



Sivas Populasyonunda Faktör V Genin Leiden (G1691a) ve Hr2 (A4070g) Polimorfizmleri

Filiz Özen*, Nadir Koçak**, Malik Ejder Yıldırım***, Öztürk Özdemir****

* Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

** Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Konya

*** Sivas Devlet hastanesi, Sivas

**** Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Sivas

Amaç: Faktör V Leiden mutasyonu trombofilinin en sık görülen risk faktörlerinden biridir. Faktör V Leiden mutasyonunun Avrupada sıklığının %7-10 olduğu belirlendi. Bu mutasyonu taşıyan populasyonlarda venöz tromboz, periferik vasküler hastalık, felç, açıklanamayan tekrarlayan gebelik kayıpları, pulmoner embolizm ve kalp krizi görülme riskinin arttığı ileri sürülmektedir. Bu mutasyondan sonra FV A4070G mutasyonu bulundu ve R2 olarak adlandırıldı. Bu polimorfizmin plazmadaki faktör V seviyelerini azalttığı, ayrıca iki fonksiyonel olarak farklı faktör V izoformu arasındaki dengeyi bozduğu ve koagülasyona eğilimi artırdığı iddia edilmiştir. FV Leiden ve RH1 allellerinin prevalansı coğrafi bölgeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Bundan dolayı bölgesel prevalansların belirlenmesi, ilişkili hastalıklara yaklaşım için önemlidir. Bu amaçla, Sivas çevresinden rastgele seçilmiş 214 bireyde faktör V geninin Leiden ve R2 polimorfizmlerinin allel frekansı araştırıldı.

Materyal ve Metod: Hasta grubunu Sivas bölgesinde ikamet eden bireyler arasında rastgele seçtik. 103 erkek ve 111 kadın olmak üzere toplam 214 kişi çalışmamıza dahil edildi. Çalışma grubunun bireyleri, çalışmanın amacı hakkında bilgilendirildi ve yazılı onam belgesi imzalatıldı. Gen mutasyonlarını belirlemek için periferik kan örneklerinden DNA izolasyonu yapıldı. Mutasyon analizi revers hibridizasyon prensiplerine dayanan strip assay tekniğiyle yapıldı. Veriler SPSS 15.0 istatistik programı kullanılarak analiz edildi.

Sonuç: Şu ana kadar rapor edilmiş diğer populasyonlarla karşılaştırdığımızda, Sivas populasyonundaki FV Leiden ve HR2 taşıyıcılık frekanslarının bunlarla benzer olduğunu bulduk. Bu klinik açıdan takip edilmesi gereken bir bulgudur.

Anahtar Sözcükler: Leiden, Polimorfizm, Mutasyon

The Leiden (G1691a) and Hr2 (A4070g) Polymorphisms of Factor V Gene in Sivas Population

Aim: Factor V Leiden is one of the common known risk factors of thrombofilic disease. Factor V Leiden mutation is determined in Europe at a prevalence of 7-10%. It is suggested that the risk of venous thrombosis, peripheral vascular disease, stroke, unexplained fetal losses, pulmonary embolism and myocardial infarctus at populations carry this mutation. After this mutation, Factor V A4070G polymorphism has been found and referred as R2 haplotype. This polymorphism has been claimed to decrease factor V levels in plasma and also alter the balance of two functionally different isoforms of Factor V and leads to thrombosis. The prevalence of FV Leiden and RH2 alleles shows significant differences between the geographic regions. Therefore, the regional prevalence is important in determining related diseases. In this regard, we investigated the allelic frequencies of Leiden and R2 polymorphisms of the Factor V gene in 214 randomly selected individuals around Sivas.

Materials and Methods: The study group was selected between individuals residing in Sivas. Total 214 subjects (103 men and 111 woman) were enrolled in the study. The subjects were informed of the purpose of the study and signed a written consent. The factor V gene polymorphisms were determined DNA isolation was performed from peripheral blood samples. The mutation analysis was performed by StripAssay technique which is based on the reverse-hybridization principle automatically. Data were analyzed by SPSS 15.0 package program.

