76 erkek/35 kadın) tespit edilmedi. Grup I ve II arasında sırasıyla reinfarktüs (% 27 ve % 298; p>0.05), angina pektoris (% 45, % 38; p>0.05), kalp yetersizliği (% 27 ve % 23; p>0.05) ve kardiyak ölüm (% 18 ve % 14; p>0.05) gibi Mİ sonrası komplikasyonlar bakımından anlamlı farklılık yoktu.

**Sonuç:** Faktör V Leiden mutasyonu olan hastalarda reinfarktüs, kalp yetersizliği, angina pektoris ve kardiyak ölüm gibi Mİ sonrası komplikasyonlarda artış görülmüdü. (*Ana Kar Der, 2001; 1: 242-245*).

**Anahtar kelimeler:** Faktör V Leiden, miyokard infarktüsü

### Giriş

Faktör V Leiden mutasyonu, pıhtılaşma sistemine ait faktör V molekülündeki arijininin yerini glutaminin aldığı kalıtsal bir pıhtılaşma kusurudur. Bu defekt sonucunda faktör V molekülü aktif protein C'nin parçalayıcı etkisine karşı dirençli hale gelir ve sonuçta tromboza eğilim artar. Bu genetik kusuru taşıyan bireylerde venöz tromboembolizm riski artmıştır. Faktör V Leiden venöz trombozlu vakaların % 40'ında tespit edilmiştir (1-6).

Faktör V Leiden mutasyonunun sıklığı normal popülasyonda ortalama % 4-6 olarak bildirilmekle birlikte (7), ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Sağlıklı Türk popülasyonundaki yüzdesi ise % 7.1 olarak bildirilmiştir (8).

Yapılan çalışmalarda faktör V Leiden mutasyonunun arteriyel tromboz ve miyokard infarktüsü (Mİ) insidansını artırıp artırmadığı konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda faktör V Leiden mutasyonunun koroner arter hastalığı riskini artırdığı tespit edilirken (9-12), bazı çalışmalarda herhangi bir ilişki bulunamamıştır (13-16). Özellikle sigara içen genç kadınlarda Mİ riskini artırdığı rapor edilmiştir (17). Bu çelişkili sonuçlar faktör V Leiden mutasyonunu arteriyel trombotik hastalıklarda majör risk faktörü olma olasılığından uzaklaştırmaktadır.

Faktör V Leiden mutasyonunun mortalite üzerine etkisini inceleyen bazı çalışmalar vardır (18,19). Ancak bu mutasyonun akut Mİ sonrası mortalite ve koroner olay gelişimi üzerine etkisi az incelenmiş bir konudur. Çalışmamızda faktör V Leiden mutasyonunun akut Mİ sonrası mortalite, reinfarktüs, angina pektoris ve kalp yetersizliği ile ilişkisi araştırıldı.

## Yöntemler

**Olgular:** Çalışmaya akut Mİ tanısı olan 122 hasta alındı (yaş ortalaması 56±11 yıl, 82 erkek /40 kadın). Aşağıdaki 3 kriterden en az 2'sinin bulunması halinde akut Mİ kabul edildi: 1. Akut Mİ için spesifik EKG değişiklikleri, 2. 30 dakikayı bulan göğüs ağrısı, 3. Plazma kreatin kinaz (CK), CK-MB aktivasyonunda yükselme.

Daha önce Mİ geçiren hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar faktör V Leiden mutasyonu olanlar ve olmayanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Faktör V Leiden mutasyonu olanlar grup I (yaş ortalaması; 54±10 yıl, 6 erkek/5 kadın), faktör V Leiden mutasyonu olmayanlar grup II 5yaş ortalaması; 56±11 yıl; 76 erkek/35 kadın)'yi oluşturdu. Hastalar üçer ay aralarla kontrole çağrılarak ortalama 18 ay boyunca takip edildi (Grup I 18±1 ay; Grup II 18±2 ay). Hastalar takipte klinik olarak reinfarktüs, angina pectoris, kalp yetersizliği ve kardiyak ölüm gelişimi açısından değerlendirildi.

**Faktör V Leiden analizi:** Hastalardan sabah, ortalama 12 saatlik açlık sonrasında antekubital venden EDTA'lı tüplere (Vacuation, Becton, Dickinson, Meylon, France) 10 cc kan alınarak santrifüj edildi. DNA, Nuclon DNA extraction kiti kullanılarak ayrıldı. DNA konsantrasyonu spektrofotometrik olarak 260 mm'de ölçüldü. Faktör V Leiden mutasyonu polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle analiz edildi.

