

# Derin Ven Trombozlu Hastalarda Faktör V Leiden Mutasyonu Taraması ve Sonuçları

## Results of Factor V Leiden Mutation Screening in Patients with Deep Vein Thrombosis

Olcay Murat DİŞLİ,<sup>a</sup>  
Barış AKÇA,<sup>a</sup>  
Köksal DÖNMEZ,<sup>a</sup>  
Cengiz ÇOLAK,<sup>a</sup>  
Hasan Berat CİHAN,<sup>a</sup>  
Bektaş BATTALOĞLU,<sup>a</sup>  
Nevzat ERDİL<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Kalp Damar Cerrahisi AD,  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Malatya

Geliş Tarihi/Received: 04.10.2012  
Kabul Tarihi/Accepted: 14.11.2012

Bu makale Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği  
XI. Ulusal Kongresinde  
(Antalya, Ekim 27-31, 2010) sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Olcay Murat DİŞLİ  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kalp Damar Cerrahisi AD, Malatya,  
TÜRKİYE/TURKEY  
olcay.disli@inonu.edu.tr

**ÖZET Amaç:** Çalışmamızda, derin ven trombozu nedeni ile başvuran hastalarda Faktör V Leiden mutasyonunun sıklığı ve bu hastalara yaklaşımımız paylaşılacaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2009 ile Ağustos 2011 tarihleri arasında derin ven trombozu ile başvuran 53 olgu, Faktör V Leiden mutasyonu açısından araştırıldı. Olguların yaş aralığı 19-83 yıl olup %50,94'ü erkek idi. Olguların tümü standart olarak yatırılıp, iv standart heparin alıp oral antikoagulan ilaç başlandı. Tümünde etiyolojik araştırma yapıldı. **Bulgular:** Elli üç olguda araştırılan Faktör V Leiden mutasyonu 11 hastada heterozigot (7E, 4K) (%20,75), 2 hastada homozigot (K) (% 3,77) olarak tespit edildi. Heterozigot olarak tespit edilen tek kadın hastanın pulmoner emboli öyküsü mevcuttu. Rekürren derin ven trombozu olarak başvuran 6 hastanın birinde heterozigot (E) birinde homozigot (K) gen mutasyonu tespit edildi. Rekürren derin ven trombozlu hastaların diğeri 6. dekatta malignitesi olan ve Faktör V' i normal olan hastaydı. Olguların 6' sında immobilizasyon, gebelik, postpartum ve malignite gibi ek etiyolojik faktörler tespit edildi. Faktör V mutasyonu olan hastaların tümünde femoral ven seviyesinde tutulum mevcuttu. **Sonuç:** Faktör V mutasyonu olan ve tetikleyici faktör birlikteliği ile venöz trombüs gelişen, özellikle de rekürren olan olgularda ömür boyu oral antikoagulan kullanımı gereklidir. Ayrıca Faktör V Leiden mutasyon taşıyıcısı bireyin asemptomatik aile bireylerinin mutasyon açısından taranması önerildiğinden, mutasyon tanımlandığında, yüksek riskli olgularda, derin ven trombozu profilaksisinin ve acil tıbbi bakımın gerektiği durumların önceden saptanabilmesi için bu olgu grubuna genetik danışmanlık verilmesi yararlı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Faktör V Leiden; thromboembolizm; derin ven trombozu; profilaksi

**ABSTRACT Objective:** In this study, we aimed to investigate incidence of Factor V Leiden mutation in patients with deep vein thrombosis. **Material and Methods:** Between January 2009 and August 2011, 53 patients with deep vein thrombosis were investigated for Factor V Leiden mutation. Of all, 50.94% patients were males and age range was 19-83 years. All of the patients were hospitalized. Standard IV heparine and warfarine were administered. Screening tests for etiology were done for all patients. **Results:** Eleven patients were heterozygotes (7 males, 4 females) (20.75%), 2 patients were homozygotes (2 females) (%3.77). Pulmonary embolism was evident in 1 heterozygote female patient. Of 6 patients with recurrent deep vein thrombosis, 1 heterozygote male and 1 homozygote female patients were detected. One of the patients with recurrent deep vein thrombosis was a patient in the 6th decade and had malignancy. Deep vein thrombosis occurred due to risk factors such as immobilisation, pregnancy, postpartum period or malignancy in 6 patients. Femoral veins were involved in all patients with factor V Leiden mutation. **Conclusion:** Life time oral anticoagulation therapy is inevitable in patients with Factor 5 Leiden mutation especially with recurrent deep vein thrombosis. Additionally; screening tests for family members must be considered. In patients with high risk, genetic consultation is important for prophylaxis of deep vein thrombosis and preparation for medical emergencies.