Conclusions: Compared to all other populations reported so far, in our studys, Sivas population harbors generally the similar prevalence of the FV leiden and HR2 polymorphism. This is an finding to be followed in terms of clinical aspect.

Key Words: Leiden, Polimorphism, Mutation

Giriş

Faktör V kan koagülasyon sisteminde görev alan en önemli proteinlerden biridir. Faktör V, aktive edilmiş protein C (APC) 'nin kofaktörü olarak fonksiyon yapar.

APC ile birlikte Faktör V' in aktive formu protrombinin proteolitik aktivasyonunda kofaktör olarak rol oynar ve protrombin trombine dönüştürülür. Aktive edilmiş protein C rezistansına (APCR) yol açan FV Leiden

Başvuru Tarihi: 24.11.2009, Kabul Tarihi: 02.02.2010

mutasyonu trombofilinin en sık görülen genetik nedenidir.¹⁻⁴

Aktive edilmiş protein C, FVa ve FVIII'ı inaktive ederek, kanın pıhtılaşmasını düzenleyen bir serin proteaz enzimidir. APC, FVa proteinini 679, 506 ve 306'daki arginin bölgelerinden keserek inaktive eder. FVa ilk önce 506'dan daha sonra 306'dan kesilerek inaktive olur. Fakat FV Leiden mutasyonu 1691. nükleotid G' nin A' ya dönüşmesine sebep olur. Bu da 506 Argininin Glisin olmasıyla sonuçlanır, böylece 506'daki kesim engellenmiş olur. Mutant FV yine 306'dan kesilmesiyle inaktive olabilir, fakat bu durum yaklaşık 10 kat daha yavaştır. Böylece Faktör V molekülü proteolitik inaktivasyona dirençli olur. Trombin üretiminde artma ve hiperkoagülasyon gelişir, FV prokoagulan olmaya devam eder. FV Leiden heterozigot bireylerde thrombosis riski 5-10 kat, homozigot bireylerde ise risk 50-100 kat artar.^{2,3,5-7}

Faktör V Leiden mutasyonu otozomal dominant olarak kuşaktan kuşağa iletilir. Bu patolojinin frekansı toplumlar arasında değişiklik gösterir. Türk toplumunda taşıyıcılık oranı yaklaşık %9.1 dir. Bu nedenle trombofilii için yüksek risk grubunu oluşturan bireylerin taranması oldukça önemlidir. Böyle bir mutasyon için heterozigot bireylerde cerrahi girişim sonrasında, kadınlarda oral kontraseptif kullanımı sırasında ve postpartum dönemde DVT görülme riski arttığı saptanmıştır. Faktör V Leiden mutasyonunu taramak için yapılan bir kaç test vardır. Bunlar plazma APC rezistansını ölçmeye dayanır. Bu testlerde plazma pıhtılaşma zamanı [prothrombin time (PT), aktive edilmiş parçalı tromboplastin süresi (APTT), Xa-pıhtılaşma zamanı gibi] APC nin varlığında ve yokluğunda ölçülür. Fakat bu testlerin sensitivitesi ve spesifitesi büyük ölçüde değişiklik gösterir.^{3,8-11}

Test sonuçları (+) pozitif olan insanlar için mutlaka DNA analiz testi uygulanmalıdır, çünkü normal değerler ve taşıyıcıların değerleri aynı bulunabilir ve bu yüzden yanlış teşhis konulabilir. Bu da çok büyük hatalara neden olabilir. DNA analiz tekniği ile Faktör V genindeki G1691A mutasyonu direk olarak incelenir ve kesin sonuç verilir. Klasik plazma testleri eğer (+) pozitif ise sonuç mutlaka DNA testi ile doğrulanmalıdır.^{1-3, 8}

