

Tekrarlayan Gebelik Kayıpları ve Derin Ven Trombozu Öyküsü Olan Bir Olguda Faktör V Leiden Mutasyonu

FACTOR V LEIDEN MUTATION IN A PATIENT RECURRENT PREGNANCY LOSS AND DEEP VEIN THROMBOSIS

Cem DEMİREL*, Cemil KAYA**, Murat SÖNMEZER*, Feride SÖYLEMEZ***, Sevim Dinçer CENGİZ***

* Uz.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

** Asis.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

*** Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ANKARA

Özet

Amaç: Bu makalede tekrarlayan gebelik kayıpları ve geçirilmiş derin ven trombozu nedeniyle 7. gebeliğinde kliniğimizde takibe alınan bir hastada, faktör V Leiden mutasyonunun saptanması ve bu durumun etiyojideki rolü sunulmaktadır.

Olgu Sunumu: Tekrarlayan gebelik kayıpları ve geçirilmiş derin ven trombozu öyküsü nedeni ile 7. gebeliğinin 16. haftasında kliniğimizde takibe alınan bir hasta sunulmuştur. Ultrasonografide gebelik haftası ile uyumlu bir adet canlı fetus izlenmiştir. Koagülasyon taramasında protein S aktivitesi düşük, antifosfolipid antikor taraması negatif, DNA polimeraz zincir reaksiyonu ile çalışılan faktör V Leiden mutasyonu heterozigot pozitif olarak saptanmıştır. Doğum sezaryen ile termde gerçekleştirilmiş ve bir adet sağlıklı bebek doğurtulmuştur. Erken puerperal dönemde sol bacakta tromboz gelişen hastaya düşük moleküler ağırlıklı heparin ile antikoagülasyon başlanmıştır.

Sonuç: Faktör V Leiden mutasyonu gebelik ve puerperium döneminde gelişen derin ven trombozu ve tekrarlayan gebelik kayıplarda etiyojistik faktör olarak yer alabilir.

Anahtar Kelimeler: Faktör V Leiden mutasyonu, Aktive protein C rezistansı, Venöz tromboemboli, Abortus, İntrauterin eksitus

T Klin Jinekoloj Obst 2003, 13:62-65

Summary

Objective: In this paper a pregnant patient, gravida 7, para 0, with a history of recurrent pregnancy loss and deep vein thrombosis was presented.

Case Report: The patient presented on her 16th gestational week and ultrasonography revealed a viable fetus compatible with the gestational week age. In coagulation screening the activity for protein C was low, and antiphospholipid antibody screening was negative. Factor V Leiden mutation assessed by DNA polymerase chain reaction was found to be heterozygote positive. A healthy term infant was delivered by cesarean section. In the early puerperium deep venous thrombosis occurred in the left leg and treated with low molecular weight heparin.

Conclusion: Factor V Leiden mutation may be a responsible factor in the etiology of recurrent pregnancy loss and deep vein thrombosis that occurs during the pregnancy and puerperium.

Key Words: Factor V Leiden mutation, Activated protein C resistance, Venous thrombosis, Abortus, Intrauterine exitus.

T Klin J Gynecol Obst 2003, 13:62-65

Gebelikte ve puerperumda ortaya çıkan tromboembolik olaylar maternal mortalite ve morbitenin en önemli nedenidir (1-3). Faktör V geninde oluşan bir mutasyon sonucu meydana gelen aktive protein C rezistansı tromboembolizm için önemli bir risk faktörüdür. Gebelikte derin ven trombozu geçiren olgularda aktive protein C rezistansı görülme sıklığı %21-60 arasında bildirilmektedir.4 Faktör V Leiden mutasyonu venöz tromboemboli için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bunun yanısıra antitrombin III, protein C ve protein S gibi doğal antikoagulanların eksikliğinde de gebelik sırasında venöz tromboemboli riskini büyük oranda arttırdığı bildirilmekle birlikte, bunların görülme sıklığı faktör V Leiden mutasyonu görülme sıklığına göre önemli ölçüde düşüktür (< %10) (2,3).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda faktör V genindeki mutasyondan dolayı ortaya çıkan aktive protein C rezistansının derin ven trombozu dışında preeklampsi, fetal ölüm, plasental infarkt, plasenta dekolmanı ve tekrarlayıcı geç

