

Habituel Abortus Nedeniyle Takip Edilen İki Olguda MTHFR Defekti: Olgu Sunumu

Feyzi Gökosmanoğlu, Hakan Cinemre, Cemil Bilir

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce

Özet

Amaç: Metiltetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimini kodlayan gende 677 nükleotid olan timidin yerine sitozin gelmesi ile ortaya çıkar (C677T). Mutasyonun sıklığı toplumlara göre farklılık göstermektedir. Bu mutasyon sonucunda oluşan termolabil MTHFR enzimi hiperhomosisteinemiye yol açmakta ve homosistein yüksekliği ise tromboz risk faktörü olarak belirtilmektedir. Kanda homosistein düzeyinin yükselmesi nöral tüp defekti, fetal kayıp, plasenta dekolmanı ve plasental infarkt riskini artırmaktadır.

Olgu: Bu çalışmada, kliniğimizde habituel abortusa neden olan heterozigot MTHFR defekti saptadığımız iki kardeş olgu sunulmuştur.

Sonuç: Tekrarlayan gebelik kayıplarının etiyojisi ile ilgili olarak bugün için birçok mekanizma öne sürülmüş ve bu mekanizmalardan bazıları hala tam olarak açıklanamamıştır. Habituel abortusların nadir sebeplerinden biride MTHFR defektidir. Ancak literatürlerde farklı görüşlerin olması nedeniyle hala tesbit edilememiş başka anomalilerin, MTHFR defektiyle birlikte habituel abortusa neden olabileceği düşünülmektedir. Tedavide, bizim olgularımızda olduğu gibi, folik asit ve enoxaparin verilmesi, gebeliğin devamına olanak sağlayabilir.

Anahtar Sözcükler: MTHFR defekti, habituel abortus, tedavi.

Methyltetrahydrofolate reductase defect in two habitual abortus patient: a case report

Background: Methyltetrahydrofolate reductase (MTHFR) defect is a result of a mutation in the encoding gene where thymidine is replaced by cytosine (C667T). Prevalence of the mutation varies in different societies. Resulting thermo labile MTFHR enzyme results in hyperhomocysteinemia which itself is a risk factor for thrombosis. Elevated plasma homocysteine levels also can result in neural tub defects, fetal death, abruption placenta and placental infarctions.

Case: We report two siblings presented with habitual abortus and were found to have heterozygote MTHFR defect.

Conclusion: We believe that even heterozygosis for MTHFR defect can cause spontaneous abortion alone or in combination with unknown factors. This accompanying unknown factor might be heterozygote β -fibrinogen-455 GA mutation that we found in both of our patients. Studies about this mutation reported especially high incidence of ischemic stroke in these patients. Further studies are needed to confirm whether MTHFR defect combined with β -fibrinogen-455 GA mutation definitely increase risk of spontaneous abortion. Folic acid supplementation and enoxaparin might be helpful, as in our patients, in the management of these patients.

Keywords: MTHFR defect, recurrent pregnancy loss, treatment.

Giriş

Habituel abortus birbirini izleyen en az iki yada daha fazla gebeliğin 20. gebelik haftasından önce spontan olarak sonlanmasıdır. Habituel abortuslar, obstetrikte etyolojik ve prognostik faktör tayininde en yetersiz kalınan konulardan birisidir. Tekrarlayan düşüklerin yaklaşık %15-33 kadarı idiopattir. Gebeliğin başarılı gidişatı için etkili bir uteroplasental dolaşım şarttır ve bu dolaşım hemostaz bozukluklarından etkilenebilir. Bu yüzden maternal trombofililer (Faktör V Leiden, MTHFR defekti, Faktör II mutasyonları, Protein C, Protein S eksiklikleri) obstetrik açıdan önemli patolojilerdir.¹

MTHFR, homosistein metabolizması için gereklidir. Homosistein metabolizması ile ilişkili genler ile MTHFR gen mutasyonları hiperhomosisteinemi nedenleri arasındadır. MTHFR genindeki C677T mutasyonu sonucu, MTHFR enziminin katalitik domain bölgesinde bulunan alanin amino asidi valin amino asidine dönüşür. Bu başkalaşım, enzimi termolabil hale getirir, in vitro koşullarda MTHFR aktivitesi homozigot ve heterozigotlarda sırasıyla %70 ve % 35 oranında azalır. C677T alleleline homozigot formda sahip olan bireylerde plazma homosistein düzeyi orta şiddette artar ki bu özellikle folat yetersizliği dönemlerinde dikkat çekicidir. Bu alleli heterozigot formda taşıyan bireylerde plazma homosistein düzeyi hafif derecede artmış bulunmaktadır.^{2,3}