**Tedavi:** Grup I'deki hastaların 7 (%63)'si, Grup II'deki hastaların ise 69 (% 62)'u trombolitik tedavi aldı. Geri kalan 46 hasta merkezimize geç ulaştığı ya da kontrendike olduğu için trombolitik tedavi almadı. Trombolitik tedavi amacıyla 41 hastaya t-PA, 35 hastaya streptokinaz uygulandı. T-PA hızlandırılmış ön yüklemeli protokole göre 15 mg bolus olarak verildikten sonra 50 mg 30 dakikada ve kalan 35 mg 60 dakikada gidecek şekilde intravenöz infüzyonla verildi. Streptokinaz ise 1.500.000 IU intravenöz olarak 1 saatte gidecek şekilde uygulandı. Trombolitik tedavi bitiminde 50000 ünite heparin bolus yapıldıktan sonra, ortalama 1000 U/saat olacak şekilde 48 saat boyunca intravenöz heparin uygulandı ve 300 mg/gün aspirin verildi.

Grup I'deki hastaların 9 (% 81)'u, Grup II'deki hastaların ise 92 (%82)'si anjiyotensin konverting enzim inhibitörü aldı. Beta-bloker tedavi ise Grup I'deki hastaların 5 (%45)'ine, Grup II'deki hastaların ise 56 (% 50)'sına uygulandı (Tablo 1).

Gruplara ait sürekli değişkenler ortalama ± SD olarak ifade edildi. Her iki gruba ait sürekli değişkenlerin analizi için "unpaired Student t testi" kullanıldı.

Kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare ve "Fisher exact" testi kullanıldı. Tüm veriler için p<0.05 olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Grup I ve II'deki hastalar arasında yaş, cinsiyet, sigara içimi, diyabetes mellitus, aile öyküsü ve hipertansiyon bakımından farklılık yoktu. Hastalara ait klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Faktör V Leiden mutasyonu akut Mİ geçiren hastaların 11 (%9)'inde pozitif, 111 (%90)'inde negatif olarak bulundu. Grup I'deki hastaların 7 (%63)'ünde anterior Mİ, 4 (%36)'ünde inferior Mİ mevcuttu. Grup II'deki hastaların ise 69 (%62)'ünde anterior Mİ, 42 (% 38)'sinde inferior Mİ tespit edildi. Gruplar arasında Mİ lokalizasyonuna göre farklılık yoktu.

Takipte gruplar arasında reinfarkt, angina pectoris, kalp yetmezliği ve kardiyak ölüm gelişimi açısından farklılık gözlenmedi (Tablo 2).

Tablo 1: Hastaların temel klinik özellikleri

	Grup I (n=11)	Grup II (n=111)	P
Yaş (yıl)	54±10	56±11	NS
Cinsiyet (E/K)	6/5	76/35	NS
Sigara	8 (%75)	88(%79)	NS
Diyabetes mellitus	2 (%18)	19(%17)	NS
Aile öyküsü	6 (%54)	67 (%60)	NS
β bloker	5 (%45)	56 (%50)	NS
ACE-inhibitörü	9 (%81)	92 (%82)	NS
Trombolitik tedavi	7 (%63)	69 (%62)	NS

Grup I: faktör V Leideni olan hastalar, Grup II: faktör V Leideni olmayan hastalar,  
NS: P>0.05

Tablo 2: Komplikasyonların gruplara göre dağılımı

	Grup I (n=11)	Grup II (n=111)	P
Reinfarkt	3 (%27)	29 (%24)	NS
Angina pectoris	5 (%45)	46 (%38)	NS
Kalp yetersizliği	3 (%27)	28 (%23)	NS
Kardiyak ölüm	2 (%18)	17 (%14)	NS

Grup I: faktör V Leideni olan hastalar, Grup II: faktör V Leideni olmayan hastalar,  
NS: P>0.05

## Tartışma

Akut Mİ gelişiminde çatlamış aterosklerotik plak üzerine trombüs oturması ile koroner arterin tıkanması temel mekanizmadır. Ancak bazı miyokard infarktüslerinde böyle bir aterosklerotik plak yoktur ve koroner arterler normaldir (20). Bu tür olgularda Mİ'nden sorumlu olabilecek birçok mekanizma ortaya atılmıştır. Bunlardan birisi de kalıtsal bir pıhtılaşma kusuru olan faktör V Leiden mutasyonudur (21).

Faktör V Leiden tek nokta mutasyonu olup, faktör V molekülündeki ariwjininin yerini glutamin almıştır. Bu mutasyon sonucunda aktif protein C, faktör V molekülüne bağlanıp onu inhibe edemez ve trombüs gelişimine meyil artar (22).