gebelik kayıpları gibi ağır obstetrik patolojilerden sorumlu olduğu öne sürülmektedir. Bu makalede faktör V Leiden mutasyonu tespit edilen tekrarlayan abortus, intrauterin eksitus ve derin ven trombozu olan bir olgu sunulmuştur.

Olgu

Yirmi dört yaşında, 7G 0P 6A 0Y, tekrarlayan gebelik kayıpları ve geçirilmiş derin ven trombozu öyküsü olan hasta Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 16. gebelik haftasında riskli gebelik tanısı ile ileri tetkik ve izlem amacı ile hospitalize edildi. Hastanın özgeçmişinde derin ven trombozunun sol bacakta ve abortus sonrasında geliştiği saptandı. Soygeçmişinde bir özellik saptanmadı. Hastanın birinci, ikinci ve üçüncü gebeliklerinin 8 haftalık spontan abortus, dördüncü gebeliğinin 20 haftalık intrauterin eksitus, beşinci gebeliğinin 10 haftalık spontan abortus ve altıncı gebeliğinin 12 haftalık "missed" abortus olarak sonuçlandığı öğrenildi. Yapılan

ultrasonografik incelemede son adet tarihi ile uyumlu, fetal anomalisi olmayan bir adet canlı fetus izlendi. Hastanın üçlü tarama testinde, Down sendromu riski 1/6456, Trisomi 18 riski 1/39245 ve nöral tüp defekti riski 1/2700 olarak saptandı.

Fizik muayenede arterial kan basıncı 120/70 mmHg, nabız 80 atım/dak olarak saptandı. Laboratuvar değerlendirmesinde tam kan sayımı, idrar incelemesi ve biyokimya sonuçları normaldi. Koagülasyon profilinin incelemesinde; aktive parsiyel tromboplastin zamanı 26,7 sn (26-36), protrombin zamanı 11,2 sn (10-15), "international normalized ratio (INR)" aktivitesi 1.0 (0,8-1,15), antitrombin III aktivitesi %121,9 (75-125), protein C aktivitesi %97 (70-120), protein S aktivitesi %41 (70-120) olarak saptandı. Hastanın antinükleer sitoplasmik antikor (ANCA), antinükleer antikor (ANA) ve lupus antikoagülan taraması normaldi (Tablo 1).

DNA polimeraz zincir reaksiyonu amplifikasyonu ile değerlendirilen faktör V Leiden mutasyonu heterozigot pozitif olarak saptandı. DNA ekstraksiyonunu takiben, faktör V geninin 10. eksonunun polimeraz zincir reaksiyonu 5'TCAGGCAGGAACAACACC3' ve 5'GTTACTTCAAGGACAAA ATACCTG-TAAAGCT3' primerlerini kullanan daha önce tanımlanmış olan metoda uygun olarak gerçekleştirildi (4,5).

Hastaya 16. gebelik haftasından başlamak üzere 100 mg/gün aspirin verildi. Otuzuncu gebelik haftasına kadar iki haftada bir, daha sonra ise haftalık olarak gerçekleştirilen gebelik takiplerinde maternal herhangi bir problem saptanmadı. Ultrasonografik olarak ve antenatal fetal testler ile gerçekleştirilen fetal takipler normal olarak değerlendirildi. Otuz sekizinci gebelik haftasında gerçekleştirilen sezaryen ile canlı, 1. dk. apgarı 8, 5. dk. apgarı 10 olan sağlıklı bebek doğurtuldu. Postpartum ikinci günde ateş, sol bacakta ödem, hiperemi ve ağrı saptanan hastaya fizik muayene ve renkli Doppler ultrasonografi ile venöz tromboz tanısı konuldu. Hastaya düşük moleküler ağırlıklı heparin (dalteparin sodyum, Fragmin, 2x5000 IU,

Pharmacia δ Upjohn) ile 15 gün antikoagülasyon tedavisi uygulandı.