Faktör V mutasyonları birçok hastalık (miyokard enfarktüsü, derin ven trombozu, pulmoner emboli, tekrarlayan düşükler vb) etyolojisinde araştırılmış, bir kısmıyla güçlü bağlantılar rapor edilmiştir.⁸⁻¹⁵ Genellikle multifaktöriyel bir etyolojiye sahip görünen bu hastalıklarda genetik etyolojinin ağırlığı popülasyonlar arasında büyük farklar gösterebilmektedir. Hatta bu dar coğrafi bölgeler açısından da böyledir. Bundan dolayı dar coğrafi bölgelerinde gen havuzlarının ilişkili mutasyonlar açısından değerlendirilmesi bu hastalıklara

yaklaşımında bölgesel bir spesifiklik kazanılmasını sağlayabilecektir. Faktör V gen mutasyonlarının ilişkilendirildiği hastalıkların ülkemiz ve Sivas bölgesinde de önemini koruması, bu hastalıkların genetik temelini aydınlatılmasına yönelik çalışmaları değerli kılmaktadır. Günümüzde, gittikçe önem kazanan kişiye ve bölgesel özelliklere göre tedavi yaklaşımlarının düzenlenmesi şeklindeki farmakogenetik araştırmalar, gereksiz tedavi uygulamalarını önleyebilecektir. Hastalık gruplarına dönük olan bu çalışmalar, ancak çalışılan popülasyonda bu mutasyonlar hakkında yeterli verilerin olmasıyla daha sağlıklı sonuçlara ulaşabilecektir. Bu nedenlerle çalışmamızın, Faktör V Leiden ve Faktör V R2 mutasyonlarının Sivas popülasyonundaki dağılım frekansının anlaşılması yönündeki çalışmalara başlangıç teşkil etmesi amaçlanmıştır.

Bu amaçla bu mutasyonların coğrafyamızdaki allelik frekansları, bu allelerin homozigot ve heterozigot dağılımları saptanarak, bu iki ayrı mutasyonun birleşik frekansları tespit edilmiştir.

Gereç ve Yöntem

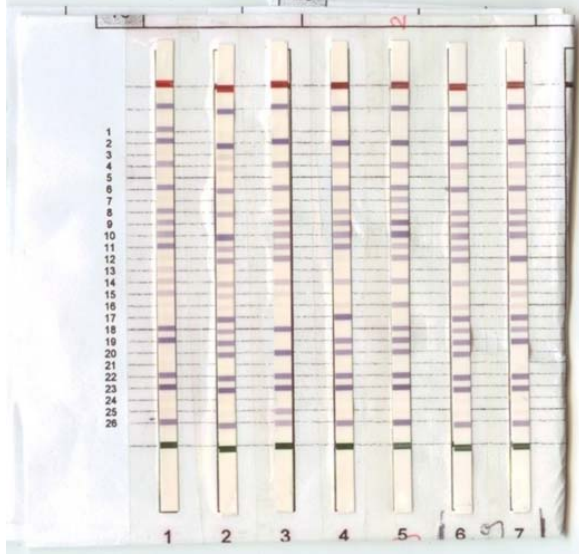
Bu çalışmaya Sivas ili sınırlarında yaşayan 103 erkek, 111 kadın olmak üzere toplam 214 kişi dahil edildi. Kişilerin Sivas doğumlu ve Sivas'ta ikamet eden bireyler olmalarına dikkat edildi.

Bu amaçla 678 kişi (326 erkek ve 352 bayan) rastgele belilendi ve bunların arasından 214 kişi rasgele sayılar yöntemi kullanılarak seçildi. Çalışma C.Ü Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında yapıldı. 2 cc periferik venöz kan etiketli EDTA'lı tüplere alınarak kullanılmaya kadar -20 °C'de muhafaza edildi. Periferik kan dokusundan genomik DNA izolasyonu Invitex Spin Blood DNA İzolasyon Kiti kullanılarak periferik kan dokusundan yapıldı. Vienna Lab CVD PCR amplifikasyon kiti kullanılarak faktör V geninin ilgili bölgelerinin çoklu (multipleks) amplifikasyonu yapıldı. PCR ürünleri (4 µl) %1'lik elektroforezde başarılı amplifikasyonlar açısından değerlendirildi. Başarılı amplifikasyonlardan 10 µl ürün revers hibridizasyon analiz için kullanıldı.