Faktör V Leiden mutasyonunun venöz tromboembolizm için bir risk faktörü olduğu açık bir şekilde gösterilmiştir (23,24). Bu mutasyonun Mİ ve arteryel trombotik olaylardaki rolü de araştırılmış. Ancak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Mansurotti ve ark (25)'nin çalışmasında Mİ geçiren ve normal koroner arterleri olan hastalarda Faktör V Leiden mutasyonunun prevalansı araştırılmış ve koroner arterlerinde ciddi lezyon bulunmayan Mİ geçiren hastalarda faktör V Leiden mutasyonu insidansı kontrol grubundan yüksek bulunmuştur.

Başka bir çalışmada, akut Mİ öyküsü olan veya primer hipertansiyonu bulunan hastalarda aktif protein C rezistansının ve faktör V Leiden mutasyon insidansının kontrol grubuna oranla artırdığı tespit edilmiştir (26). Eskandri ve ark. (27) ise özellikle aterosklerotik hastalığı olmayan gneç hastalarda açıklanamayan arteryel tromboembolik olayların gelişimi ile faktör V Leiden mutasyonu arasında ilişki tespit etmişlerdir.

Gowda ve ark. (7) çalışmasında Mİ geçiren hastalarda faktör V Leiden mutasyon insidansı araştırılmış, ancak akut Mİ ile faktör V Leiden arasında bir ilişki bulunamamıştır. Mangoni ve ark. (28) çalışmalarında da faktör V Leiden, akut koroner olaylar için bir risk faktörü olarak tespit edilmemiştir. Dunn ve ark.'nın çalışmasında (29) faktör V Leiden mutasyonu Mİ veya koroner arter hastalığı için bağımsız prediktör olarak bulunmamıştır. Bu çelişkili sonuçlar faktör V Leiden mutasyonu ile sinerjik etkili olan diğer risk faktörlerindeki ve koroner arter hastalığının ciddiyetindeki farklılıklardan, çalışılan popülasyonun farklı olmasından ya da hasta sayısının azlığından ileri geliyor olabilir. Bu da faktör V Leiden mutasyonunu arteryel trombotik olaylarda ve Mİ'nde majör risk faktörü olmaktan uzaklaştırmaktadır. Bizim çalışmamızda da

faktör V Leiden mutasyonu akut Mİ geçiren hastaların 11 (%9)'inde saptanırken, 111 (%90)'inde tespit edilmedi.

Faktör V Leiden mutasyonunun akut Mİ sonrası prognoz üzerine etkisini inceleyen az sayıda çalışma vardır. Bu konu ile ilgili olarak Holm ve ark. (30) çalışmalarında sigara kullanan faktör V Leiden mutasyonu bulunanlarda 30 gün ve 2 yıl sonra infarktüs ve ölüm riskini normal genotipli ve sigara içmeyenlerden fazla bulmuştur. Çalışmamızda faktör V Leiden mutasyonu bulunan hastalarda, faktör V Leiden mutasyonu bulunmayan hastalara göre akut Mİ sonrasında kardiyak ölüm, reinfarkt, angina pectoris ve kalp yetersizliği gibi komplikasyonlarda artış görülmedi. Faktör V Leiden mutasyonu akut Mİ sonrası prognozu etkilemedi ve sigara gibi diğer risk faktörleri dikkate alındığında gelişebilecek komplikasyonlar bakımından gruplar arasında farklılık görülmedi.

Hejmans ve ark. (18) çalışmalarında faktör V Leiden mutasyonunun bütün sebeplere ve spesifik sebeplere bağlı mortalitede artışa sebep olup olmadığını araştırmış ve faktör V Leiden mutasyonunu toplumda mortaliteyi etkilemediğini tespit etmişlerdir. Diğer bir çalışmada da faktör V Leiden mutasyonu bulunanlarda tüm sebeplere bağlı ölüm insidansı ve yaşam beklentisi faktör V Leiden mutasyonu bulunmayanlardan fazla bulunmadı. Ancak, iskemik kalp hastalıklarına bağlı ölüm faktör V Leiden mutasyonu olanlarda biraz daha artmış olarak tespit edildi (1.1;%95 CI, 0.7-1.7) (19).

Sonuç olarak faktör V Leiden bulunan hastalarda, akut Mİ sonrasında kardiyak ölüm, angina pectoris, reinfarktüs ve kalp yetersizliği gibi komplikasyonlar artmamaktadır. Ancak, hasta sayısının azlığı ve klinik takip süresinin uzun olmaması çalışmayı sınırlandırmaktadır. Bu çalışma akut Mİ'nde faktör V Leiden ve prognoz arasındaki ilişkiyi inceleyen daha geniş çalışmalarla desteklenmelidir.

