

HAMILƏLİKDƏ TƏKRARLANAN DÜŞÜKLƏRLƏ MATERNAL TROMBOFİLİYA MUTASIYALARI ARASINDA ƏLAQƏ

Əliyeva J.T*

*e-mail: jale-20@mail.ru

Respublika Perinatal Mərkəz, laboratoriya şöbəsi, Bakı, Azərbaycan

İrsi trombofiliyası olan hamilə qadınlarda təkrarlanan hamiləlik itkisi riski artır. Təkrarlanan hamiləlik itkiləri olan qadınlarda genetik trombofiliyaların rolu qiymətləndirilmiş, həmçinin təkrari düşüklər və reproduktiv ağırlaşmalara səbəb olan amil kimi Faktor V Leiden mutasiyası, Protrombin, MTHFR və PAİ 4G/5G mutasiyasının varlığı irəli sürülmüşdür. Bu tədqiqatda bizim məqsədimiz təkrari düşüklər yaşamış qadınlarda bu molekulyar qüsurların yayılma tezliyini araşdırmaqdır. Bir və ya daha çox səbəbi izah edilə bilməyən, ardıcıl düşükləri olan 35 qadın tədqiqata cəlb edilmişdir. Bu mutasiyaların mövcudluğu polimeraza zəncirvari reaksiya analizi ilə qiymətləndirilmişdir. 33 qadında bir və ya daha çox genin müştərək mutasiyasını aşkar etdik, 7 qadında (20%) ən az 1 homoziqot mutasiya aşkarlandı, yalnız 2 qadında (5,7%) heç bir trombofilik mutasiya aşkar olunmadı. Bu nəticələr trombofilik mutasiyaların təkrarlanan hamiləlik itkilərinin etiologiyasında mühüm rol oynadığını göstərir.

Açar sözlər: trombofiliya, təkrarlanan hamiləlik itkiləri, preklampsiya, antikoagulyant müalicə.

Giriş. Hamiləliyin 20-ci həftəsindən əvvəl və 500 qramdan daha az olan embrion və ya fetusun ya tamamilə hamısının, ya da bir qisminin uşaqlıq boşluğundan xaricə atılmasına spontan düşüklər (abortus) deyilir. Hamiləlik zamanı hamiləliyin 20-ci həftəsindən tez, ən az 2 və daha çox sayda baş vermiş düşüklər təkrari düşüklər (habituel abortus) adlanır. Klinik olaraq aparılan araşdırmalar zamanı hamiləliyi ard-arda 3 təkrari düşüklə sonlanmış qadınlarda növbəti hamiləliyində düşüklərin baş vermə ehtimalının 30-50%-ə qədər artdığı müəyyən olunmuşdur.

Hamiləlik zamanı xüsusilə ovulyasiya, implantasiya və plasentasiya mərhələsində hemostatik sistem çox əhəmiyyətlidir. Fetoplasentar qan dövranının sağlam olması hamiləliyin davam etməsi üçün təməl ünsürlərdən biridir. Hamiləlik zamanı hemostatik sistemdə baş verən dəyişikliklər fetoplasentar qan dövranının əhəmiyyətli dərəcədə pozulmasına gətirib çıxarır [1].

Aparılan araşdırmalar zamanı təkrarlanan düşüklərin səbəbləri arasında 7% xromosom anomaliyaları, 10% anatomik problemlər, 17-20% hormonal pozğunluqlar, 6% açıqlana bilməyən səbəblər və 55-60% laxtalanma amilləri-zülal/trombosit qüsurları göstərilmişdir [2].

Normal hamiləlikdə laxtalanmaya meyillilik bir qədər artır. Trombofiliya-trombozlara meyilliliyi artıran sonradan qazanılmış və ya irsi yolla ötürülən qanın laxtalanma sistemində baş verən pozğunluqlardır. Müalicə oluna bilən təkrarlanan düşüklərin səbəbi irsi trombofiliyalardır. Son illərdə araşdırılaraq tədqiq edilən irsi trombofiliyaların sayı artmış və təkrarlanan düşüklərlə əlaqəsi arasında fərqli nəticələri olan elmi məqalələr dərc edilmişdir [3].

