

Olgu Sunumu

Derin Ven Trombozu ve Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Faktör V Leiden ve Metilentetrahidrofolat Redüktaz C677T Mutasyonları: İki Olgu Sunumu

Başak BAKSU, İnci DAVAS, Belgin EROĞLU KESİM, Bilgen DÖLEK, Atıf AKYOL, Sultan ÇINAR
 Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği - İSTANBUL

ÖZET

DERİN VEN TROMBOZU VE TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARINDA FAKTÖR V LEİDEN VE METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ C677T MUTASYONLARI: İKİ OLGU SUNUMU

Amaç: Faktör V Leiden ve termolabil metilentetrahidrofolat redüktaz, vasküler tromboz ve tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkili olduğu öne sürülen fonksiyonel genetik polimorfizmlerdir.

Olgular: Bu çalışmada, tekrarlayan gebelik kayıpları ve tekrarlayan derin ven trombozu olan bir olgu ile son gebeliğinde derin ven trombozu gelişen ve bir gebelik kaybı hikayesi olan diğer olguda Faktör V Leiden ve metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen mutasyonlarının heterozigot varlığını sunulmuştur.

Sonuç: Bu iki klinik tabloya yaklaşımda genetik incelemenin tedavi edici ve profilaktik önemi vurgulanmaya çalışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Faktör V Leiden mutasyonu, Metilentetrahidrofolat redüktaz mutasyonu, Venöz tromboz, Tekrarlayan gebelik kaybı

SUMMARY

FACTOR V LEIDEN AND METHYLENETETRAHYDROFOLATE REDUCTASE C677T MUTATIONS IN DEEP VENOUS THROMBOSIS AND RECURRENT PREGNANCY LOSS: TWO CASE REPORTS

Background: Factor V Leiden and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations are considered among the genetic etiologic factors for venous thromboembolism and recurrent pregnancy loss.

Cases: Two heterozygote carriers of Factor V Leiden and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations were presented in this report. One of the cases, G2P0A1, developed deep venous thromboembolism during pregnancy. The other case, G6P3A3, had three early recurrent abortions and three deep venous thromboembolism attacks and she was planning another pregnancy.

Conclusion: When evaluating patients with venous thromboembolism and recurrent pregnancy loss, it is important to identify which subjects should be searched for FV Leiden ve MTHFR-C677T mutations, which laboratory method should be used and to determine therapeutic and prophylactic measurements for effected persons and their family members.

Key words: Factor V Leiden mutation, Methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation, Venous thromboembolism, Recurrent pregnancy loss.

F aktör V (FV) Leiden ve termolabil metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), vasküler

tromboz ve tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkili olduğu öne sürülen fonksiyonel genetik polimorfizmlerdir (1). Tekrarlayan gebelik kayıpları üreme çağındaki kadınların %2'sini etkilemesine rağmen önemli bir obstetrik sorun olmaya devam etmektedir (2). Ancak %50'den azında et-

Yazışma Adresi: Başak Baksu

Nato Yolu Caddesi A9 Blok Daire:9, Çengelköy / İstanbul

* Çalışmamız IX. Ulusal Perinatoloji Kongresi, 26-30 Ekim 2003, Ankara'da poster olarak sunulmuştur.

yolojik bir faktör ortaya konabilmektedir (3). Venöz tromboembolizm ise 1/1500 oranda görülmekle birlikte, gebelik ve puerperal dönemde mortalite ve morbitidenin en önemli nedenlerinden biridir (4,5). Venöz tromboemboli, hemostazda rol alan düzenleyici proteinlerdeki edinsel veya kalıtsal değişimler sonucu gelişir (5). Trombofili olarak adlandırılan kalıtsal nedenler arasında protein S, protein C ve antitrombin III eksikliği; aktive protein C rezistansı; FV Leiden, metilentetrahidrofaolat redüktaz (MTHFR) C677T gen mutasyonları sayılmaktadır (6). Faktör V Leiden ve MTHFR mutasyonları gibi trombofili durumların ciddi ve tekrarlayan gebelik komplikasyonlarına artmış bir eğilim oluşturmaları olasıdır (7).

