

Tekrarlayan erken gebelik kayıplarında maternal trombofilik nedenleri

Maternal thrombophilia causes at recurrent early pregnancy loss

Ezgi Katran*, İzel Kutlu*, İsmail Kubilay Baykan*, Merve Terzi*, Sibel Hacıoğlu**,
Banuhan Şahin***, Aysun Karabulut****

*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Özel Çalışma Modülü Programı, Denizli

**Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji ABD, Denizli

***Kars Harakani Devlet Hastanesi, Kars

****Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Denizli

Özet

Amaç: Kalıtsal trombofililer tekrarlayan gebelik kayıplarında (TGK) yaygın olarak suçlanan sebeplerden biridir. Özellikle akraba evliliklerinin yaygın olduğu bölgelerde var olan trombofilik bozukluklarının prenatal dönemde tespit edilmesi ile gerekli önlemler alınarak sağlıklı gebelikler sağlanabilecektir. Bu çalışmada TGK nedeniyle başvuran ve trombofilik panelinde anormallik saptanan olgularda trombofilik nedenlerinin dağılımını incelemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışma grubu tekrarlayan gebelik kaybı hikayesi ile Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvurmuş ve etyolojiye yönelik araştırmalarında sadece trombofilik panelinde pozitiflik saptanmış 109 hastadan oluşmaktadır. Grubun yapılan anket sorgulamaları ve trombofilik panel sonuçları istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: 109 hastanın 39'unda (% 35,8) Metil-tetra-hidro-folat reduktaz (MTFHR) heterozigot mutasyonu bulunmuş iken, 18'inde (% 16,5) Aktive protein C (APC) direnci, 17'sinde (% 15,6) Faktör V Leiden (FVL) heterozigot mutasyonu ve yine 17'sinde (% 15,6) MTFHR homozigot mutasyonu tespit edilmiştir. En sık birlikte görülen patoloji ise FVL heterozigot mutasyonu ile APC direncidir (%8,3).

Sonuç: Tekrarlayan gebelik kaybı olan olgularda en sık karşılaştığımız trombofilik nedeni MTHFR heterozigot mutasyonu, en sık karşılaşılan trombofilik birlikteliği ise F V Leiden heterozigot mutasyonu ile APC direnci varlığıdır.

Pam Tıp Derg 2016;9(2):111-116

Anahtar sözcükler: Tekrarlayan gebelik kaybı, maternal trombofilik, MTHFR, Faktör V Leiden.

Abstract

Purpose: Genetically transmitted thrombophilias are commonly accused for the recurrent pregnancy losses. Detection of thrombophilia in preconceptional or early prenatal period provides great advantage to obtain healthy pregnancies, especially in places where consanguineous marriages are common. In this study we aimed to evaluate distribution of thrombophilia problems in cases with recurrent pregnancy loss.

Materials and methods: In our study, the population was composed of 109 women who admitted to Pamukkale University Faculty of Medicine Obstetrics and Gynecology department with recurrent pregnancy loss and having no abnormality apart from thrombophilia. A questionnaire was administered to obtain information about background history and the results were evaluated statistically.

Results: We detected Methyl-tetra-hydro-folate-reductase (MTHFR) heterozygote mutation in 39 (35,8 %), Activated protein C resistance (APC) in 18 (16,5%), Factor V Leiden (FVL) mutation in 17 (15,6%) and MTFHR homozygote mutation in 17 (15,6%) patients out of 109. The most common thrombophilias seen together were FVL heterozygote mutation and APC resistance (%8,3).

Conclusion: MTHFR heterozygote mutation was the most frequent thrombophilic abnormality we detected in cases with recurrent pregnancy loss and the most common abnormalities seen together are the FVL heterozygote mutation and APC resistance.

Pam Med J 2016;9(2):111-116

Key words: Recurrent pregnancy loss, maternal thrombophilia, MTHFR, Factor V Leiden.

Banuhan Şahin

Yazışma Adresi: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Denizli.

e-mail: banuhansahin@gmail.com

Gönderilme tarihi: 10.07.2015

Kabul tarihi: 01.12.2015

Giriş

Yirminci gebelik haftasından önce gebelik ürününün kaybı spontan düşük olarak tanımlanmaktadır [1]. Tüm gebeliklerin % 10-15'i spontan düşükle sonuçlanmaktadır [2]. Klasik terminolojide ardışık olarak üç veya daha fazla gebelik kaybı tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) veya habitüel abortus olarak isimlendirilmekte ve toplumun yaklaşık %1'ini etkilemektedir [3]. Ancak pek çok klinisyen iki veya daha fazla gebelik kaybını TGK olarak değerlendirmektedir ve etyolojiye yönelik araştırmalara başlamaktadır. Böylece TGK'den etkilenen populasyon oranı toplumun %1'inden %3'üne yükselmektedir [4].

