

Faktör V Leiden Mutasyonu

Faktör V genindeki nokta mutasyonu sonucu ortaya çıkan aktif protein C(APC) rezistansı, venöz tromboembolik hastalıklarda en sık rastlanan defektlerden bir tanesidir (1, 2). Faktör V genindeki bu mutasyon FV Leiden ya da FV Q506 olarak tanıdığı gibi R506Q ya da G 1691 A şeklinde de anılmaktadır (3). Bu nokta mutasyonu (G 1691 A), 506'ncı pozisyonadaki Arg amino asitini Gin amino asitine çevirir (1,2). Normal hemostaziste APC, faktör Va ve Vlla'nın proteolitik inaktivasyonuna neden olur (4). Faktör V Leiden de, oluşan tek bir nokta mutasyonu APC tarafından tanınan major proteolitik kesim bölgesini yok ettiğinden, faktör V APC'ye rezistanslı duruma gelir fakat normal prokoagulant aktiviteye sahiptir (2, 4). R506Q değişiminin hastaların %80 - %90 kadarında APC rezistansından sorumlu olduğu rapor edilmiştir (2).

Faktör V Leiden mutasyonu, yaklaşık %20-40 venöz tromboz olgusunda en yaygın neden olarak ortaya çıkmaktadır. Bu mutasyonun sıklığı ABD için %4-6, Flemenk toplumu için %2-4 ve İsveç toplumu için %7 bulunmuştur. Diğer toplumlardaki sıklığın da yaklaşık bu düzeylerde olduğu sanılmaktadır. Fakat genel olarak beyaz ırkta daha yaygın olarak görülürken Asya ve Afrika toplumlarında daha seyrek görülmektedir (4).

Faktör V Leiden mutasyonu taşıyan bireylerde venöz tromboz, periferik vasküler hastalıklar, felç, tekrarlayan düşük, pulmoner embolizm ve kalp krizi görülme riski artmaktadır. Heterozigotlarda faktör V mutasyonu venöz tromboz riskini 7 kat, homozigotlarda ise 80 kat arttırmaktadır. Ayrıca hamilelik, obesite, kanser, travma, lupus anti-koagulant, dogum kontrol hapı kullanımı, östrojen terapisi diyabet, hareketsizlik ve koagulyasyon mekanizmasındaki diğer defektler de venöz tromboz riskini artıran faktörler arasında sayılmaktadır (3).

Faktör V Leiden mutasyonu penetransı azalmış otozomal dominant kalıtım gösterir. Bu mutasyonu taşıyan tüm bireylerde belirtilen sağlık problemleri görülmediği için azalmış penetranstan söz edilmektedir. Heterozigotların %10 kadarının, homozigotların hemen hepsinin yaşamları süresince venöz tromboz geçirme riski vardır.

Antikoagulant mekanizmaya etki eden kalıtsal faktörlerin ve bu mekanizmada fonksiyon değişimine yol açan diğer faktörlerin tromboz riskini artırdığı düşünülebilir, fakat bu kurguda miyokardiyal infarktüs riskine yol açan nedenler hakkında bilgi çok azdır (4). Antikoagulant mekanizmadaki defektli bir cevap miyokardiyal infarktüs gelişiminde rol alıyor olabilir (4). Faktör V Leiden mutasyonu da defektli cevaplarda bir tanesi olarak düşünülebilir. Eğer bir kişide Faktör V Leiden mutasyonu nedeniyle APC rezistansı varsa, böyle kişiler kan pıhtılaşması yönünden büyük bir risk altında demektir.

Bazı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda, miyokardiyal infarktüs hikayesine sahip olan ya da olmayan bireyler arasında Faktör V Leiden prevalansında herhangi bir farklılık görülmemiştir (4). Fakat, Faktör V Leiden ve major kardiyovasküler risk faktörlerinin birlikte bulunması, miyokard infarktüs riskini artırıyor görülmektedir (4). Ayrıca mutasyonun otozomal dominant niteliği ve genin penetransındaki azalma, mutasyonla miyokard infarktüsü arasındaki bağlantıyı ortaya çıkarmıyor olabilir. Onun için R506Q çalışmalarında, penetrans azalmasının pıhtılaşma riskini gizleyebileceği gerçeğinin unutulmaması gerekmektedir.

Dr. Nurettin BAŞARAN
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Bilim Dalı Başkanı
Eskişehir

Kaynaklar

1. Odawara M, Yamashita K. Factor V Leiden mutation and Japanese NIDDM. Diabetologia 1997; 40: 1363-8.
2. Braun A, Müller b, Rosche AA. Population study of the G1691A mutation (R506Q, FV Leiden) in the human factor V gene that is associated with resistance to activated protein C. Hum Genet 1996; 97: 263-4.
3. OMIM. 2001.
4. 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: 1067-71.