Revers-hibridizasyon ProfiBlot T48 (Tecan) hibridizasyon cihazı analiz için kullanıldı. Oda sıcaklığında Stripler oda 1ml konjugat solüsyonu ile 15 dk inkübe edilerek solüsyon içindeki streptavidin-alkalan fosfatın biyotinle işaretlenmiş hibrit DNA fragmentlerine bağlanması sağlandı. Strip üzerindeki hibridize olmuş bantların görülür hale gelebilmesi için ortama 1ml renk geliştiricisi (color developer) olarak nitro blue tetrazolium (NBT) ve 5-bromo-4-kloro-3-indolil fosfat (BCIP) eklendi, oda sıcaklığında 15 dk inkübasyona tabi tutuldu.

Sivas Populasyonunda Faktör V Genin Leiden (G1691a) ve Hr2 (A4070g) Polimorfizmleri

Stripler distile su ile yıkanıp kâğıt havlu ile kurutulduktan sonra değerlendirme tablosuna (Collector) yerleştirildi (Şekil 1).



Şekil 1. Revers hibridizasyon yönteminde kullanılan striplerden elde edilen analiz sonuçları. Burada stripin 1-2 numaralı bantları FV Leiden, 2-4 numaralı bantları FV HR2 mutasyonları ile ilişkilidir. Bunların birinde bant gözlemlenmesi heterozigotluğa, ikisinde gözlemlenmesi homozigot mutant duruma, bant gözlemlenmemesi homozigot normal duruma işaret eder.

Elde edilen verilerin istatikselsel olarak değerlendirilmesinde windows ortamında SPSS (Statistical Package for Social Science) 15.0 istatikselsel paket programı kullanılmıştır.

Bulgular

Faktör V Leiden ve R2 alleli için yapılan değerlendirmede dağılım frekansının erkekler (n=103) ve bayanlar (n=111) arasında benzer olduğu ve anlamlı bir fark bulunmadığı belirlenmiştir.

Faktör V Leiden allel genotiplerinin tüm bireyler arasındaki dağılımına bakıldığında homozigot normal 194 (%90.7), homozigot mutant 1 (%0.4), heterozigot 19 (%8.9) kişiye rastlanmıştır (Tablo 1).

Faktör V R2 allel genotiplerinin tüm bireyler arasındaki dağılımına bakıldığında homozigot mutant genotipte 3 (%1.4), homozigot normal 177 (%82.7), heterozigot 34 (%15.9) kişiye rastlanmıştır (Tablo 2).

Faktör V Leiden ve R2 allel genotipleri birlikte ele alınarak tüm bireyler arasındaki dağılımına bakıldığında AGRR genotipinde 3 kişi (%1.4), AGHH genotipinde 19 kişi (%8.8), GGHH genotipinde 157 kişi (%73.4) kişi, GGHR genotipinde 34 kişi (%15.9) ve AAHH

genotipinde 1 kişi (%0.5) saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 1. Faktör V (Leiden) allel ve genotiplerinin bireyler arasında dağılımı.

	Sayı	Yüzde
Homozigot normal	194	90.7
Homozigot mutant	1	0.4
Heterozigot	19	8.9
G alleli	407	%95.1
A alleli	21	%4.9

Tablo 2. Faktör V (R2) allel ve genotiplerinin bireyler arasında dağılımı.

	Sayı	Yüzde
Homozigot normal	177	82.7
Homozigot mutant	3	1.4
Heterozigot	34	15.9
A alleli	388	%90.6
G alleli	40	%9.4

Tablo 3. Faktör V Leiden/R2 birleşik genotip dağılımları.

	Sayı	Yüzde
AGRR	3	1.4
AGHH	19	8.8
GGHH	157	73.4
GGHR	34	15.9
AAHH	1	0.5
Toplam	214	100.0

Faktör V Leiden ve R2 allellerinin dağılım frekansları kendi aralarında karşılaştırıldığında hem homozigotluk hemde heterozigotluk açısından benzer değerler bulunmuştur. Burada her ikisinde de belirgin bir heterozigotluk (%8.9, %15.9) dikkat çekmektedir.