**Key Words:** Factor V Leiden; thromboembolism; deep venous thrombosis; prophylaxis

doi: 10.9739/uvcd.2012-32287

Copyright © 2013 by  
Ulusal Vasküler Cerrahi Derneği

Damar Cer Derg 2013;22(1):110-6

**E**n sık önlenebilen hastane ölüm sebeplerinden biri olan derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli (PE) ve posttrombotik sendrom gibi komplikasyonlarla önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Tanı almış venöz tromboembolinin (VTE) yıllık görülme insidansı %0,1-0,2'dir.<sup>1</sup> VTE sıklıkla derin ve yüzeysel bacak damarlarında görülmekle birlikte atipik olarak serebral, mezenterik, portal, hepatik venlerde de görülebilir.

Hastalığın patogenezinde staz, endotel hasarı ve hiperkoagülabilité ayaklarını içeren Virchow triadı geçerliliğini korumaktadır. VTE etiyojisi multifaktöriyel olup hastalığın oluşumunda genetik ve çevresel faktörler sinerjistik etki göstermektedir. Kalıtsal etkenler trombojenik potansiyellerine göre "yüksek riskli" [antitrombin (AT) eksikliği, homozigot faktör V Leiden (FVL), homozigot protrombin, çift heterozigot mutasyon] ve "düşük riskli" (heterozigot FVL, heterozigot protrombin, vs); edinsel etkenler ise "geçici" (cerrahi girişim, travma, gebelik, oral kontraseptif kullanımı gibi) ve "kalıcı" (medikal hastalık nedeniyle yatağa bağımlılık, tedaviye yanıtızsız kanser, gibi) olarak sınıflandırılmışlardır. Tromboembolik olgularda en sık görülen kalıtsal bozukluk FVL mutasyonudur.<sup>2</sup>

FVL mutasyonu, aktif protein C'nin (APC) aktivitesine rezistansın olduğu kalıtsal bir pıhtılaşma bozukluğudur.<sup>3</sup> FVL mutasyonu venöz tromboembolik olayların şimdiye kadar saptanmış en yaygın genetik risk faktörüdür.<sup>4</sup> Genetik defekt sonucunda Faktör V molekülü aktif protein C'nin parçalayıcı etkisine karşı dirençli hale gelir ve sonuçta tromboza eğilim artar. FVL heterozigot taşıyıcılarında VTE riski geniş bir olgu kontrol çalışmasında yedi kat fazla tespit edilmiştir.<sup>5</sup> Genel olarak FVL heterozigotluğunun VTE riskini 3-8 kat arttırdığı söylenilebilir.<sup>5,6</sup> Homozigotlar için bu risk 80 kattır.<sup>7</sup> FVL kalıtsal trombofilinin %40-50'sini oluşturan ve en sık görülen nedendir. Hastalık otozomal resesif geçişlidir. Çalışmamızda, merkezimizde DVT tanısı alan hastalarda, FVL mutasyon sıklığı ve demografik verilerle hasta profili araştırılarak FVL mutasyon birlikteliğinde DVT tedavisi ve bu hastalara yaklaşımımız paylaşılacaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde Ocak 2009 ile Ağustos 2011 tarihleri arasında derin ven trombozu tanısı alan ve FVL mutasyonu bakılan 53 olgu prospektif olarak çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan 53 olgunun ortalama yaşı 52,09 yıl (yaş aralığı 19-83) olup %49,05'i (26 hasta) kadın cinsiyetti.

Olguların tümü Kalp ve Damar Cerrahisi servisine yatırıldı. İV standart heparin ve oral anti-koagulan ilaç birlikte başlandı. Standart heparin hastanın kilosuna göre 80ü/kg bolusu takiben saatte 18ü/kg infüzyon verildi. Heparin aktivitesi aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ile değerlendirilerek heparin dozu aPTT normal değerinin 1,5-2 katı olacak şekilde ayarlandı.

Antikoagulan tedavi ise oral warfarin verilerek dozu günlük INR takipleriyle 2-3 arası etkin değerde tutulacak şekilde ayarlandı. Olguların tümünde, INR değeri 2-3 olunca standart heparin kesilerek oral antikoagulan ile INR 2-3 arasında tutulacak şekilde tedaviye devam edildi. Hastalar oral warfarin ile taburcu edildi. Gebelere kiloya göre tedavi dozunda düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya standart heparin başlanarak taburculuk sonrası tedavileri DMAH ile yapıldı. Olguların tümüne orta basınçlı kompresyon çorabı kullanıldı. İmmobilizasyon uygulanmayarak, hastalara yatak egzersizleri ve mobilizasyon önerildi.