Tartışma

Gebelikte koagülasyon faktörlerinde artma, koagülasyon inhibitörlerinde azalma ve fibrinolitik kapasitede azalma nedeniyle artmış tromboz eğilimi söz konusudur. Gebelikte venöz tromboemboli sıklığı 1/1000-1/2000'dir (1). Gebelikte doğal antikoagülanlardan protein S düzeyleri azalırken, protein C ve antitrombin III düzeyleri normal olarak kalmaktadır. İkinci trimesterde faktör II, VII, X, XII düzeyleri önemli oranda artmaktadır (1,2). Üçüncü trimesterde fibrinolitik aktivitenin önemli oranda azaldığını bildiren çalışmalar olmakla birlikte, bunun tam tersi sonuçlar bildiren çalışmalar da vardır (3). Son çalışmalar gebelikte trombosit aktivitesinin arttığı yönündedir. Faktör V Leiden mutasyonuna bağlı aktive protein C rezistansı yeni tanımlanmış tromboz riskini arttıran koagülasyon sisteminin otozomal dominant geçişli genetik bir bozukluğu olup, faktör V geninde 1691 pozisyonunda guanin yerine adenin geçmesiyle ortaya çıkmaktadır (F V 1691 G→A) (4). Faktör V Leiden mutasyonu homozigot ya da heterozigot pozitif olarak saptanabilir. Heterozigot pozitif ekspresyon saptanan olgularda da tromboz riskinin belirgin oranda arttığı bildirilmektedir (3,5). Faktör V Leiden mutasyonuna bağlı aktive protein C rezistansı (APC), gebelikte tromboz riskini arttıran en önemli faktör olarak kabul edilmektedir.

Bizim olgumuzda protein C aktivitesi normal ancak protein S aktivitesi düşüktür. Bu makalede vurgulanmak istenen, bir olgu vasıtasıyla gebelikte ortaya çıkan protein C rezistansının klinik önemini ortaya koymaktır. Protein C rezistansı, serum protein C düzeyi ile doğrudan ilişkili değildir. Protein C rezistansı olan olgularda serum protein C düzeyleri normaldir; ancak faktör V genindeki mutasyondan dolayı protein C antikoagülan etkisini gösteremez ve bununla ilişkili olarak koagülasyon sisteminde prokoagülan yönde artış ortaya çıkar. Aslında protein C rezistansı olan olgularda her zaman faktör V Leiden mutasyonu söz konusu değildir. Protein C rezistansı %95 faktör V Leiden mutasyonuna bağlı olarak ortaya çıkmakla birlikte %5 vakada oral kontraseptif kullanımı, gebelik, yüksek doz estrogen kullanımı gibi nedenlerle ortaya çıkmaktadır. Bu olguda da söz konusu olan protein C düzeyindeki eksiklik değil, faktör V genindeki heterozigot mutasyona bağlı protein C rezistansıdır. Ayrıca bu olguda protein S düzeyleri düşük olarak saptandı. Ancak bu düşüklüğün mevcut klinik durumla çok fazla bir ilgisinin olduğunu düşünmüyoruz. Çünkü normal gebeliklerde fizyolojik olarak protein S düzeylerinde azalma ortaya çıkar. Bu olgudaki düşüklüğünde gebelikteki fizyolojik değişiklikten kaynaklandığını düşünmüyoruz.