TGK'lerde etyolojik faktörler genetik, anatomik, enfeksiyöz, endokrin, oto-immün, allo-immün, açıklanamayan ve diğerleri olarak sıralanabilir [5]. Günümüzde bilinen etyolojik faktörlerin hepsi incelenirse bile TGK nedeniyle başvuran hastaların yaklaşık yarısında belirgin bir neden saptanamamakta ve bu grup vakalar idyopatik TGK olarak adlandırılmaktadır. İdyopatik TGK hastalarına hiçbir tedavi uygulanmasa dahi hastaların önemli bir kısmında canlı doğumla sonuçlanan başarılı gebelikler gerçekleşebilmektedir [5].

Trombofili edinilmiş veya kazanılmış olabilen, hiperkoagülabiliteye yol açabilen bir durumdur. En yaygın trombofili nedenleri trombojenik gen mutasyonlarından Faktör V Leiden (FVL) mutasyonu, Protrombin gen mutasyonu ve Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) mutasyonudur [5].

Ülkemizde trombofili ve TGK ilişkisine yönelik çalışmalar yapılmış olmakla birlikte, trombofililerin dağılımına ait olanlar oldukça kısıtlıdır [6,7]. Yanı sıra bölgemizdeki gibi akraba evliliklerinin yaygın olduğu kesimlerde sık karşılaşılan trombofili problemlerinin saptanması, gebeliğin başlangıcında olası riskleri öngörmeye yardımcı olacaktır. Bu çalışmada TGK nedeniyle başvuran ve trombofili panelinde anormallik saptanan olgularda trombofili nedenlerinin dağılımını incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2014 ve Nisan 2015 tarihleri arasında TGK hikayesi ile Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvurmuş olan hastalardan kromozom bozukluğu, endokrin, enfeksiyöz, anatomik ve immunolojik nedenler ekarte edilip, sadece trombofili panelinde problem saptanmış olanlar çalışmaya alınmıştır. Ardışık olarak iki veya daha fazla abortus olmuş olması TGK olarak kabul edilmiştir. Çalışma grubu 18-40 yaş arasında sağlıklı kadınlardan oluşmaktadır. Çalışmaya katılan hastalardan onam formu alınarak ve hastalara yüz-yüze anket yöntemi ile sorgu formu uygulanarak demografik özellikler, abortus sayıları, tromboz hikayeleri, canlı doğum varlığı ve sayıları ile trombofili test sonuçları bilgileri kaydedilerek değerlendirmeye alınmıştır.

Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesi için *Statistical Package for the Social Sciences* 10.0 (SPSS) yazılım programı kullanılmıştır. Nicel veriler ortalama (ort) ± standart sapma (SD) ile nitel veriler ise sayı ve yüzde ile sunulmuştur.

Bulgular

Belirtilen tarihler arasında kliniğimize başvurmuş toplam 109 TGK'li hasta kadın çalışma kriterlerine uygun bulunup değerlendirmeye alınmıştır. Vakaların yaş ortalaması 29,6±6,3 yıl (min 18, max 40) ve ortalama abortus haftası 9±6 hafta olarak tespit edilmiştir. Hastaların obstetrik hikayeleri Tablo 1'deki gibi dağılım göstermektedir. En sık karşılaşılan trombofili nedeni MTHFR heterozigot mutasyonu iken, bunu Aktive protein C (APC) direnci ardından FVL heterozigot mutasyonu ile MTHFR homozigot mutasyonu izlemektedir. Hastalardaki trombofili tipleri Tablo 2'deki gibi dağılım göstermektedir.

Otuz iki hastada birden fazla trombofili parametresinde problem saptanmıştır. En sık birlikte görülen patoloji FVL heterozigot mutasyonu ile APC direncidir (Tablo 3).

On iki hastanın özgeçmişinde tromboz hikayesi mevcuttur. Bu grupta homozigot MTHR mutasyonu, homozigot FVL mutasyonu, protein C ve protein S eksikliği bulunma olasılığının yüksek olduğu tespit edilmiştir (p<0.05).