Bu çalışmada, tekrarlayan gebelik kayıpları ve tekrarlayan derin ven trombozu olan bir olgu ile son gebeliğinde derin ven trombozu derin ven trombozu gelişen ve bir gebelik kaybı hikayesi olan diğer olguda FV Leiden ve MTHFR-C677T gen mutasyonlarının heterozigot varlığını sunulmaktadır.

OLGU 1

32 yaşında, G2P0A1, 33 haftalık gebeliği olan hasta, 15 gün önce başlayan sol bacakta ağrı ve şişlik nedeniyle kliniğimize başvurdu. Derin ven trombozu ve tromboflebit ön tanısıyla hospitalize edilen hastanın özgeçmişinde, 8 haftalık gebelik kaybı dışında bir özellik yoktu. Obstetrik ultrason muayenesinde son adet tarihi ile uyumlu, anomalisi olmayan, canlı, tekiz fetus izlendi. Bacak venöz Doppler ultrason incelemesinde, sol bacakta femoral vene kadar uzanan trombus saptandı. Seftriakson 1 gr.2x1 i.v ve natroparine kalsiyum 0.3 ml. 2x1 s.c. tedavi başlandı.

Otuzsekicinci gebelik haftasında, primipar makat gelişi nedeniyle sezaryan uygulanan hastada canlı, 48 cm., 3650 gr. erkek bebek doğurtuldu. Postpartum 1 ay natroparine kalsiyum 0.6 ml. 1x1 s.c alan hastanın tedavi sonrası kontrol Doppler ultrasonunda yüzeysel ve derin femoral venlerin lümenleri açık olarak izlenmiştir.

OLGU 2

38 yaşında, G6P3A3 olan ve tekrar gebelik planlayan olgumuzun obstetrik anamnezinde üç yıl içinde üç düşük sonrası üç doğum yaptığı saptanmıştır. Sekiz yıl önce ikinci gebeliği sıra-

Tablo 1. Olguların laboratuvar sonuçları

Çalışılan Parametre	Olgu 1	Olgu 2	Normal
Antitrombin III	%88	%75	%70-125
Antikardiolipin	(-)	(-)	(-)
Antikor	(-)	(-)	(-)
Antinükleer Antikor	(-)	(-)	(-)
Protein S	%83	%60	%55-160
Protein C	%90	%81	%70-140
APTT	32.5 sn.	27.8 sn.	26-40 sn.
PT	12.2 sn.	10.8 sn.	10-15 sn.
INR	1.1	0.9	0.8-1.5

sında ve dört yıl önce üçüncü doğum sonrası postpartum beşinci günde sol bacağına iki defa derin ven trombozu gelişen hastanın bundan 4 ay önce sol kolunda derin ven trombozu saptanmıştır. Tekrar gebelik planlayan olgumuz şu anda günde tek doz aspirin kullanmaktadır.

Olguların koagülasyon profillerinin incelemesinde, herhangi bir sorun saptanmamıştır (Tablo 1). Her iki olgumuzda da FV Leiden ve MTHFR-C677T gen mutasyonları araştırıldı. Periferik venöz kandan NaCl yöntemi ile DNA izolasyonları yapıldı. Faktör V gen bölgesi için Primer 1 (TGC CCA GTG CTT AAC AAG ACC AA) ve Primer 2 (TGT TAT CAC ACT GGT GCT AA), MTHFR gen bölgesi için Primer 1 (TGA AGG AGA AGG TGT CTG CGG GA) ve Primer 2 (AGG ACG GTG CGG TGA GAG TG) kullanılarak adı geçen bölgeler polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) tekniği ile çoğaltıldı. Polimeraz zincir reaksiyonu ürünlerine, FV gen bölgesi için Mnl I ve MTHFR gen bölgesi için Hinf I restriksiyon enzimleri kullanılarak uygun şartlarda kesim uygulandı. Kesim ürünleri, poliakrilamid jele yüklenerek incelendi. Analiz sonucunda olgularımızın FV Leiden ve MTHFR-C677T mutasyonlarını heterozigot olarak taşıdığı tespit edildi.