Təkrari düşüklərdə rolu olan irsi trombofiliya faktorlarından ən geniş tədqiq edilən protrombin G20210A (factor II), faktor V G1691A (factor V Leyden), MTHFR C677T, MTHFR A1298C və PAI-1 4G/5G genləridir [4].

Factor V Leyden-1-ci xromosomda (q23-q25) yerləşən faktor V geninin 10-cu ekzonunda yerləşən 1691-ci nukleotid pozisiyasında G→A əvəzlənməsi zamanı yaranan nöqtə mutasiyasıdır. Bu mutasiya gen məhsulunun funksiya itirilməsinə deyil, əksinə qazanmasına səbəb olur, bunun nəticəsində FV-in təbii antikoagulyant olan protein C və protein S-ə qarşı həssalıqı azalır və aktiv factor V aktivləşmiş protein C-yə (APC) qarşı rezistentlik göstərir ki, bu isə venoz trombozlara və təkrarlanan düşüklərə gətirib çıxarır [5]. Hələ 1994-cü ildə APC rezistentliyinin ən mühüm səbəbi factor V Leyden mutasiyası olduğu bildirilmişdir. Həmçinin APC rezistentliyinin irsi trombozlarda ən çox rast gəlinən ünsür olduğu bir çox tədqiqatçı tərəfindən qeyd edilmişdir. APC rezistentliyinin yaranma səbəblərindən 90-95%-i autosom dominant yolla ötürülən FV Leyden mutasiyasının payına düşür [6].

İrsi trombofiliyalar arasında ikinci sırada yerləşən protrombin G20210A gen mutasiyası ilk dəfə 1996-cı ildə Poort tərəfindən aşkar edilmişdir [7]. 11-ci

xromoosomun p11-q12 bölgəsində yerləşən protrombin geninin 3'-UTR hissəsində 20210-cu pozisiyada yerləşən guanin nukleotidinin adeninlə əvəzlənməsi ilə nəticələnən nöqtə mutasiyası hesabına qaraciyərdə protrombin istehsalı və eyni zamanda plazmada protrombin miqdarı artır. Artmış trombin isə tromboza meyilliliyi 2-6 dəfəyə qədər artırır [8].

MTHFR-metilentetrahidrofolat reduktaza geni 1-ci xromosomun p36.23-p34.3 bölgəsində yerləşir. 4-cü ekzonda 677-ci pozisiyada sitozin əvəzinə timinin birləşməsi 222-ci sırada yerləşən alanin amin turşusunun valinlə əvəzlənməsinə gətirib çıxarır. Bu gen folat metabolimində əhəmiyyətli funksiyaya sahib olan sitoplazmatik bir protein olan MTHFR fermentini kodlayır. MTHFR genində meydana gələn C677T mutasiyası nəticəsində fermentin aktivliyi azalır, bu da 5-metiltetrahidrofolatın azalmasına, eyni zamanda isə homosisteinin metioninə çevrilə bilməməsi və bunun nəticəsində plazma homosistein səviyyəsinin yüksəlməsinə gətirib çıxarır [9].

Homosistinuriyaya səbəb olan 40-dan çox MTHFR mutasiyası tədqiq edilse də populyasiyada ən çox rast gəlinən polimorfizmlər MTHFR C677T və A1298C mutasiyalarıdır [10]. MTHFR A1298C- eyniadlı genin 7-ci ekzonunda 1298-ci pozisiyada yerləşən adenin nukleotidinin sitozinlə əvəz olunması nəticəsində yaranan nöqtə mutasiyasıdır. Bu zaman MTHFR fermentində 429-cu pozisiyada qlutamin amin turşusu alaninlə əvəzlənir ki, bu da onun aktivliyini əhəmiyyətli dərəcədə azaldır. Avropa populyasiyasında 4-12%-ə qədər bu genin homoziqot mutasiyasına rast gəlinməsinə baxmayaraq, təkbaşına plazma homosistein miqdarını artırdığı sübut olunmamışdır. Lakin MTHFR A1298C və C677T kompaund heteroziqotluq vəziyyətində fermentin aktivlik dərəcəsi MTHFR C677T homoziqot mutasiya formasındakı aktivliyi ilə təxmini eyni dərəcədə azalır və plazmada homosisteinin miqdarı artır [11, 12].