Hiperhomosisteinemi ile gebelik kaybı arasındaki ilişkinin tam mekanizması henüz bilinmemekte, fetusta yapısal ve nörolojik etkiler ya da etkilenmiş kadınlarda trombojenik potansiyelin artması ve tromboz oluşması gibi farklı mekanizmalar ortaya atılmaktadır. MTHFR eksikliği şiddetli hiperhomosisteinemi nedenidir ve bu mutasyon düşük folat seviyeleri ile seyrederek, mental retardasyon, iskelet anomalileri, prematür vasküler hastalık ya da tromboz ile sonuçlanabilir. Kanda homosistein düzeyinin yük-

selmesi nöral tüp defekti, fetal kayıp, plasental abrupsiyon ve plasental enfarkt riskini artırır. Yapılan çalışmalar fetal kaybı olan kadınlarda kontrol grubuna göre homozigot MTHFR prevalansında sınırdan bir yükselme ve fetal kayıpta relatif bir risk artışı göstermiştir.⁴ Diyete folat eklenmesinin gebelik kaybı riskini azaltıp azaltmadığı hala belirgin değildir.

Habituel abortusların etiopatogenezinde MTHFR mutasyonları risk faktörlerinden biri olarak ifade edilmektedir. Bazı çalışmalarda üç ve daha fazla tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlar arasında homozigot varyantların frekansının yüksek olduğu ifade edilirken, diğerlerinde MTHFR mutasyonları ile gebelik kayıpları arasında herhangi bir ilişki saptanamamış, idiyopatik gebelik kayıpları olan olgularda kontrollere benzer ya da daha düşük MTHFR mutasyon prevalansları saptanmıştır.⁵⁻⁸ Biz, kliniğimizde iki kardeş olguda habituel abortusa neden olan heterozigot MTHFR defekti saptadık, MTHFR defektinin gebelik kayıpları ile ilgili literatürlerde farklı görüşler olması nedeniyle bu olguları sunmayı uygun bulduk.

Olgular

30 yaşında (I. trimestirde toplam 7 tane düşük) kadın 1. olgu, 28 yaşında kadın (I. trimestirde toplam 5 tane düşük) 2. olgu, sürekli düşük yapmaları nedeniyle, kadın hastalıkları kliniği tarafından değerlendirilen hasta, nonspesifik çeşitli yakınmalarının değerlendirilmesi için iç hastalıkları polikliniğine sevk edildi. Olgular kardeş idi. Her iki olgu da fizik muayene ve vital bulgular normal olarak bulundu. Laboratuvar bulguları; kan sayımı, biyokimyasal parametreler ve hormonal parametreler normal sınırlarda değerlendirildi. Homosistein; 15 umol/l (5-12) 1. olgu, 16 umol/l 2. olguda ve her iki kardeşte de MTHFR C677T ve β -Fibrinojen-455 G>A heterozigot olarak taşıyıcılığı tesbit edildi, diğer trombofili nedenlerinde (Factor V

G1691A, Factor V H1299R, Prothorombin G20210A, Factor XIII V34L, MTHFR A1298C, Apo B R3500Q mutasyonları ile PAI-1, HPA1, ACE, Apo E) defekt saptanmadı. Olgularımızda, tedavi için folik asit 5 mg/gün ve enoxaparin 4000 IU/0.4 ml sc/gün doğumdan 1 gün öncesi-ne kadar verildi. Hastalara post-op takiplerde heparin verilmedi, emzirme dönemlerinde düşük doz aspirin almaları önerildi; takiplerinde emzirme dönemi sonlandığında ise oral antikoagulan verilmesi planlandı. Gebelerin takiplerinde herhangi bir sorun gözlenmedi ve her iki gebenin de sağlıklı birer bebekleri oldu; doğumlar sezeryan ile gerçekleştirildi. Birinci hastanın gebeliği 39. haftada sonlandırıldı, I. bebeğin kilosu 3140 gr, ikinci hastanın gebeliği 38. haftada sonlandırıldı, II. bebeğin kilosu 2980 gr idi.

Tartışma

Gebelik kaybı sık görülen bir olaydır. Gebeliklerin yaklaşık %15'i klinik düşükle sonlanır, çiftlerin %0.5 ile %1'inde tekrarlayan gebelik kayıpları görülebilir. Habituel abortuslar obstetrikte etiyolojik ve prognostik faktör tayininde yetersiz kalınan konulardan biridir. Habituel abortus, birbirini izleyen en az 2 yada daha fazla gebeliğin 20. gebelik haftasından önce spontan olarak sonlanmasıdır.⁹ Bizim olgularımızda görülen düşüklerin hepsi gebeliklerinin 1. trimesterinde meydana gelmiş.