Tablo 1. Hastaların obstetrik özellikleri

	Hasta sayısı (n=109)	Yüzde (%100)
AboAbortus sayısı		
2	69	63,4
3	31	28,4
4	5	4,5
5	4	3,7
CanCanlı doğum sayısı		
0	69	63,4
1	25	22,9
2	12	11,0
3	3	2,7

Tablo 2. Trombofilik nedenlerinin tekrarlayan gebelik kaybı olgularında dağılımı

Trombofilik Nedenleri	Hasta sayısı* (n=109)	Yüzde (%100)
FVL homozigot mutasyonu	4	3,6
FVL heterozigot mutasyonu	17	15,6
Protrombin gen mutasyonu	6	5,5
MTHFR homozigot mutasyonu	17	15,6
MTHFR heterozigot mutasyonu	39	35,8
Aktive protrombin C direnci	18	16,5
Protein S eksikliği	10	9,2
Protein C eksikliği	7	6,4
Antikardiyolipin Ig G pozitifliği	7	6,4
Antikardiyolipin Ig M pozitifliği	1	0,9
Antifosfolipid Ig M pozitifliği	1	0,9
Antifosfolipid Ig G pozitifliği	3	2,75
Antitrombin III eksikliği	3	2,75
Fibrinojen düzeylerinde düşüklük	8	7,3

FVL, faktör V Leyden; MTHFR, metilen tetrahidrofolat redüktaz; Ig, immunglobin.

*32 hastada birden fazla patolojik trombofilik paneline rastlanmıştır.

Tartışma

Denizli ilinde kliniğimize TGK nedeniyle başvuran olgularda trombofilik nedenlerinin dağılımı incelenen bu çalışmada en sık karşılaşılan trombofilik nedeni MTHFR heterozigot mutasyonu olmuştur. Bu bulguyu APC direnci, FVL heterozigot mutasyonu ile MTHFR homozigot mutasyonu takip etmiştir.

Çalışma grubumuzun %35,8'inde MTHFR heterozigot mutasyonu var iken, %15,6 hastada ise MTHFR homozigot mutasyonu saptanmıştır. MTHFR enzimi sağlıklı fetal gelişim için vazgeçilmez bir enzim olup; tek karbonlu moleküllerin transferinde, hücre gelişimi ve bölünmesinde, DNA sentezinde, transmetilasyonda, transsulfurasyonda ve bazı

aminoasidlerin metabolizmasında substrat veya ko-faktör olarak rol oynamaktadır [8]. Gebelikte artan hücrel döngüye bağlı olarak artan folat ihtiyacı, enzim defektli folattan biyolojik formda yeterince yararlanılamamasına ve serum homosistein düzeyinde artışa neden olmaktadır. Homosistein ve folat arasındaki denge hiperhomosisteinemi ile bağlantılıdır ve artan homosistein düzeyleri endotel hasarından sorumlu tutulmaktadır. Bu sebeple MTHFR polimorfizmi artmış erken gebelik kaybı riski için önemlibirbelirteçolarakdeğerlendirilmektedir[9]. Bizim kliniğimizde MTHFR A1298C ve MTHFR 677C mutasyonları birlikte değerlendirilmiş olup, TGK olgularında karşılaşılan en sık mutasyon olarak saptanmıştır (%51.4). Benzer şekilde Tuğ ve arkadaşlarının Karadeniz bölgesindeki olguları değerlendirdikleri çalışmalarında

Tablo 3. Tekrarlayan gebelik kaybı olgularında birlikte görülen trombofili nedenlerinin dağılımı

Thrombofili nedenleri	Hasta sayısı (n=109)	Yüzde (%100)
FVL heterozigot mutasyonu + APC direnci	9	8,3
FVL homozigot mutasyonu + APC direnci	3	2,7
FVL heterozigot mutasyonu + MTHFR heterozigot mutasyonu	4	3,6
FVL homozigot mutasyonu + MTHFR het. mutasyonu	3	2,7
FVL heterozigot mutasyonu + MTHFR hom. mutasyonu	3	2,7
FVL heterozigot mutasyonu + AFA Ig G pozitifliği	1	0,9
FVL heterozigot mutasyonu + PT gen mutasyonu	1	0,9
FVL heterozigot mutasyonu + Protein C düşüklüğü	1	0,9
FVL homozigot mutasyonu + Protein C düşüklüğü	1	0,9
FVL heterozigot mutasyonu + Protein S düşüklüğü	2	1,8
FVL homozigot mutasyonu + Protein S düşüklüğü	2	1,8
FVL heterozigot mutasyonu + ACA Ig G pozitifliği	1	0,9
FVL heterozigot mutasyonu + ACA Ig M pozitifliği	1	0,9

FVL, faktör V Leyden; APC, Aktive protein C; MTHFR, metilen tetrahidrofolat redüktaz; AFA, Antifosfolipid antikor; Ig, immunglobin; PT, protrombin; ACA, Antikardiyolipin antikor.