Olguların tümünde etiyojistik (sistemik vaskülit açısından değerlendirilen hastalara batın ultrasonografi, tümör markerleri gibi tetkikler yapıldı) araştırma yapıldı. Tüm olgular FVL mutasyonu açısından tarandı. Taramada laboratuara gönderilen hasta kanından isole edilen genomik DNA, real-time PCR (Polymerase zincir reaksiyonu) tekniği kullanılarak FVL (G1691A) mutasyonu açısından değerlendirildi. Etiyojistik araştırmaya yönelik tetkikler hastanın servise yatırılmasını takip eden 24-48 saate gönderilerek, akabinde gerekli konsültasyonlar (Behçet, vaskülit gibi) ilgili bölümlerle yapıldı.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz, çalışma verileri SPSS 14.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) yardımıyla

gerçekleştirilmiştir. Kategorik değişkenler için n ve yüzde değerleri verilmiştir. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 53 hastadan 13'ünde (%24,52) FVL mutasyonu tespit edildi. Genetik mutasyonu olan 13 hastada 11 (%84,61) heterozigot, 2 (%18,18) homozigot mutasyon tespit edildi. FVL heterozigot olguların yaş ortalaması 55,63 (yaş aralığı 30-78) olup %63,63'ü (7 hasta) erkekti. Çalışmaya alınan olgularda tespit edilen risk faktörleri Tablo 1'de verilmiştir.

Alt ekstremitede trombüs tespit edilen olgulardan (n=53) birinde her iki bacakta tutulum olmak üzere 14 hastada sağ alt ekstremitede, 40 hastada sol alt ekstremitede tutulumu mevcuttu. Hastalardan birinde iliyak ven, 39'unda femoral ven ve dokuzunda popliteal ven seviyesinden itibaren trombüs tespit edildi.

İliyak ven seviyesinde trombüs, 30 yaşında gebeliğin sonlandırılmasını takiben kanamanın durmaması nedeniyle anjio ve embolizasyon uygulaması yapılan, FVL mutasyonu açısından normal olarak tespit edilen hastada mevcuttu.

FVL homozigot olgulardan (n=2) biri her iki bacağın tutulduğu 24 yaşında 12 haftalık gebeliği olan obez, biri önceki gebeliğinde olmak üzere 2 kez DVT öyküsü olan hastaydı. Bu hastada sağ

bacak femoral seviyede sol bacak popliteal seviyede trombüs mevcuttu. Diğer FVL homozigot olgu ise 58 yaşında uzun yolculuk öyküsü olan sol bacak femoral seviyede tutulumu olan hastadır.

FVL heterozigot olguların 9 (n=11)'unda femoral ven seviyesinde (6E,3K), 2'sinde popliteal ven seviyesinde (1K, 1E) trombüs mevcuttu. FVL heterozigot olguların 6'sında sağ bacak, 5'inde sol bacak tutulumu vardı.

Olgulardan üçü gebeliği esnasında gelişen derin ven trombozu ile merkezimize başvurdu (iki olgu ilk, bir olgu son trimestır). Gebeliği olan üç hastadan ikisi FVL mutasyonu açısından normaldi ve her iki hastada sol bacak femoral seviyede trombüs mevcuttu. Diğeri ise daha öncede bahsettiğimiz FVL homozigot olan iki kez DVT geçirmiş sağ bacak femoral seviyede sol bacak popliteal seviyede trombüs mevcut olan hastaydı. FVL heterozigot olarak tespit edilen dört kadın hastadan biri popliteal ven trombüsü ve pulmoner emboli öyküsü olan hastaydı.

Çalışmamızda 6 (%11,32) hastada rekürren DVT tespit edildi. Tümünde femoral ven seviyesinde tutulum vardı. Rekürren venöz trombüs ile başvuran 6 olgunun 3 (%50)'ünde; 2 heterozigot (E), 1 homozigot (K) olmak üzere FVL mutasyonu tespit edildi. Rekürren DVT olarak başvuran 6 hastanın üçü (%50) erkekti.

Rekürren DVT ile başvuran FVL mutasyonu açısından normal olan hastalardan birinde on gün önce geçirilmiş cerrahi öyküsü, diğesinde obezite, hipertansiyon, bilateral varis risk faktörleri olarak tespit edildi. Rekürren DVT ile başvuran FVL mutasyonu açısından normal olan son hasta ise, sigara kullanımı öyküsü dışında herhangi bir risk faktörü tespit edilemeyen 30 yaşında erkek hasta idi.