## Kaynaklar

1. Dahlback B, Carlsson M, Svensson P. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterised by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. Proc Natl Acad Sci USA 1993p 90: 1004-8.
2. Dahlback B, Hildebrand B. Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 81: 1396-400.
3. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in

- blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-7.
4. Dahlback B. Pro-and anticoagulant properties of coagulant factor V. Factor V Leiden (APC resistance) causes hypercoagulability by dual mechanisms. *J Lab Clin Med* 1999; 133: 415-22.
  5. Zöller B, Svensson PJ, He X, Dahlback B. Identification of the same factor V gene mutation in 47 out of 50 thrombosis-prone families with inherited resistance to activated protein C. *J Clin Invest* 1994; 94: 2521-4.
  6. Rosendaal F, Koster T, Vanderbroucke J, Reitsma P. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995; 85: 1504-8.
  7. Gowda MS, Zucker ML, Vacek JL, et al. Incidence of Factor V Leiden in patients with acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2000; 9: 43-5.
  8. Gurgey A, Mesci L. The prevalence of factor V Leiden (1961 G-A) mutation in Turkey. *Turk L Pediatr* 1997; 39: 313-5.
  9. Lindblad B, Svensson PJ, Dahlback B. Arterial and venous thromboembolism with fatal outcome and resistance to activated protein C. *Lancet* 1994; 343: 917.
  10. Holm J, Zöller B, Svensson PJ, Berntorp E, Erhardt L, Dahlback B. Myocardial infarction associated with homozygous resistance to activated protein C. *Lancet* 1994; 344: 952-3.
  11. Marz W, Seydewitz H, Winkelmann B, Chen M, Nauck M, Witt I. Mutation in coagulation factor V associated with resistance to activated protein C in patients with coronary artery disease. *Lancet* 1995; 345: 526.
  12. Kantula K, Yikorkala A, Miettinen H, et al. ARG506Gln factor V mutation (Factor V Leiden) in patients with ischaemic cerebrovascular disease and survivors of myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1995; 73: 558-60.
  13. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpainter 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: 912-7.
  14. Emmerich J, Poirier O, Evans A, et al. Myocardial infarction, Arg506 to Gln factor V mutation, and activated protein C resistance. *Lancet* 1995; 345: 321.
  15. Van Bockxmeer FM, Baker RI, Taylor RR. Premature ischaemic heart disease and the gene for coagulation factor V. *Nat Med* 1995; 1: 185.
  16. Ardissino D, Peyvandi F, Merlini PA, Colombi E, Manucci PM. Factor V (Arg 506-Gln) mutation in young survivors of myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1996; 75: 701-2.
  17. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz RK, et al. Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood* 1997; 89: 18217-21.
  18. Heijmans BT, Wensendorp RG, Knook DL, Kluft C, Slagboom PE. The risk of mortality and the factor V Leiden mutation in a population-based cohort. *Thromb Haemost* 1998; 80: 607-9.
  19. Hille ET, Wensendorp RG, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Mortality and causes of death in families with the factor V Leiden mutation (resistance to activated protein C). *Blood* 1997; 89: 1963-7.
  20. Alpert JS. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries. *Arch Intern Med* 1994; 154: 265-9.
  21. Braunwald E. Coronary spasm and acute myocardial infarction: New possibility for treatment and prevention. *N Engl J Med* 1978; 299: 1301-3.
  22. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-7.
  23. Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 517-22.
  24. Miles JS, Miletich JP, Goldhaber SZ, Hennekens CH, Ridker PM. G20210A mutation in the prothrombin gene and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 215-8.
  25. 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: 822-5.
  26. Makris TK, Krespi PG, Hatzizacharias AN, et al. Resistance to activated protein C and F V Leiden mutation in patients with a history of acute myocardial infarction or primary hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13: 61-5.
  27. Eskandari MK, Bontempo FA, Hassatt AC, Faruki H, Makaroun MS. Arterial thromboembolic events in patients with the Factor V Leiden mutation. *Am J Surg* 1998; 176: 122-5.
  28. Mangoni ED, Davies GJ, Tuddenham EG, Ruggiero G. Factor V Leiden in patients with acute coronary syndromes. *Ann Ital Med Int* 1999; 14: 15-9.
  29. Dunn ST, Roberts CR, Schechter E, Moore WE, Lee ET, Eichner JE. Role of factor V Leiden mutation in patients with angiographically demonstrated coronary artery disease. *Thromb Res* 1998; 91: 91-9.
  30. Holm J, Hillarp A, Zöller B, Erhardt L, Berntorp E, Dahlback B. Factor V Q506 (resistance to activated protein C) and prognosis after acute coronary syndrome. *Thromb Haemost* 1999; 81: 857-60.