Gebeliğin başarılı gidişatı için etkili bir uteroplasental dolaşım şarttır ve bu dolaşım hemostaz bozukluklarından etkilenebilir. Bu yüzden maternal trombofililer (Faktör V Leiden, Faktör II mutasyonları, Protein C, Protein S eksiklikleri) obstetrik açıdan önemli patolojilerdir. Faktör V Leiden mutasyonu ve ona bağlı aktive protein C rezistansı (APCR) kalıtsal trombofililerin en sık nedenidir. Rekürrent fetal kaybı olan bazı hastalarda herediter ve edinsel APC rezistansının vasküler plasental yetmezliğin potansi-

yel sebepleri arasında olduğu ileri sürülmektedir. Literatürde Faktör V Leiden ve Faktör II G20210A mutasyonunun tekrarlayan fetal kayıplarla ilişkili olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur. Bu mutasyonlar yalnızca fetal kayıplarda değil aterosklerotik kalp hastalığı olan genç hastalarda tromboz, arteriyel ve venöz tromboemboliler için önemli risk faktörü olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır.^{1,10,11}

Wramsby ve arkadaşları primer habituel abortusların Faktör V genindeki G1691 mutasyonunun prevalansını, MTHFR genindeki C677T mutasyonu ve Faktör II genindeki G20210A polimorfizmini analiz etmek amacıyla yaptıkları çalışmada Faktör V Leiden mutasyon prevalansı primer habituel abortuslu hastalarda daha yüksek saptanırken, Faktör II G20210A mutasyonu ve MTHFR geni C677T mutasyonu taşıyıcılarının fetal kayıplı hastalarla kontrol grubu arasında anlamlı farka sahip olmadığını bildirmişlerdir. Faktör V Leiden için ise primer düşük yapan hastaların sekonder düşük yapan hastalara nazaran daha fazla risk altında olduğunu belirtmişlerdir.¹² Bizim olgularımızda ise MTHFR defekti, β -fibrinojen-455 G>A taşıyıcısı (heterozigot) oldukları tesbit edildi ancak diğer trombofili nedenleri saptanamadı.

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), folat metabolizmasında önemli bir enzimdir. MTHFR geninde meydana gelen bir mutasyon, en yaygın olanı C677T polimorfizmi olmak üzere, enzim aktivitesini azaltmaktadır. Azalan MTHFR aktivitesi sonucunda 5-metil THF düzeyi azalmakta, 5,10- metilen THF miktarı ile plazma homosistein düzeyi artmaktadır.^{13,14} Homosistein yüksekliği ise tromboz risk faktörü olarak belirtilmektedir. MTHFR enziminin eksikliği durumunda klinik semptomların geniş bir dağılım gösterdiği anlaşılmaktadır. Hiperhomosisteinemia ve homosisteinüriyanın ortaya çıktığı ciddi MTHFR eksikliğinde, periferik nöropati, gelişme geriliği, hipotoni, inme ve tromboz gibi

klinik durumlar gelişebilir. MTHFR eksikliğinin hafif olduğu durumlara, popülasyon genelinde oldukça sık rastlanır. Bu durum da, arteriyel hastalıkların oluşumunda bir risk faktörüdür.¹⁵

Nelen ve arkadaşları, MTHFR C677T mutasyonunun kan homosistein düzeyini artırdığını ve hiperhomosisteineminin de tekrarlayan spontan abortus sıklığında 2-3 kat artmaya yol açtığını bildirmişlerdir.¹⁶ Takip eden bazı çalışmalarda, MTHFR C677T homozigot TT varyantına sahip bireylerde homosistein düzeylerinin çok yükseldiği ve bu artışın tekrarlayan gebelik kayıpları ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bunun tersine, bazı çalışmalarda ise C677T polimorfizminin gebelik kaybı için önemli bir risk oluşturmadığı rapor edilmiştir.¹⁷ Son yıllarda yapılan meta-analiz çalışmalarında da, tekrarlayan gebelik kayıpları ile C677T varyantı arasında herhangi bir ilişki olmadığı gösterilmiştir.¹⁸

İdiyopatik tekrarlayan gebelik kayıplarının patogeneğinde MTHFR gen mutasyonlarının etkisine ilişkin veriler çelişkili olmaya devam etmektedir. Bazı araştırmacılar idiyopatik gebelik kayıplarının patogeneğinde MTHFR mutasyonlarını risk faktörleri arasında bildirmektedirler. Diğer bir kısım araştırmacı ise, homozigot varyantların sıklığının yüksek olduğunu belirtirken, diğerleri MTHFR mutasyonları ile gebelik kayıpları arasında bağlantı saptayamamış ve idiyopatik gebelik kayıpları olan olgularda kontrollere benzer ya da daha düşük MTHFR mutasyon prevalansları bulmuşlardır.⁵⁻⁸ Ancak bizim olgularımızda, heterozigot MTHFR defekti saptanması ve vakaların tedaviye yanıt vermeleri nedeniyle, MTHFR defektinin, heterozigot bile olsa, spontan düşüklere neden olabileceği ve başka bilinmeyen risk faktörlerinin de eklenmiş olabileceğini düşünmekteyiz. Bu bilinmeyen faktör, iki olgumuzda saptadığımız heterozigot β -fibrinojen-455 G-A mutasyonu olabilir. Yapılan çalışmalarda, β -fibrinojen-455 G-A mutasyonu taşıyanlarda, özellikle iskemik inme riskinin artmış