Tartışma

Faktör V Leiden mutasyonun yaklaşık 21.000-34.000 yıl önce Anadolu ve Kafkasya'da ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Bu mutasyonun daha sonra 10.000 yıl önce Avrupa ve Hindistana yayıldığı tahmin edilmektedir.^{10,16} Bu özellikler populasyon göçlerinin kavşığında bulunan ülkemiz ve özellikle bölgemiz için küçük ipuçları verebilme potansiyeli taşımaktadır. Kafkas ve Anadolu kökenli ırklar dışında ender olarak görülmesi bunun bir kanıtıdır.¹⁷ Ciddi sonuçları olan bu mutasyonun ırklardaki yüksekliğinin nedenlerinin araştırılması gerekmektedir.

Dünya genelinde Faktör V Leiden allel frekansının %2-15 aralığında olduğu belirtilmektedir.^{9,17} Trombofilik faktör olarak çok ciddi sonuçları olan yaygın hastalıklara yol açması toplum sağlığı açısından bu mutasyonu daha önemli hale getirmektedir. Bu durum öncelikle yaygın

ciddi hastalıklarla uğraşan koruyucu sağlık hizmetleri açısından ihmal edilmeyecek kadar önemlidir. Çoğunlukla multi faktöryel özellik taşıyan bu hastalıklarda genetik faktörlerin ağırlığının belirlenmesi bu hastalıklara yaklaşımımızı değiştirebilecektir.

Genetiğin hastalık yaklaşımlarına sağladığı önemli bir katkıda; bölgesel ve bireysel farklılıkları önemseyen bir yaklaşım getirmesidir. Kişiye ve bölgeye göre tedavi planı gittikçe öncelenen bir yaklaşım haline gelmiştir. Gen mutasyonlarının dağılımı genellikle bölgeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir.¹⁷ Bu geniş coğrafik bölgeler için söz konusu olduğu gibi; dar coğrafik bölgeler için de durum böyledir. Geniş coğrafik bölgeler için elde edilen rakamlar bazen dar coğrafik bölgeleri temsil etmekten uzak olabilir. Bundan dolayı bazen bir mutasyon, bir bölge açısından hastalıkla ilişkisiz görülürken diğer bir bölgede ilişkili bulunabilmektedir.

ACMG (The American College of General Medicine)'nin konsesusuna göre; 50 yaşından önce tromboz geçirenlerde, herhangi bir yaşta provoke edici bir sebep olmaksızın venöz tromboz geçirenlerde, alışmamış bir bölgede tromboz geçirenlerde, (serebral, mezenterik, portal, hepatik venlerde), gebelik, loğusalık sırasında venöz tromboz geçirenlerde, oral kontraseptif ya da hormon replasman tedavisi sırasında venöz tromboz geçirenlerde, ailesinde venöz tromboz hikayesi olanlarda mutlak faktör V mutasyonlarına bakılması önerilmektedir.¹⁸ Yukarıda yazılı durumların toplumda sıkça rastlanılan ciddi problemler olması bu mutasyonların araştırılmasını daha önemli hale getirmiştir. Bölgesel olarak bu hastalıklarda genetik etkininin ağırlığının belirlenmesi; koruyucu ve tedavi edici hekimlik açısından önemlidir.

Bir gende çok sayıda allele rastlanabilmesi genotiplerin allelik rekombinasyonlarına yol açmaktadır. Homozigot durumlar daha kolay anlaşılır olmasına rağmen, özellikle çift heterozigotluk durumunda (compound heterozigot) kaynak araştırılmalıdır.¹⁹ Bu homozigot mutant form ile homozigot normal form arasında bir ara form özelliği taşımaktadır. Çift heterozigotluk durumunun dominant penetrans azalmasına etkiside önemsenmelidir. Bizim çalışma gurubumuzda compound heterozigotluğu söz konusu olabilecek bireylere rastlanmamasına rağmen yapılacak çalışmalarda bu durumda göz ardı edilmemelidir. Bu genotipin fenotipe etkisi sıradan bir heterozigotluk gibi görülmemelidir. Özellikle azalmış penetrans söz edilse de otozomal dominant durumlar daha fazla önemsenmelidir.