MTHFR1298C %55.9 ile en sık karşılaşılan trombofili sebebi olarak saptanmıştır [10]. Literatürde TGK'li hastalarda daha ziyade retrospektif ve vaka kontrol çalışmaları yapılmış olup, kontrol grubu ile karşılaştırılan vaka grubunda MTHFR mutasyon sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir [11-16].

FVL mutasyonu sık karşılaşılan hiperkoagülasyon sebeplerinden biri olup Türk toplumunda bu mutasyonun prevalansının % 7,1 ile %10,3 arasında olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [16-18]. Tekrarlayan gebelik kaybı olgularından oluşan çalışmamızda vakaların %15,6'sında heterozigot, %3,6'sında homozigot gen mutasyonu saptanmıştır. Ancak bizim çalışmamız sadece TGK'li hastaları içerdiği için genel toplumdaki prevalansı yansıtmamaktadır. Ali ve arkadaşları TGK'li olan ve olmayan vakaları karşılaştırdıkları olgularda, TGK'li olan grupta FVL mutasyonunu %15 olarak saptarken, kaybı olmayan grupta bu mutasyona rastlamamışlardır [17].

Yine Türk kadınlarında kalıtsal trombofili ve TGK arasındaki ilişkiyi araştıran İsoğlu ve arkadaşları çalışmalarında FVL mutasyonu ve protrombin gen mutasyonu ile TGK arasında pozitif bir ilişki saptamışlardır [13]. Nitekim bizim çalışmamızda da hastaların %19,2'sinde FVL mutasyonu saptanmıştır. Kuzey Pakistan'da gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise TGK yaşamış hastaların herediter trombofili nedenleri araştırılmış ve FVL mutasyonu için üzerinde gebelik kaybı olanlarda %12 oranında bulunurken üçten az gebelik kaybı olanlarda bu mutasyona hiç rastlanmamıştır [19]. Ancak bizim çalışmamızda kontrol grubu oluşturulmadığı için böyle bir saptamada bulunulamamıştır.

Çalışmamızda Protein C, Protein S, PT gen mutasyonu ve Antitrombin III eksikliği daha az görülen sebepleri oluşturmaktadır. Ender rastlanan bu trombofili sebepleri toplumdan topluma genetik özelliklere ve akraba evliliği oranlarına bağlı olarak dağılım değişkenliği gösterebilmektedir. Ali ve arkadaşları da benzer şekilde FVL mutasyonunu % 12 TGK'li hastada

tespit ederken Protein C ve S eksikliğini vakaların sadece %4,3'ünde saptamışlardır [17].

Çalışmamızda 109 olgunun 32'sinde birden fazla trombofilik parametresinde problem olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda TGK ve tromboemboli gibi risklerin daha yüksek olduğu yönünde literatürde çalışmalar olmakla birlikte [20-22] bizim çalışmamız TGK hikayesi ile başvuran hastaların retrospektif incelenmesiyle oluşturulduğundan bu konuda yorumlama yapmak mümkün gözükmemektedir. Ancak bulgularımız vakaların yaklaşık %30'unda birden fazla faktörün rol oynayabileceğini vurgulamak açısından anlamlıdır.

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı kontrol grubunun olmamasından kaynaklanmaktadır. Ancak TGK'li hastaların retrospektif olarak tarandığı düşünülürse bu kısıtlılık kaçınılmazdır. Yine de bu çalışma TGK ile birliktelik gösterdiği mevcut literatürde gösterilmiş olan trombofilik nedenlerinin bölgemizdeki dağılımını görmek açısından faydalıdır.

Sonuç olarak, TGK'li olguların oluşturduğu çalışma grubumuzda en sık karşılaşılan trombofilik nedeninin MTHFR mutasyonu ile FVL mutasyonu olduğu tespit edilmiş olup, bu bulgu ülkemizin farklı bölgelerinde yapılmış diğer çalışmalarla uyumluluk göstermektedir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan ederler.

