

Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Faktör V Leiden 1691G>A ve Metilentetrahidrofolat Redüktaz 677C>T Gen Mutasyonları: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

The Factor V Leiden 1691G>A and Methylenetetrahydrofolate Reductase 677C>T Gene Mutations in Recurrent Fetal Loss: A Case and Review of the Literature

Banu ŞAHİN YILDIZ,^a
Mustafa YILDIZ,^b
Ömür VOLKAN,^a
Nazire ALADAĞ,^a
Hakan HASDEMİR,^c
Alparslan ŞAHİN^d

^a1. İç Hastalıkları Kliniği,
Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,

^bKardiyoloji Kliniği,
Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,

^cKardiyoloji Kliniği,
Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve
Damar Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,

^dKardiyoloji Kliniği,
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 07.02.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 17.04.2011

Bu yazı, Ulusal İç Hastalıkları Demeği'nin
düzenlemiş olduğu 10. İç Hastalıkları Kongresi
(15-19 Ekim 2008, Antalya)'nde sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:

Mustafa YILDIZ
Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Kardiyoloji Kliniği, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
mustafayildiz@yahoo.com

ÖZET Trombofili, uygunsuz pıhtı oluşumuna eğilim olarak tanımlanabilir. Faktör V Leiden (F-VL) ve metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen mutasyonları tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkili genetik durumlardır. Bu yazıda, F-VL 1691G>A ve MTHFR-677C>T gen mutasyonlarının heterozigot varlığında tekrarlayan gebelik kayıpları olan bir olgu sunulmaktadır. F-VL ve MTHFR gen mutasyonları birlikteliği tromboz riskini ciddi oranda arttırmaktadır. Sonuç olarak; bu iki gen mutasyonunun pozitif saptandığı gebeler tekrarlayan fetal kayıp ve trombozlar yönünden daha dikkatli izlenmeli; antiagregan ve antikoagülan (düşük molekül ağırlıklı heparin) tedavisi açısından sorgulanmalıdır. Bu tür olgularda kardiyolog, iç hastalıkları uzmanı ve kadın doğum uzmanı birlikte hareket etmelidir.

Anahtar Kelimeler: Trombofili; faktör V leiden; metilentetrahidrofolat redüktaz

ABSTRACT Thrombophilia can be defined as a predisposition to form clots inappropriately. Thrombophilia is usually categorized into two types, acquired and genetic. The factor V Leiden (F-VL) and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene mutations are genetic conditions which associated with the recurrent fetal loss. In this case, the patient who has heterozigot F-VL 1691G>A and MTHFR-677C>T gene mutations with the recurrent fetal loss is presented. The present of both F-VL and MTHFR gene mutations increase the risk of thrombosis seriously. In conclusion, the pregnant who has two gene mutations must be observed carefully for recurrent fetal loss and thrombosis. Moreover, they should be investigated for the purposes of the antiagregan and anticoagulant (low molecular weight heparin) therapy. In similar cases, the cardiologist, internal medicine specialist and gynecologist should be work in cooperation.

Key Words: Thrombophilia; factor V leiden; methylenetetrahydrofolate reductase

Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2013;25(1):43-5

Trombozla sonuçlanabilen bir grup genetik hiperkoagulabilite bozukluğu genetik trombofili olarak adlandırılmaktadır. Bu grupta sıklıkla faktör V Leiden (F-VL), metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) 677C>T ve protrombin G20210A gen mutasyonları; protein C, protein S ve antitrombin III eksikliği ile aktive protein C rezistansı yer almaktadır.^{1,2} F-VL ve MTHFR, vasküler tromboz ve tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkili olabilen fonksiyonel genetik polimorfizmlerdir.¹ Tekrarlayan gebelik kayıpları üreme çağındaki kadınların görece az bir kısmını etkilemesine rağmen, önemli bir kısmında etiyolojik faktör ortaya çıkarılmamaktadır. F-VL ve MTHFR mutasyonları gibi trombofilik durumların ciddi ve tekrarlayan