olduğu bildirilmiştir.¹⁹ Heterozigot MTHFR defekti ve β -fibrinojen-455 G-A birlikteliğinin habituel abortusa neden olduğunun gösterilmesi için daha ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir. Aynı şekilde, tekrarlayan abortus öyküsü bulunan kadınlarda kombine multiple trombofilik gen mutasyonu prevalansının kontrollere göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir.

Sonuç

Sonuç olarak, tekrarlayan gebelik kayıplarının etiolojisi ile ilgili olarak bugün için birçok mekanizma öne sürülmüş ve bu mekanizmalardan bazıları hala tam olarak açıklanamamıştır. Habituel abortusların ender nedenlerinden biri de MTHFR defektidir. Ancak literatürde farklı görüşlerin olması nedeniyle, hala saptanamamış başka anomalilerin de MTHFR defektiyle birlikte habituel abortusa neden olabileceği düşünülmektedir. Tedavide bizim olgularımızda olduğu gibi, folik asit ve enoxaparin verilmesi gebeliğin devamına olanak sağlayabilir.

Kaynaklar

1. Preston FE, Rosendaal FR, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348: 913-6.
2. Dekker GA, de Vries JI, Doelitzsch PM, Huijgens PC, von Blomberg BM, Jakobs C, van Geijn HP. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1042-8.
3. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJ, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995; 10: 111-3.
4. Wouters MG, Boers GH, Blom HJ, Trijbels FJ, Thomas CM, Borm GF, Steegers-Theunissen RP, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril* 1993; 60: 820-5.
5. Quere I, Bellet H, Hoffet M, Janbon C, Mares P, Gris JC. A woman with five consecutive fetal deaths: case report and retrospective analysis of hyperhomocysteinemia prevalence in 100 consecutive women with recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 1998; 69: 152-54.

6. Foka ZJ, Lambropoulos AF, Saravelos H, Karas GB, Karavida A, Agorastos T, et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriages. *Hum Reprod* 2000; 15: 458-62.
7. Makino A, Nakanishi T, Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Suzumori N, Suzumori K. No association of C677T methylenetetrahydrofolate reductase and an endothelial nitric oxide synthase polymorphism with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2004; 52: 60-6.
8. 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.
9. Clark DA, Lea RG, Podor T, Daya S, Banwatt D, Harley C. Cytokines determining the success or failure of pregnancy. *Ann NY Acad Sci* 1991; 626: 524-36.
10. Brenner B, Mandel H, Lanir N, Younis J, Rothbart H, Ohel G, et al. Activated protein C resistance can be associated with recurrent fetal loss. *Br J Haematol* 1997; 97: 551-4.
11. Franco RF, et al. The 20210G A mutation in the 3' untranslated region of the prothrombin gene and the risk for arterial thrombotic disease. *Br J Haematol* 1999; 104: 5054.
12. Wramsby ML, Sten-Linder M, Bremme K. Primary habitual abortions are associated with high frequency of factor V Leiden mutation. *Fertil Steril* 2000; 74: 987-91.
13. Rosenblatt DS. Methylenetetrahydrofolate reductase. *Clin Invest Med* 2001; 24: 56-9.
14. Weisberg I, Tran P, Christensen B, et al. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab* 1998; 64: 169-72.
15. Rady PL, Tyring SK, Hundnall SD, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): The incidence of mutations C677T and A1298C in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Med Genet* 1999; 86: 380-4.
16. Nelen WL, Steegers EA, Eskes TK, Blom HJ. Genetic risk factor for unexplained recurrent early pregnancy loss. *Lancet* 1997 Sep 20; 350: 861.
17. Kobashi G, Kato EH, Morikawa M, Shimada S, Ohta K, Fujimoto S, Minakami H, Yamada H. MTHFR C677T Polymorphism and factor V Leiden mutation are not associated with recurrent spontaneous abortion of unexplained etiology in Japanese women. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31: 266-71.
18. Ren A, Wang J. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and the risk of unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006; 86: 1716-22.
19. Dong QL, Zhang C. Association between the polymorphism of beta-fibrinogen gene -455G/A and ischemic stroke. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2004; 21: 274-6.