Kaynaklar

1. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Recurrent early pregnancy loss. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011;1191-1221
2. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. Fertil Steril 1996;65:503-509.
3. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. Lancet 2006;368:601-611.
4. Hogge WA, Byrnes AL, Lanasa MC, Surti U. The clinical use of karyotyping spontaneous abortions. Am J Obstet Gynecol 2003;189:397-400.
5. Diejomaoh MF. Recurrent spontaneous miscarriage is still a challenging diagnostic and therapeutic quagmire. Med Princ Pract 2015;24:38-55.
6. Onderoglu L, Baykal C, Al RA, Demirtas E, Deren O, Gurgey A. High frequency of thrombophilic disorders in women with recurrent fetal miscarriage. Clin Exp Obstet Gynecol 2006;33:50-54.
7. Ozdemir O, Yenicesu GI, Silan F, et al. Recurrent pregnancy loss and its relation to combined parental thrombophilic gene mutations. Genet Test Mol Biomarkers 2012;16:279-286.
8. Cao Y, Zhang Z, Zheng Y, et al. The association of idiopathic recurrent early pregnancy loss with polymorphisms in folic acid metabolism-related genes. Genes Nutr 2014;9:402.
9. Parveen F, Tuteja M, Agrawal S. Polymorphisms in MTHFR, MTHFD, and PAI-1 and recurrent miscarriage among North Indian women. Arch Gynecol Obstet 2013;288:1171-1177.
10. Hubacek JA, Rynekrova J, Kasparova D, Adamkova V, Holmes MV, Fait T. Association of MTHFR genetic variants C677T and A1298C on predisposition to spontaneous abortion in Slavonic population. Clin Chim Acta 2015;440:104-107.
11. Vanilla S, Dayanand CD, Kotur PF, Kutty MA, Vegi PK. Evidence of Paternal N5, N10 - Methylene tetrahydrofolate Reductase (MTHFR) C677T Gene Polymorphism in Couples with Recurrent Spontaneous Abortions (RSAs) in Kolar District- A South West of India. J Clin Diagn Res 2015;9:15-18.
12. Holmes ZR, Regan L, Chilcott I, Cohen H. The C677T MTHFR gene mutation is not predictive of risk for recurrent fetal loss. Br J Haematol 1999;105:98-101.
13. Isaoglu U, Ulug P, Delibas IB, et al. The association between inherited thrombophilia and recurrent pregnancy loss in Turkish women. Clin Exp Obstet Gynecol 2014;41:177-181.
14. Jyotsna PL, Sharma S, Trivedi SS. Coagulation inhibitors and activated protein C resistance in recurrent pregnancy losses in Indian women. Indian J Pathol Microbiol 2011;54:752-755.
15. Rai R, Shlebak A, Cohen H, et al. Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage. Hum Reprod 2001;16:961-965.
16. Tal J, Schliamser LM, Leibovitz Z, Ohel G, Attias D. A possible role for activated protein C resistance in patients with first and second trimester pregnancy failure. Hum Reprod 1999;14:1624-1627.
17. Ali N, Bhatti FA, Khan SA. Frequency of hereditary thrombophilia in women with recurrent pregnancy loss in Northern Pakistan. J Obstet Gynaecol Res 2014;40:1561-1566.
18. Aksoy M, Tek I, Karabulut H, Berker B, Soylemez F. The role of thrombophilia related to Factor V Leiden and Factor II G20210A mutations in recurrent abortions. J Pak Med Assoc 2005;55:104-108.
19. Poursadegh Zonouzi A, Chaparzadeh N, Ghorbian S, et al. The association between thrombophilic gene mutations and recurrent pregnancy loss. J Assist Reprod Genet 2013;30:1353-1359.
20. Ridker PM, Miletich JP, Buring JE, et al. Factor V Leiden mutation as a risk factor for recurrent pregnancy loss. Ann Intern Med 1998;128:1000-1003.

21. Mierla D, Szmal C, Neagos D, Cretu R, Stoian V, Jardan D. Association of prothrombin (A20210G) and Factor V Leiden (A506G) with recurrent pregnancy Loss. *Maedica* 2012;7:222–226.
22. Jivraj S, Rai R, Underwood J, Regan L. Genetic thrombophilic mutations among couples with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2006;21:1161-1165.