gebelik komplikasyonlarına artmış bir eğilim oluşturması olasıdır.^{1,2} Bu yazıda, F-VL 1691G>A ve MTHFR-677C>T gen mutasyonlarının heterozigot varlığında tekrarlayan gebelik kayıpları olan bir olgu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Üç yıl içinde 3 düşük (10. gebelik haftasından sonra) anamnezi olan, daha önce herhangi bir ilaç kullanım olmayan, 35 yaşındaki kadın hasta, tekrarlayan düşük nedeni araştırılması için kliniğimize başvurdu. Yapılan fizik muayene, hematolojik (hemoglobin, hematokrit, ortalama eritrosit hacmi, lökosit, trombosit, ortalama trombosit hacmi) ve biyokimyasal tetkiklerinde herhangi bir anormallik saptanmadı. Ekokardiyografi, jinekolojik ultrasonografi ve derin ven trombozu araştırılması için yapılan alt ekstremitte venöz Doppler ultrasonografisi normal olarak değerlendirildi. Protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, INR (International normalized ratio), kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, tiroid fonksiyon testleri, antikardiyolipin antikor IgM (<2,0 gpl/mL), antikardiyolipin antikor IgG (<2,0 gpl/mL), lupus antikoagülan (negatif), antinükleer antikor IFA (negatif), anti-dsDNA (0,70 IU/mL), protein C aktivitesi (%103,00), protein S aktivitesi (%96,00), antitrombin III (%97), homosistein, faktör 5, rubella IgG (pozitif), HBsAg (negatif) ve VDRL (negatif) testleri normal olarak geldi. Sitogenetik incelemede sayısal ve yapısal kromozom anomalisi saptanmadı. Hastadan izole edilen DNA örneğinde F-VL heterozigot 1691G>A ve MTHFR heterozigot 677C>T mutasyonu saptandı. Faktör V H1299R (R2), Faktör XIII V34L, β-Fibrinojen -455 G-A, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) 4G-5G, GPIIIa L33P (HPA-1), MTHFR A1298C ve ApoB R3500Q mutasyonu saptanmadı. Hasta kadın hastalıkları ve doğum kliniği kontrolünde gebelik planlanarak, asetilsalisilik asit 100 mg ve düşük molekül ağırlıklı heparin (enoxaparin sodyum 0,6 mL) tedavisi ile takibe alındı.

TARTIŞMA

Tekrarlayan gebelik kayıpları olan olgumuzdan izole edilen DNA örneğinde F-VL heterozigot 1691G>A ve MTHFR heterozigot 677C>T mutas-

yonu saptandı. Gebelikte kalıtsal olarak ortaya çıkan en sık trombofili nedenleri F-VL, protrombin G20210A ve MTHFR gen mutasyonlarıdır.² Faktör V genindeki nokta mutasyonu (G 1691 A) (F-VL ya da FV Q506 olarak adlandırılır), 506. pozisyonundaki arjinin amino asitini glutamin amino asidine çevirir.³ Normal hemostaziste aktif protein C, faktör Va ve VIIIa'nın proteolitik inaktivizasyonuna neden olur.³ F-VL, aktif protein C'nin antikoagülan aktivitesini azaltır.³ F-VL mutasyonuna bağlı aktif protein C rezistansının, gebelikte tromboz riskini arttıran en önemli faktör olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca Faktör V genindeki mutasyonun preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, ikinci ve üçüncü trimester intrauterin fetal kayıp, plasental infarkt (F-VL mutasyonlu gebelerde plasental infarktüs sıklığındaki artış ablatio plasentaya neden olmaktadır), plasenta dekolmanı, tekrarlayan gebelik kayıpları gibi obstetrik patolojilerden de sorumlu olduğu öne sürülmektedir.¹⁻⁴ F-VL mutasyonu penetranı azalmış otozomal dominant kalıtım gösterir.³ F-VL ekspresyonunun en önemli klinik belirleyicisi genotip (homozigot ve heterozigot) ve başka genetik risk faktörleriyle birlikteliktir. Heterozigotlarda faktör V mutasyonu venöz tromboz riskini 7 kat arttırırken, homozigotlarda 80 kat arttırmaktadır.³