Tarihsel olarak mutasyonun ilk saptandığı bölgelerde,

FV mutasyonlarına daha çok beyaz ırkta rastlanılmıştır. Avrupa'da değişik populasyonlar üzerinde yapılan çalışmalarda faktör V Leiden allel frekansı %2-15 olarak belirlenmiştir. Ülkemiz için ise bu oranın %7.1-9.1 aralığında olduğu sanılmaktadır.^{9,10} Yapılan bazı çalışmalarda bu oran Ankara için %7.1,²⁰ Denizli için %8.4,²¹ olarak saptanmıştır. Bu mutasyonun otozomal dominant doğası göz önünde bulundurulduğunda (penetrans azalması gösterse de) bu allel frekansları ile ülkemiz yüksek sayılabilecek bir riske sahiptir. Sivas için elde ettiğimiz %4.9'lük faktör V allel frekansı Türkiye ortalamasının altındadır. Buna rağmen Sivas populasyonunda her 20 kişiden birinde bu mutasyona rastlanabileceği görülmektedir.

Elde ettiğimiz verilerde faktör FV R2 allel frekansının %9.4 olduğu görülmektedir. Buna karşın bu allel açısından homozigot olan sadece 3 (%1.4) bireye rastlanmıştır. Türkiye populasyonunda HR2 allel frekansının %8.5 olduğu belirtilmiştir.²² Değişik coğrafi bölgelerden değişik FV HR2 allel prevalans oranları bildirilmiştir.²³⁻²⁷ Bernson ve arkadaşları²⁴ bu sonuçlar üzerinde yaptıkları çalışmada FV HR2 allel prevalansını beyaz ırkta (Kafkas ırkı) %11,9, Afro Amerikalılarda %5.6, Asyalılarda %13.4 ve hispaniklerde %11.3 olarak hesaplamışlardır. Bunun yanında yapılan diğer çalışmalarda bu HR2 allel prevalansının Avustralyada %6.2,²⁸ Hindistan ve Somalide %8-10,²⁹ Araplarda %7³⁰ olduğu belirlenmiştir. Çin Han populasyonunda ise HR2 haplotipine rastlanmamıştır.³¹

Elde ettiğimiz sonuçlar Türkiye ve Dünya genelinde gözlemlendiği gibi önemsenmesi gereken bir yaygınlığa işaret etmektedir. Bundan dolayı Sivas bölgesinde kardiyovasküler hastalıklarla ilgili yapılacak etyolojik çalışmalarda bu mutasyonların etkinliği göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

- 1- Lawrence CH, Comp CP. Regulation of hemostasis : The protein C system. N Eng J Med 1986; 314: 1298-304.
- 2- Schafer AI. Hypercoagulable states: Molecular genetics to clinical practice. Lancet 1994; 344: 1739-42.
- 3- van Stralen KJ, Doggen CJ, Bezemer ID et al. Mechanisms of the factor V Leiden paradox. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008;28(10):1872-7.
- 4- Margaglione M, Brancaccio V, De Lucia D, et al. Inherited thrombophilic risk factors and thromboembolism. Chest 2000; 118(5); 1405-11.
- 5- Weinmann EE, Salzman EW. Deep-vein thrombosis. N Eng J Med 1994;331: 1630-41.
- 6- Jolyon J, Yale N. The pathways of blood coagulation. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TS (Eds) Williams Hematology. 5th ed. New York: McGraw-Hill Inc 1995;1227-38.
- 7- Ozbek N, Alioglu B, Avci Z, Malbora B, et al. Incidence of and risk factors for childhood thrombosis: a single-center experience in Ankara, Turkey. Pediatr Hematol Oncol, 2009; 26(1):11-29
- 8- Heijboer H, Brandjes DPM, Buller HR, et al. Deficiencies of coagulation inhibiting and fibrinolytic proteins in

Sivas Populasyonunda Faktör V Genin Leiden (G1691a) ve Hr2 (A4070g) Polimorfizmleri