## TARTIŞMA

FVL mutasyonu ve Faktör II mutasyonu DVT'de en sık karşılaşılan kalıtsal geçişli risk faktörleri olarak belirlenmiştir.<sup>8,9</sup> Faktör V ve Faktör II heterozigot mutasyonları, %5-10 ve %2 oranında (sırasıyla) görülmektedir. Homozigot mutasyonlar ise daha nadir olup Faktör V için %0,02 ve Faktör II için %0,014 olarak bildirilmiştir.<sup>10</sup> FVL mutasyonun

**TABLO 1:** Olguların demografik verileri.

Değişken	n	%
Obezite	9	%16
Cerrahi (son 2 ay içinde)	8	%15
Sigara	10	%18
Hipertansiyon	2	%4
KOAH *	3	%6
Hipertansiyon	7	%13
Diabetes Mellitus	2	%4
İmmobilizasyon	6	%11
Gebelik	3	%6
Uzun yolculuk	3	%6
Vaskülit	2	%4
Oral kontraseptif kullanımı	2	%4

\*KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

Türkiye toplumundaki prevalansı ise %5,2 olarak bildirilmiştir.<sup>11</sup> Heterozigotların %10'unun ve homozigotların hemen hepsinin yaşamları süresince venöz tromboz geçirme riski vardır.<sup>12</sup>

Faktör V plazmada inaktif kofaktör şeklinde bulunmaktadır ve trombin tarafından Faktör Va'ya dönüştürülmektedir. Faktör Va da protrombinin trombine dönüşümünde kofaktör olarak çalışmaktadır. Faktör Va ilk önce 506. pozisyonda sonra 306. ve 679. pozisyondaki arjininden protein C aracılığıyla parçalanarak inhibe edilmektedir. Aktif protein C'ye dirençli durumun moleküler temelinde FVL genindeki 1691. nükleotitteki guanin yerine adenin geçmesi ve 506. pozisyondaki arjinin yerine glutaminin yer almasıdır. Bu durum, aktif haldeki protein C'nin parçalayıcı etkisinin Faktör Va üzerinde etkili olmamasında yatmaktadır. Bu gen ürününe FVL denmektedir.

FVL iki nedenle hiperkoagülopatiyeye yol açmaktadır: Serumda klirensi azalmış aktive FVL, protrombinden trombin oluşumunu hızlandırmaktadır. Faktör Va'nın protein C tarafından oluşturulan parçaları, bir kofaktör gibi davranarak Faktör VIIIA'nın parçalanmasına katkıda bulunmaktadır. Neticede Faktör Va'nın parçalanmaya dirençli olması, dolaylı olarak Faktör VIIIA'nın APC tarafından yıkılmasına engel olmaktadır.

Bu durum antikoagülan etkinin azalması olarak yorumlanabilir. Homozigot FVL mutasyonu taşıyanlar, heterozigot bireylerden daha fazla risk taşımaktadır. Bunun nedeni heterozigot bireylerde dolaşımda normal Faktör V bulunması ve bundan dolayı APC tarafından Faktör VIIIA'nın kolayca ortadan kaldırılmasıdır. Aktif protein C direncinin %90-95'inden FVL'in heterozigot mutasyonu sorumludur. Geri kalanını ise homozigot mutasyonu oluşturur. Edinsel APC direncinin nedenleri arasında Faktör VIII düzeyi artışı, gebelik, oral kontraseptif kullanımı, sistemik lupus eritematozus (SLE), antifosfolipid antikorları, multipl miyeloma ve kanserler bulunmaktadır. En sık görülen belirtiler pulmoner emboliyle birlikte olan veya olmadan ortaya çıkan derin ven trombozudur. Bu mutasyon serebral, mezenterik ve portal ven trombozları açısından risk faktörüdür. FVL mutasyonu gebelerde açıklanamayan ve tekrarlayan düşüklere neden ola-

bilir. Venöz tromboemboliyi artırmasına rağmen heterozigotlarda mortalite artmamıştır. Heterozigot mutasyonu VTE riskini yedi kat, homozigot mutasyon ise 80 kat artırmaktadır.