Tablo 1. Olgunun koagülasyon, immunolojik ve genetik profili

APTT	26.7 sn (26-36)
PT	11.2 sn(10-15)
INR	1.0 (0.8-1.5)
Antitrombin III	% 121.9 (75-125)
Protein C	% 97 (70-120)
Protein S	% 41 (70-120)
ANA	-
ANCA	-
Lupus antikoagülan	-
Faktör V Leiden mutasyonu	+ (Heterozigot)

Preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, ikinci ve üçüncü trimester intrauterin fetal kayıp, rekürren abortus gibi ağır obstetrik patolojiler ve derin ven trombozunun patogenezinde yer alan önemli faktörlerden birinin hiperkoagülasyon olduğu düşünülmektedir (6). Son zamanlarda tanımlanmış olan APC rezistansı venöz tromboemboli için en önemli risk faktörüdür ve tüm trombozların %40'ından sorumlu olduğu bildirilmektedir (7). APC rezistansının %95'den fazlası faktör V genindeki mutasyona bağlıdır. Tromboz riski faktör V Leiden mutasyonu heterozigot olanlarda 7 kat, homozigot olanlarda 80 kat artmaktadır (8). Faktör V Leiden dağılımı etnik gruplar arasında farklıdır. Bokarewa ve ark. gebelik sırasında APC ve faktör V Leiden mutasyonu prevalansını %46 olarak saptarken, Hellgren ve ark. %60 olarak saptamışlardır (10,11). Dizon-Towson ise yaptıkları çalışmalarında düşük riskli obstetrik popülasyonda faktör V Leiden mutasyonu sıklığını %3 olarak saptamışlardır. Aynı çalışmacılar venöz tromboz riskini taşıyıcılarda %28 olarak saptarken, mutasyon olmayan hastalarda bu riskin %1'in altında olduğunu bildirmişlerdir (12). Lindqvist ve ark. da yaptıkları prospektif çalışmalarında faktör V Leiden mutasyonu taşıyan gebelerde venöz tromboemboli riskini 8 kat fazla bulmuşlardır (13).