MTHFR, homosistein metabolizmasında kritik rol oynar.⁵ MTHFR-C677T mutasyonu, MTHFR geninin 677. pozisyonundaki sitozin bazının, timin bazına transisyonu olarak bilinir. MTHFR gen mutasyonu sağlıklı toplumlarda %2-15 oranında görülmektedir.⁵ Homozigot taşıyıcılarda hiperhomosisteinemi sonucu venöz tromboemboli ve açıklanamayan gebelik kayıplarına eğilim artabilir.⁵ MTHFR gen mutasyonu sıklıkla 1. veya 2. trimesterde spontan abortus şeklinde erken fetal kayıp, 3. trimesterde geç fetal kayıp, preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, plasental ayrılma ve nöral tüp defektlerine neden olabilir.⁶ Tekrarlayan gebelik kayıpları olan hastalarda daha yüksek sıklıkta MTHFR gen mutasyonu mevcuttur.⁶ Hiperhomosisteinemi endotelial zedelenme, intima kalınlaşması, düz kas hipertrofisi, lipoprotein (a) artışı, faktör V ve doku faktörü aktivasyonu, nitrik oksit ve prostasiklin azalması gibi mekanizmalarla tromboza yol açabilir.⁵⁻⁷

Tekrarlayan gebelik kayıpları multifaktöriyel ve multigenik durumlardır. Mevcut olgumuzda, koagülasyon testlerinin normal olmasına karşın F-VL ve MTHFR 677C>T mutasyonları heterozigot olarak tespit edilmiştir. F-VL ve MTHFR gen mutasyonları birlikteliğinin tromboz riskini ciddi

oranda arttırdığı bildirilmektedir.¹⁻¹⁰ Sonuç olarak; bu iki gen mutasyonunun pozitif saptandığı gebeler tekrarlayan fetal kayıp ve trombozlar yönünden daha dikkatli izlenmeli; antiagregan ve antikoagülan (düşük molekül ağırlıklı heparin) tedavi açısından sorgulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Mitic G, Kovac M, Povazan L, Magic Z, Djordjevic V, Salatic I, et al. Inherited thrombophilia is associated with pregnancy losses that occur after 12th gestational week in Serbian population. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010;16(4):435-9.
2. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999;340(1):9-13.
3. Başaran N. Factor V Leiden mutation. *Anadolu Kardiyol Derg* 2001;1(4):246.
4. Ament L. Factor V Leiden: a review of the literature. *J Perinat Neonatal Nurs* 2003;17(3):190-5.
5. Murphy RP, Donoghue C, Nallen RJ, D'Mello M, Regan C, Whitehead AS, et al. Prospective evaluation of the risk conferred by factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(1):266-70.
6. Altomare I, Adler A, Aledort LM. The 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and risk of fetal loss: a case series and review of the literature. *Thromb J* 2007;5:17.
7. Demirel C, Kaya C, Sönmezer M, Söylemez F, Dinçer Cengiz S. [Factor V Leiden mutation in a patient recurrent pregnancy loss and deep vein thrombosis]. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2003;13(1):62-5.
8. Yokus O, Albayrak M, Balcik OS, Ceran F, Dagdas S, Yilmaz M, et al. Risk factors for thrombophilia in young adults presenting with thrombosis. *Int J Hematol* 2009;90(5):583-90.
9. Zahed LF, Rayes RF, Mahfouz RA, Taher AT, Maarouf HH, Nassar AH. Prevalence of factor V Leiden, prothrombin and methylene tetrahydrofolate reductase mutations in women with adverse pregnancy outcomes in Lebanon. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(4):1114-8.
10. Villarreal C, Garcia-Aguirre G, Hernández C, Vega O, Borbolla JR, Collados MT. Congenital thrombophilia associated to obstetric complications. *J Thromb Thrombolysis* 2002;14(2):163-9.