Aktif protein C direncinin en sık görülen nedeni FVL mutasyonudur. Taramalarda APC direnç testi kullanılır. Bunun için aktif parsiyel tromboplastin zamanına (aPTZ) dayalı testler kullanılır. Aktif parsiyel tromboplastin zamanı reaksiyonuna dışardan APC eklenmesi Faktör Va ve Faktör VIIIA'nın parçalanmasını artırarak pıhtılaşma zamanını uzatır. FVL mutasyonu olan kişilerde APC'nin bu etkisine direnç olacağından, istenen uzama görülmeyecektir. Aktif protein C'li ve APC'siz elde edilen aPTZ sonuçları oranlanarak APC oranı hesaplanır. Aktif protein C oranlarının belli değerler altında olması, APC direncini gösterir.<sup>13,14</sup> Bu test gebelerde, lupus antikoagülanı olan kişilerde, oral antikoagülan alanlarda, protein S eksikliğinde, heparin kullananlarda, FVIII yüksekliklerinde ve pıhtılaşma faktör eksikliklerinde kullanılamaz. Bu durumlarda 2. jenerasyon APC direnç testi yapılmalıdır. Bu testte FV'den yoksun normal plazma, 1/5 oranında hasta plazmasına karıştırılır. Faktör V dışındaki diğer bütün faktör düzeyleri normalleşir. Bu testin %100'e yakın uyarlılığı ve özgüllüğü bulunmaktadır.<sup>14</sup> FVL mutasyonunun araştırılması uygun primerlerin kullanılması ile PCR (polymerase chain reaction) yönteminde ilgili segmentin amplifiye edilmesi esasına dayanır.

Çalışmamızda FVL mutasyonunun hastalarımızda taranmasının nedeni, herediter koagülasyon anomalilerinin %40-50'lik dilimini oluşturarak en sık nedeni olması, ayrıca hastaların ve ailelerinin heterozigot veya homozigot taşıyıcılığında belirli oranlarda VTE riskini artırmasıdır.

VTE geçiren olguların %11-29'unda FVL mutasyonu gösterilmiştir. İzole edildiğinde heterozigot taşıyıcılarda VTE riskinin 3-8 kat fazla olduğu, homozigotlarda ise riskin 80 kat arttığı bildirilmiştir.<sup>15,16</sup> Otozomal dominant geçiş gösteren FVL mutasyonu, Avrupa nüfusunun yaklaşık %7'sinde görülmektedir. Türk toplumundaki heterozigot FVL mutasyonunun sıklığı %4,6-7,1 olarak bulunmuştur. Bu mutasyon faktör V'in 10-20 kat daha

yavaş inaktive edilmesine neden olmaktadır. Bu durum özellikle venöz tromboembolik olayların gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Çalışmamıza dahil edilen olgularda %24,52 (n=13) oranında FVL mutasyonu tespit edildi. Bu olgulardan %84,61'i (7E, 4K, n=11) heterozigot, %18,18'i (2K, n=2) homozigot mutasyona sahipti. Homozigot mutasyon defekti olan iki hastadan bir tanesi öngörüldüğü gibi her iki bacak tutulumu ile daha ağır klinik tablo sergileyen 24 yaşında gebeliğı olan rekürren DVT olgusuydu.

Faktör V gen bölgesi 10. ekzondaki nokta (tek gen) mutasyonu ile 1691. sıradaki guaninin yerine adenin bazı geçmesiyle FVL mutasyonu oluşur (G1691A). FV fonksiyonu, FVa ve FVIIIa'yı inaktive ederek kanın pıhtılaşmasında görev alan bir serin proteaz enzimi olan aktive edilmiş protein C tarafından düzenlenir. Böylece Faktör V molekülü leiden mutasyonu gerçekleştiğinde APC'nin proteolitik inaktivasyona dirençli olur. APC rezistansı, aktive FV'nin inaktivasyonunu geciktirerek sonuçta aşırı koagülasyonun ortaya çıkmasına sebep olur.<sup>17</sup>

Avrupanın değişik popülasyonlarında yapılan çalışmalarda FVL mutasyonu sıklığı İngiltere ve ABD için %4-6, Flenk toplumu için %2-4, İspanya ve İtalya'da %2 civarında, İsveç toplumu için %7, Yunan popülasyonunda %8 bulunmuştur. Mutasyon genel olarak beyaz ırkta daha yaygın olarak görülürken, Asya ve Afrika toplumlarında daha seyrek görülmektedir. Kafkasyalılarda diğer toplumlardan daha sık rastlanmaktadır.<sup>11,18</sup> Türkiye'de ise FVL prevalansı %10 gibi yüksek bir düzeyde bulunmuştur.<sup>19</sup>

FVL mutasyonu otozomal dominant geçiş göstermekle birlikte, bu bireylerde pulmoner emboli, venöz tromboz, periferik vasküler hastalık, kalp krizi ve tekrarlayan düşük riskinin arttığı düşünüldüğünden, trombojenik açıdan yüksek risk grubunu oluşturan bireylerin taranması, mutasyonların tanımlanarak taşıyıcıların belirlenmesi önemlidir.<sup>11,20,21</sup>