Plasentanın gelişme ve fonksiyonu gebelik sonuçlarını büyük oranda etkilemektedir. Tekrarlayan gebelik kayıpları, intrauterin gelişme geriliği ve fetal ölümlerde patofizyolojik olayın plasental tromboz ve infarkt olduğu kabul edilmiştir (7,13). Tüm bu patolojik olaylar, antifosfolipid sendromu olan olgularda gözlenmiştir. Antifosfolipid sendromu tespit edilen gebelerde, intervillöz trombüs, intravillöz infarkt ve decidual vaskulopati varlığı gösterilmiştir. Aktive protein C rezistansı(aPC) tespit edilen gebelerde de bu tür ağır obstetrik patolojilerin gözlenmesi nedeniyle altta yatan patolojik mekanizmanın aynı olabileceği teorisi ortaya atılmış ve aPC'ye bağlı hiperkoagülasyonun neden olduğu tromboz suçlanmıştır. APC rezistansı tespit edilen olguların %50-100'de fetüste etkilenmekte ve fetal trombofilik anormalliğe bağlı olarak plasental sirkülasyon bozulmaktadır. Rayne ve Kraus, maternal protein C, protein S eksikliği ve lupus antikoagülan varlığının plasental trombüs oluşumunda rol aldığını saptamışlardır (14). Preston ve ark. da antitrombin III, protein C, protein S eksikliği olanlarda fetal kayıp oranının yüksek olduğunu, özellikle de ölü doğum riskinin arttığını belirtmişlerdir (15). Literatürdeki çalışmalar protein S, protein C ve antitrombin III eksikliği olanlarda utero-plasental yetmezlikten dolayı fetal kayıp oranının arttığını destekler yöndedir ancak bu faktörlerin eksikliği trombotik olayların ufak bir kısmını kapsamaktadır. Bu trombozların büyük bir kısmının aslında faktör V Leiden mutasyonundan kaynaklanan aktif protein C rezistansına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Son çalışmalarda Faktör V Leiden mutasyonu ile tekrarlayıcı ilk trimester gebelik kayıpları arasında bir ilişki saptanmamıştır (7). Dizon-Towson ve ark. idiyopatik tekrarlayıcı ilk trimester gebelik kayıpları olan hastalarda yaptıkları çalışmada faktör V Leiden mutasyonu saptamışlardır (12). Bizim olgumuz da ise tekrarlayıcı ilk trimester gebelik kayıpları vardı. Olgu bu açıdan değerlendirildiğinde faktör V Leiden mutasyonuna bağlı aktive protein C rezistansı, patogenezinde rol alabileceği gibi rastlantısal da olabilir. Hashimoto ve ark. da Japon toplumunda yaptıkları çalışmalarında benzer sonuçlar elde etmişlerdir (16). Kutteh ve ark. da üç ya da daha fazla ilk trimester kayıpları olan 50 hastada yaptıkları çalışmalarında faktör V Leiden mutasyonu sıklığını %2 olarak saptamışlardır (17). İlk trimester tekrarlayıcı fetal kayıplar ile Faktör V Leiden mutasyonu arasında düşük bir korelasyon saptanmakla birlikte son çalışmalarda ikinci ve üçüncü trimester fetal kayıplar ile Faktör V Leiden mutasyonu arasında korelasyon saptanmıştır. Rai ve ark. Faktör V Leiden mutasyonu olan hastalarda ikinci trimester fetal kayıp oranının kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bildirmişlerdir. 18 Bizim olguda da 2. trimester intrauterin eksitusun büyük bir ihtimalle plasental tromboza bağlı olduğu düşünülmüştür. Preston ve ark. da Faktör V Leiden mutasyonu olan hastalarda özellikle 28. haftadan sonra ölü doğum oranının arttığını bildirmişlerdir (15,19).

Faktör V Leiden mutasyonundan dolayı ortaya çıkan aktive protein C rezistansının gebelikte ortaya çıkan derin ven trombozu, preeklampsi, plasental infarkt, dekolman plasenta ve tekrarlayıcı geç gebelik kayıplarından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Faktör V Leiden mutasyonu tespit edilen olgularda plasental iskemik lezyonlar ve infarktın varlığı histopatolojik olarak gösterilmiş ve buna bağlı olarak da utero-plasental yetmezlik ortaya çıktığı bunun da fetal gelişme geriliğine yol açabileceği düşünülmüştür. Ancak faktör V Leiden mutasyonu ile intrauterin gelişme geriliği arasındaki ilişki tam olarak ortaya konamamıştır (7,14,20).

Vincenzo, Rouse ve Walker asemptomatik gebelerde Faktör V Leiden mutasyonu taramasını rutin olarak önermemektedir (6,18,19). Faktör V Leiden mutasyonu taraması önceki gebeliğinde patoloji olanlarda tavsiye edilmekte; özellikle de iki gebelik arasında tarama yapılması önerilmektedir (7,20,21). Literatürde faktör V Leiden mutasyonuna bağlı aPC rezistansı tespit edilen ve önceki gebeliğinde ağır obstetrik patolojileri olan olgularda heparin (günde 10.000 ünite) ya da düşük molekül ağırlıklı heparin (günde 40 mg) kullanılması önerilmekte olup, gebelik sonuçlarını olumlu yönde etkilediği bildirilmektedir. Ancak bu sonuçlar prospektif randomize çalışmalarda henüz doğrulanmamıştır. Ayrıca bu tedavi sırasında ortaya çıkabilecek potansiyel osteoporoz açısından hastanın bilgilendirilmesi önerilmektedir (21).