- outpatients with deep-vein thrombosis. *N Eng J Med* 1990; 323: 1512-6.
- 9- Basaran N. Faktör V Leiden mutasyonu. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, 2001; 1(4):246.
 - 10- Gürgey A, Tekinalp G, Cinar A, et al. Symptomatic thrombosis in Turkish neonates, *J Pediatr Hematol Oncol*, 2004; 26(7): 417-20.
 - 11- Onderoglu L, Baykal C, Al RA, et al. High frequency of thrombophilic disorders in women with recurrent fetal miscarriage. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2006; 33(1): 50-4.
 - 12- Vine AK. Recent advances in haemostasis and thrombosis. *Retina*, 2009; 29(1): 1-7.
 - 13- Le Hello C, Blacher J, Conard J et al. Thrombophilias and peripheral arterial occlusive disease. *J Mal Vasc* 2008; 33(3): 126-36.
 - 14- Bolaman Z, Ozkul A, Kiyilolu N, et al. Hereditary thrombophilic factors in stroke due to cerebral infarct. *Am J Med Sci.* 2009; 337(1):11-3.
 - 15- Altinisik J, Ates O, Ulutin T, et al. Factor V Leiden, prothrombin G20210A, and protein C mutation frequency in Turkish venous thrombosis patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2008; 14(4):415-20.
 - 16- Dahlback B. Resistance to activated protein C and venous thrombolism. *Clin J Invest* 1994; 923-7.
 - 17- Rees DC, Cos M., Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346:1133-4.
 - 18- Wayne W, John H, Annette K et al. American College of Medical Genetics Consensus Statement on Factor V Leiden Mutation Testing. *ACGM Statement March/April 2001*; 3(2): 139-48.
 - 19- Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, et al. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *New Eng J Med* 1995;332: 912-7.
 - 20- Gürgey A, Mesci L. The prevalence of factor V Leiden (1691 G->A) mutation in Turkey. *Turk J Pediatr* 1997;39(3):313-5.
 - 21- Kabukcu S, Keskin N, Keskin A et al. Concomitance of Factor V Leiden with prothrombin G20210A mutation and Methylene Tetrahydrofolate Reductase C677T gene mutation in healthy population of Denizli, Aegean Region of Turkey. *Clin. and App. Thromb/Hemos.* 2007;13 (2):166-71.
 - 22- Akar N, Akar E, Dalgın G, et al. Frequency of factor V 1691(G-A) mutation in Turkish population. *Thromb Haemost* 1997; 78:1527-8.
 - 23- Bernardi F, Faioni EM, Castoldi E et al. A factor V genetic component differing from factor V R506Q contributes to the activated protein C resistance phenotype. *Blood* 1997;90:1552-7.
 - 24- Benson JM, Ellingsen D, El-Jamil M, et al. Factor V Leiden and factor V R2 allele: highthroughput analysis and association with venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001;86:1188- 92.
 - 25- Pecheniuk NM, Morris CP, Walsh TP et al. The factor V HR2 haplotype: prevalence and association of the A4070G and A6755G polymorphisms. *Br J Haematol* 1997;99:257- 61.
 - 26- Jadaon MM, Dashti AA. HR2 haplotype in Arab population and patients with venous thrombosis in Kuwait. *J Thromb Haemost* 2005;3:1467-71.
 - 27- 28-Akar N, Yilmaz E, Akar E et al. Factor V (His1299 Arg) in young Turkish patients with cerebral infarct. *Haemostasis* 2000;30:118- 22.
 - 28- Pecheniuk NM, Morris CP, Walsh TP, et al. The factor V HR2 haplotype: prevalence and association of the A4070G and A6755G polymorphisms. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; 12: 201-6.
 - 29- Bernardi F, Faioni EM, Castoldi E, et al. A factor V genetic component differing from factor V R506Q contributes to the activated protein C resistance phenotype. *Blood* 1997; 90: 1552- 7.
 - 30- Jadaon MM. and Dashti AA., HR2 haplotype in Arab population and patients with venous thrombosis in Kuwait. *J Thromb Haemost* (2005);(3): 1467-71.
 - 31- Yanqing H, Fangping C, Qinzhi X, et al. No association between thrombosis and factor V gene polymorphisms in Chinese Han population. *Thromb Haemost* 2003; 89: 446-51.

İletişim Adresi:

Uzm. Dr. Nadir KOÇAK

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KONYA

Tel: 03323236709 /2054

05065449128

E-mail: nadirkokak@yahoo.com