Klinik olarak hangi hastada ve durumda herediter faktörlerin düşünülmesi gerektiğı ve genetik taramanın hangi hastalara yapılması gerektiğine dair net bir görüş yoktur. Ancak, 50 yaşına gelme-

den ilk idiyopatik VTE atağı geçirilmiş olması, rekürren VTE hikayesi olması, tromboza yatkın aile (birinci derece akrabasının elli yaşından önce kanıtlanmış VTE tanısı alması veya ailede ikiden fazla semptomatik kişi bulunması) tarama başlatmak için yaygın olarak kabul gören kriterlerdir.

Amerikan Medikal Genetik Koleji FVL testinin doğru uygulaması için bir konsensüs yayınlamıştır.<sup>22</sup> Buna göre;

Testin uygulanması önemle önerilen gruplar;

- 50 yaş altı venöz trombozlu hastalar
- Sıradışı venöz tromboz saptanan hastalar (hepatik, mezenterik veya serebral damarlar gibi)
- Tekrarlayan venöz tromboz olguları
- Hamile kadınlar ile doğum kontrol hapı kullanan bayanlarda görülen venöz trombozlar
- Venöz tromboz veya trombotik hastalığa dair kesinleşmiş aile öyküsü bulunan bireyler
- 50 yaş altı venöz tromboz atakları olan bireylerin birinci derece yakınları
- 50 yaş altı sigara içen miyokart infarktüsülü bayanlar olarak belirtilirken,
- Testin yapılmasının kabul edilebilir olduğu gruplar;
- Aktif malignite bulunmayan 50 yaş üzeri tekrarlayan venöz tromboz olguları
- FVL mutasyonu saptanan bireylerin yakınları (özellikle hamilelik planlayanlar veya oral kontraseptif kullanmayı düşünen bireyler)
- Tekrarlayan abortus veya açıklanamayan şiddetli preklempsi, plasental abrupsiyon, intrauterin gelişme geriliğı gibi olgular ile ölü doğumlar olarak belirtilmiştir.<sup>22</sup>

Herediter defekt mevcudiyeti, hastalarda ve sağlıklı bireylerde uzun dönemde VTE riskinde artışı akla getirirse de, tromboza neden olamayacağı, edinsel (çevresel) protrombotik bir uyarıyla tromboz oluşacağı unutulmamalıdır.<sup>23</sup>

FVL mutasyonu varlığında VTE'de rekürrens riskinin 4 kat arttığı, tekrarlayan VTE'de %76 oranında bu mutasyonun saptandığı ve nükslerin tamamının standard antikoagülan tedavi kesildikten

sonra geliştiği gösterilmiştir.<sup>24</sup> Çalışmamıza alınan olguların %11,32'sinde (n=6) rekürren DVT tespit edildi. Rekürren DVT olgularının %50'sinde FVL mutasyonu tespit edildi. Rekürren DVT olarak başlayan 6 hastanın üçü (%50) erkekti. Antikoagülan tedavi bırakıldıktan sonraki D-Dimer düzeylerinin yüksekliği ve ultrasonografide kalıntı tromboz mevcudiyeti, VTE rekürrens riskindeki artış ile ilişkilendirilmekle birlikte henüz bu konuda geniş kapsamlı randomize çalışmalar eksiktir.<sup>19,25</sup>

Akut DVT atağı geçiren hastalarda genetik defekt varlığı, antikoagülan tedavi yaklaşımını etkilemez. Genetik defekt olsun ya da olmasın tüm hastalara aynı tedavi başlanır. Tedavi kliniğimizde uyguladığımız protokole olduğu üzere, eş zamanlı başlanan standart heparin/DMAH ve oral warfarinden oluşmaktadır. Bu iki ilacın INR 24 saat 2-3 arasında olana dek en az 5 gün birlikte kullanılması önerilmektedir. Mevcut kılavuzlarda geçici veya kısa süreli risk faktörlerinin (cerrahi, travma, immobilizasyon) varlığında oluşmuş ilk VTE atağında tedavi süresi 6-12 hafta, ilk idyopatik DVT atağında ise süre en az 6 ay olarak önerilmektedir.