Literatürde bu olguların sayısı giderek artmakta ve yurt dışındaki iyi merkezlerden çok hasta sayılı seriler yayımlanmaktadır. Ve bu olgularda (özellikle rekürren gebelik kaybı olan gebelerde) genellikle subkutan, düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımının ön planda tutulduğunu görüyoruz. Ancak düşük doz aspirin kullanımının gebelik oranlarını olumlu yönde etkilediğini ve bu olgularda kullanımını önerenlerin olduğunu belirtmek isteriz (22).

KAYNAKLAR

1. Faught W, Garner P, Jones G et al. Changes in protein C and protein S levels in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 147-50.
2. Bonnar J. Haemostasis and coagulation disorders in pregnancy. In: Bloom AL, Thomas DP, eds. *Haemostasis and thrombosis*, 2nd ed. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone, 1987: 570-84.
3. Bremme K, Östund E, Almqvist, et al. Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in normal pregnancy and the puerperum. *Obstet Gynecol* 1992; 80:132-7.
4. Gandille S, Alhenc-Gelas S, Ajach M. A rapid screening method for the factor V Arg→Gln mutation. *Blood Coagul* 1995; 6:245-9.
5. Akar N, Akar E, Akçay R, Avcu F, Cin S. Effect of methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T, 1298 A-C, and 1317 T-C on factor V 1691 mutation in Turkish deep vein thrombosis patients. *Thromb Res* 2000 Feb 1; 97(3):163-7.
6. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1004-06.
7. Vincenzo S, Vincenzo A and Francesco M. The impact of the Factor V Leiden mutation on pregnancy. *Hum Reprod* 2000; 6: 301-6.
8. Dahlbäck, B, Morini T. Inherited resistance to activated protein C, a major cause of venous thrombosis, is due a mutation in the factor V gene. *Haemostasis* 1994; 139-51.
9. Rees D.C., Cox M. and Cleqq J.B. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346: 1133-34.
10. Bokarewa M.I., Brmme K. and Blamback M. Arg506- Gln mutation in factor V and risk of thrombosis during pregnancy. *Br J Haematol* 1997; 92: 473-8.
11. Hellgren M, Svensson PJ, and Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism associated with pregnancy and oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 210-3.
12. Dizon-Towson DS, Nelson LM, Jang H, et al. The incidence of the factor V leiden mutation in an obstetric population and its relationship to deep vein thrombosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 883-6.
13. Lindqvist PG, Svensson PJ, Dahlbäck B and 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.
14. Rayne SC, and Kraus FT. Placental thrombi and other vascular lesions classification, morphology, and clinical correlations. *Pathol Res Pract* 1993; 189:2-17.
15. Preston FE, Rosendal FR, Walker ID, et al. Increased fetal loss in woman with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348:913-6.
16. Hashimoto K., Shizusawa Y, Shimoya K, et al. The factor V leiden mutation in Japanese couples with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 1999; 14:1872-74.
17. Kutteh WH, Park VM and Deitcher SR. Hypercoagulable state mutation analysis in white patients with early first-trimester recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 1999; 71:1048-53.
18. Rai RS, Regan L, Hadley E. et al. Second trimester pregnancy loss is associated with activated protein C resistance. *Br J Haematol* 1995; 92:489-90.
19. Rouse DJ, Goldenburg RL and Wenstrom KD. Antenatal screening for factor V leiden mutation: a critical appraisal. *Obstet Gynecol* 1997; 90:848-51.
20. Walker ID. Congenital thrombophilia. *Bailliere's Clin Obstet Gynecol* 1997; 11:431-45.
21. Gerhardt A, et al. Prothrombin and factor V mutation in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000; 10:374-80.
22. Younis JS, Ohel G, Haddad S, Brenner S, Lannir N, Ben-Ami M. The effect of trombophylaxis on pregnancy loss associated with factor V Leiden. *Br J Obstet Gynecol* 2000; 107:415-9.

Geliş Tarihi: 01.02.2001

Yazışma Adresi: Dr.Cemil KAYA
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ANKARA