TARTIŞMA

Gebelik, fibrinolitik sistem ve koagülasyon sisteminde bir takım değişikliklere neden olmaktadır. Koagülasyon faktörlerinden faktör I, II, VII, VIII, IX ve XII seviyelerinde artış olurken, protein S ve fibrinolitik kapasitede azalma söz konusudur (8). Böylece oluşan hiperkoagülasyon, derin ven trombozuna eğilimi arttırmaktadır. Venöz tromboembolinin sık görülen genetik nedenleri arasında aktive protein C rezistansı sayıl-

makta ve bu olguların %95'inden FV Leiden mutasyonu sorumlu tutulmaktadır (1). Faktör V Leiden mutasyonu, protein C'nin antikoagülan etkisini engeller ve koagülasyon sisteminin prokoagülan yönde değişmesine neden olarak tromboza olan eğilimi artırır (9). Faktör V Leiden mutasyonuna bağlı aktive 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, plasenta dekolmanı, tekrarlayan gebelik kayıpları gibi obstetrik patolojilerden de sorumlu olduğu öne sürülmektedir (3,5,10-13).

Faktör V Leiden; FV geninin 10. ekzonundaki 1691. pozisyonundaki guanin (G) yerine adenin (A) geçmesi sonucu meydana gelen, otozomal dominant geçişli bir mutasyondur. Faktör V Leiden genotip prevalansı toplumlar arası değişkenlik göstermektedir (5). En yüksek prevalansın olduğu Avrupa'da sağlıklı kişiler arası oran %2-11 olarak bildirilmiştir (5). Ancak FV Leiden ekspresyonunun en önemli klinik belirleyicisi genotip (homozigot ve heterozigot) ve başka genetik risk faktörleriyle birlikteliktir. Bazı çalışmalarda, FVL mutasyonunu heterozigot taşıyan gebe kadınlardaki venöz tromboemboli riskinin 8 kat, homozigot taşıyıcılarda ise 100 kat arttığı ileri sürülmektedir (14). Heterozigot pozitif ekspresyon saptanmasının tromboz riskini belirgin oranda arttırdığına dair raporlar vardır (15,16).

Metilentetrahidrofolat redüktaz, homosistein metabolizmasında kritik rol oynar (1). Homozigot taşıyıcılarda hiperhomosisteinemi gelişip venöz tromboemboliye ve açıklanamayan erken gebelik kayıplarına eğilim artmıştır (1,2,7). Metilentetrahidrofolat redüktaz-C677T mutasyonu, MTHFR genin 677. pozisyonundaki sitozin (C) bazının, timin (T) bazına transisyonudur.

Faktör V Leiden ve MTHFR mutasyonları ile ilgili çok çeşitli çalışmalar vardır. Faktör V Leiden mutasyonu taşıyıcılığının tromboz gelişme riskinden daha yüksek olması, komplikasyon gelişmesinde diğer risklerin de etkili olduğunu düşündürmektedir. Hem FV Leiden hem de MTHFR mutasyonu sık olduğundan ikisinin birlikteliğini araştıran çalışmalar yapılmıştır. İki mutasyonun birlikteliğinin tromboz riskini ciddi oranda arttırdığı bildirilmiştir (1,17-19). Sunduğumuz olguların, koagülasyon profillerinin nor-

mal olduğu, ancak FV Leiden ve MTHFR-C677T mutasyonlarını heterozigot olarak taşıdığı belirlendi.

Venöz tromboembolizm ve tekrarlayan gebelik kayıpları multifaktöriyel ve multigenik durumlardır. Özellikle gebelik gibi birçok risk faktörünün söz konusu olduğu bir durumda daha da önem kazanırlar. Genetik etyolojik faktörler arasında gösterilen FV Leiden ve MTHFR C677T mutasyonları ile ilgili çalışmalar çelişkilidir. Ancak geniş ve prospektif seriler konuyu aydınlatacaktır.