DVT hastalarında ve genetik mutasyonlu asemptomatik bireylerde tedavi, profilaksi ve izlemin bireyselleştirilmesi ve her hastanın kendi dinamikleri içerisinde değerlendirilerek karar verilmesi gerekir. Antikoagülan tedavinin sürdürülmesi ve optimal süresi, hastadaki risk faktörlerine göre bireysel olarak belirlenmelidir.<sup>19,25</sup> Kombine heterozigot gen defekti risk faktörü olarak saptanan veya tek bir heterozigot gen defekti risk faktörü ve tekrarlayan (iki veya daha fazla) embolisi olan olgular, VTE için yüksek risk grubunda olduklarından ömür boyu antikoagülan tedavi önerilmektedir. VTE için yüksek riskli grup; homozigot FVL, antitrombin III eksikliği, antifosfolipid antikor, homozigot protein C veya protein S eksikliği ve birden fazla trombofilik anomali varlığı sayılabilir. Bu grupta, tekrarlayan VTE'de (ACCP'nin VTE'de risk faktörlerine göre antitrombotik tedavi protokollerinde Grup 2A: İki veya daha fazla DVT atağı geçirenler) ve malignite varlığında önerilen antikoagülan profilaksi süresi ömür boyudur.<sup>4,19,25</sup> Geçirilmiş idyopatik VTE öyküsü olan tüm hastalar kalıtsal trombofilisi olsun ya da olmasın artmış tromboz riski yaratan durumlarda

(cerrahi girişim, travma, immobilizasyon) kısa süreli profilaksiye alınmalıdır.

Güncel yaklaşımda tedavi süresi belirlenirken genetik defektlerden çok bireysel klinik özellikler ve risk faktörleri varlığı (ailede tromboza yatkınlık, VTE'nin idyopatik olup olmadığı, v.b.) dikkate alınmaktadır.

VTE atağı olmaksızın heterozigot veya homozigot kalıtsal defekt varlığı tek başına antikoagülan tedavi veya profilaksi başlama nedeni olmamalıdır. Ancak yüksek riskli kalıtsal defekt eşliğinde spontan VTE atağı olan bir hastanın asemptomatik yakınlarının genetik defekt açısından taranması ve tromboz riski yüksek durumlarda kısa süreli antikoagüle edilmesini öneren yazarlar vardır. Ayrıca, venöz tromboz dışında, FVL mutasyonunun kardiyak ve periferik arterial trombozlardan da sorumlu olduğunu belirten birçok rapor mevcuttur.<sup>13,26</sup> Bu durum, bu mutasyonun göz ardı edilmemesinin ve gerekli görüldüğünde profilaktik tedavi uygulanmasının önemli olabileceğini bir kez daha vurgulamaktadır.

Retinal vende veya üst ekstremitte damarlarında tromboz varlığında tedavi süresi belirlenirken genetik tarama sonuçlarının nasıl değerlendirilmesi gerektiğine dair kanıta dayalı veriler yoktur. Ancak bazı uzmanlar, yaşamsal önemi nedeniyle özellikle serebral ven trombozlarında genetik defekt varsa ömür boyu antikoagülasyon önermektedir. Genetik defekti olduğu bilinen VTE atağı geçirmemiş gebe kadınlarda rutin profilaksi yerine tedavinin kişiselleştirilmesi ve aile öyküsü ile diğer risk faktörlerine göre karar verilmesi önerilmektedir. Kalıtsal etkenlerin varlığında antitrombin eksikliği haricindeki yaklaşım şekli yakın klinik gözlem veya DMAH ile gebelik boyunca koruma olabilir, ancak her iki durumda da doğum sonrası profilaksi önerilmektedir. Antitrombin eksikliği gösterilmiş kadınlarda ise daha önce VTE öyküsü olmasa dahi gebelik esnasında ve takip eden lohusalık döneminde profilaksi uygulanmalıdır.

Yüksek riskli genetik defekt varlığı ve [AT eksikliği, çift heterozigotluk (FVL+PT20210), homozigot FVL veya PT20210] VTE öyküsü olan kadınlarda gebelik boyunca ve sonrasında lohusa-

lık döneminde profilaksi önerilmektedir. Düşük riskli genetik defekt varlığı ve VTE öyküsü mevcut olgularda, ya gebelik boyunca ve sonrasında profilaksi, ya da gebelik süresince yakın klinik gözlem ve doğum sonrası antikoagülasyon seçeneklerinden biri tercih edilebilir.

## SONUÇ

Tetikleyici faktörlerle birlikteliği ile venöz trombus gelişen FVL mutasyonu olan hastalarda klinik özellikleri ve risk faktörleri bireysel olarak değerlendirilerek, özellikle de rekürens olan olgularda

uzun süreli oral antikoagulan kullanımını gereklidir. Ayrıca FVL mutasyon taşıyıcısı bireyin asemptomatik aile bireylerinin mutasyon açısından taranması önerildiğinden, mutasyon tanımlandığında, yüksek riskli olgularda, derin ven trombozu profilaksisinin ve acil tıbbi bakımın gerektiği durumların önceden saptanabilmesi için bu olgu grubuna genetik danışmanlık verilmesi gerekli bir yaklaşımdır.