Derin ven trombozu ve ona bağlı gelişen tromboemboli ile tekrarlayan gebelik kayıplarına yaklaşımda klinik açıdan belirlenmesi gereken, hangi kişilerin FV Leiden ve MTHFR-C677T mutasyonları açısından incelenmesi gerektiği, tanıda kullanılacak metodun tanımlanması, etkilenmiş kişi ve aile üyelerinde tedavi edici ve profilaktik yaklaşımın belirlenmesidir.

KAYNAKLAR

1. Murphy R.P, Donoghue C, Nallen RJ, et al. Prospective evaluation of the risk conferred by factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism in pregnancy. *Athero Throm Vasc Biol* 2000; 20: 266-9
2. Dille A, Benito C, Hooper WC, Austin H, Miller C, El-Jamil M, et al. Mutations in factor V, prothrombin and MTHFR genes are not risk factors for recurrent fetal loss. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11: 176-82
3. Cleary-Goldman J, Nakhuda GS, Zimmermann RC, Sauer MV. The role of factor V Leiden mutation in recurrent pregnancy loss. *J Am Med Womens Assoc* 2003; 58: 165-72
4. Lindqvist P. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 595-9
5. Hooper WC, Evatt BL. The role of protein C resistance in the pathogenesis of venous thrombosis. *Am J Med Sci* 1998; 316: 120-8
6. Goldhaber SZ. Epidemiology of pulmonary embolism and deep vein thrombosis. In: Bloom AL, Thomas DP (Eds). *Haemostasis and Thrombosis*. Edinburgh, Churchill Livingstone; 1993; p:327-33
7. Abbate R, Sofi F, Gensini F, Fatini C, Sticchi E, Fedi S. Thrombophilias as risk factors for disorders of pregnancy and fetal damage. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32: 318-21
8. Andres RL, Miles A. Venous thromboembolism and pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28: 613-30
9. Bertina MR, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-7
10. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognised mechanism characterised by a poor anticoagulant response to acti-

- vated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1004-6
11. Yilmazer M, Kurtay G, Sonmezer M, Akar N. Factor V Leiden and prothrombin 20210 G-A mutations in controls and in patients with thromboembolic events during pregnancy or the puerperium. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268: 304-8
 12. Pauer HU, Voigt-Tschirschwitz T, Hinney B, Burnfield P, Wolf C, Emons G, et al. Analyzes of three common thrombophilic gene mutations in German women with recurrent abortions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 942-7
 13. Ament L. Factor V Leiden: a review of the literature. *J Perinat Neonatal Nurs* 2003; 17: 190-5
 14. Lindvist PG, Svensson PJ, Dahlback B, Marsal K. Factor V Q506 mutation (activated protein C resistance) associated with reduced intrapartum blood loss - a possible evolutionary selection mechanism. *Thromb Haemost* 1998; 79: 69-73
 15. Bremme K, Östund E, Almqvist I, Heinonen K, Blomback M. Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in normal pregnancy and puerperium. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 132-7
 16. Akar N, Akar E, Akçay R, Avcu F, Cin S. Effects of methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T, 1298 A-C, and 1317 T-C on factor V 1691 mutation in Turkish deep venous thrombosis patients. *Thromb Res* 2000; 97: 163-7
 17. Mandel H, Brenner B, Berant M, Rosenberg N, Lanir N, Jakobs C, et al. Coexistence of hereditary homocystinuria and factor V Leiden: effects on thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 334-9
 18. Abbate R, Sofi F, Gensini F, Fatini C, Sticchi E, Fedi S. Thrombophilias as risk factors for disorders of pregnancy and fetal damage. *Pathophysiol Hemost Thromb* 2002; 32: 318-21
 19. Federman DG, Moriarty JP, Kravetz JD, Kirsner RS. Thrombosis: new culprit in an old disorder. *Panminerva Med* 2002; 44:107-13