## Çıkar Çatışması

*Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.*

## KAYNAKLAR

- Grody WW, Griffin JH, Taylor AK, Korf BR, Heit JA; ACMG Factor V. Leiden Working Group. American College of Medical Genetics consensus statement on factor V Leiden mutation testing. *Genet Med* 2001;3(2):139-48.
- Oner F, Kaya A, Dogan R, Numanoglu N. Genetic risk factors of venous thromboembolism. *Tüberküloz Toraks* 2003; 51:60-69.
- Reiner AP, Rosendaal FR, Reitsma PH, Lemaitre RN, Pearce RM, Friedlander Y, et al. Factor V Leiden, Prothrombin G20210A and Risk of Sudden Coronary Death in Apparently Healthy Persons. *Am J Cardiol* 2002;90(1):66-8.
- A Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med*. 1994;330(8):517-22.
- Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briët E, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993;342(8886-8887):1503-6.
- Griffin JH, Evatt B, Wideman C, Fernandez JA. Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients. *Blood* 1993;82(7):1989-93.
- Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995;85(6):1504-8.
- Margaglione M, Brancaccio V, De Lucia D, Martinelli I, Ciampa A, Grandone E, et al. Inherited thrombophilic risk factors and venous thromboembolism. *Chest* 2000;118(5):1405-11.
- Sılan F, Zafer C. Faktör V Leiden mutasyonu. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;1:33-6.
- Meinardi JR, Pelsma PM, Koning H, Van der Meer J, Middeldorp S, Büller HR, et al. Double-homozygosity for factor V Leiden and the prothrombin gene G 20210 A variant in a young patient with idiopathic venous thrombosis (Letter). *Blood* 1999;94(5):1828-9.
- Yucel O, Karahan O, Zorlu A, Manduz S. Familial genetic risk factors in premature cardiovascular disease: a family study. *Mol Biol Rep*. 2012;39(5):6141-7.
- Schutt M, Kluter H, Wiedemann GJ, Richardt G. Coexistence of factor V Leiden and primary antiphospholipid syndrome: a patient with recurrent myocardial infarctions and thrombocytopenia. *Z Cardiol* 2000;89(12):1067-71.
- De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood* 1996;87(9):3531-44.
- Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, et al. Inherited thrombophilia: Part 2. *Thromb Haemost* 1996;76(6):824-34.
- Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995;346(8983):1133-4.
- Okumuş G, Kıyan E, Arseven O. Inherited thrombophilic risk factors in venous thromboembolism: Factor V Leiden and prothrombin 20210 A. *Turkish Respiratory Journal* 2004;5:82-5.
- Uçar F, Ovalı E, Önder E, Değer O, Özdemir F: Faktör V Leiden Biyokimyası Genetiği, Risk grupları ve Moleküler Düzeyde Tayini. *İbni Sina Tıp Dergisi* 2001;6:60-5.
- Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, Buring JE. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *JAMA* 1997;277(16):1305-7.
- Akar N, Akar E, Dalgin G, Akar N, Akar E, Dalgin G, et al. Cin. Frequency of factor V (1691> A) mutation in Turkish population. *Thromb Haemost* 1997;78(6):1527-8.
- Baykan M, Çelik Ş, Uçar F. Akut miyokard infarktüsülü hastalarda faktör V Leiden mutasyonunun prognoz üzerine etkisi. *Ana Kar Der* 2001;1:242-5.
- Kafkas S, Kadıköylü G. Gebelik ve kalıtsal trombofilili. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 6:43-50.
- Grody WW, Griffin JH, Taylor AK, Korf BR, Heit JA; ACMG Factor V. Leiden Working Group. American College of Medical Genetics consensus statement on factor V Leiden mutation testing. *Genet Med* 2001;3(2):139-48.
- Dahlback B. Physiological anticoagulation. Resistance to activated protein C and venous thromboembolism. *J Clin Invest* 1994;94(3):923-7.
- Price DT, Ridker PM. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: A clinical perspective. *Ann Int Med* 1997;127(10):895-903.
- Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The seventh ACCP (American College of Chest Physicians) conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):401S-428S.
- Özen F, Manduz Ş, Katrancioğlu N, Karahan O, Köksal B, Özdemir Ö. Role of prothrombotic gene polymorphism in patients with thromboangiitis obliterans. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2009;21(2):160-4.