Fibrin stabilizasiyası və fibrinoliz təkrarlanan düşüklər zamanı trombozlar üçün digər risk faktorudur. PAİ-1 (Serpin-1) toxuma plasminogen aktivatorunun inhibitoru olub, fibrinolizinin yaranmasında vacib rol oynayır. PAİ-1 genində (7q21.3-q22) 675-ci nukleotidin delesiya/insersiyası nəticəsində artmış PAİ-1 plazminogenin plazminə çevrilməsini blok edərək fibrinolizi inhibisiya edir. Populyasiyada 5G/5G normal, 4G/5G heteroziqot mutant və 4G/4G homoziqot mutant genotip formalarına rast gəlinir [13].

Tədqiqatın məqsədi. Azərbaycan Respublikası ərazisində yaşayan populyasiyada, anamnezində problemləli və riskli hamiləliyi olan, preklampsiya, plasentanın vaxtından əvvəl qopması, ard-arda 2 və ya daha çox spontan aborta məruz qalmış, bətdaxili inkişaf geriliyi, preterm(vaxtından əvvəl doğuş) və hamiləlik zamanı venoz tromboz əmələ gələn qadınlarda trombofiliyaya görə genetik meyillikdən şübhə edərək real time PCR üsulu ilə FVL, PTM, MTHFR C677T və 1298A və PAİ4G/5G mutasiyalarını və gen polimorfizmlərini təsbit etməkdir.

Material və metodlar. Tədqiqat materialı olaraq Elmi Tədqiqat Məmalıq və Ginekologiya İnstitutunda müayinə və müalicə olunan hamilə və hamilə olmayan qadınların venoz qanından istifadə edilmişdir. İnstitutun ambulator-poliklinika şöbəsinə 3 il ərzində (2017-2020) hamiləliyi bir və ya iki spontan düşüklə nəticələnmiş 35 qadın müraciət etmişdir. 19-44 yaş aralığında (orta yaş 31,5) olan bu qadınlardan anamnez toplanaraq venoz qan alınmış və venoz qan limfositlərindən genom DNT-si ayrılaraq Real Time PCR cihazında işlənmişdir.

Nəticə və müzakirələr. Aparılan sorğuya əsasən müəyyən olunmuşdur ki, 30 qadınlardan sadəcə 5-i qohum nığahına girib. Bu qadınlarda ortalama düşük sayı 4-dür (min 1-max 7 düşük etmiş qadın). 2 qadında FV (Leyden) heteroziqot mutasiya, 1 qadında isə FV heteroziqot +FII (protrombin) heteroziqot +MTHFR C677T heteroziqot (kompaund) mutasiya, 1 qadında isə FV heteroziqot+FII

(protrombin) heteroziqot+ MTHFR A1298C heteroziqot+PAİ 4G/5G heteroziqot müstərək mutasiyaları, 1 qadında FII (protrombin) heteroziqot+ MTHFR C677T heteroziqot (kompaund) mutasiya, 1 qadında FII (protrombin) heteroziqot+MTHFR A1298C heteroziqot (müstərək) mutasiya, 2 qadında MTHFR C677T homoziqot mutasiya, 1 qadında MTHFR C677T homoziqot+MTHFR A1298C homoziqot mutasiya, 1 qadında MTHFR C677T homoziqot+MTHFR A1298C heteroziqot mutasiya, 9 qadında MTHFR C677T heteroziqot mutasiya, 1 qadında MTHFR A1298C homoziqot mutasiya, 2 qadında MTHFR A1298C heteroziqot mutasiya, 4 qadında MTHFR C677T heteroziqot+MTHFR A1298C heteroziqot mutasiya, 1 qadında PAİ 4G/5G homoziqot mutasiya, 6 qadında isə yalnız PAİ 4G/5G heteroziqot mutasiya aşkar edildi. 2 qadında isə heç bir trombofilik mutasiya tapılmadı (Cəd.).

Cədvəl

Aşkarlanan mutasiyaların genotipik tezliyi

Mutasiya	Genotip	Nümunə sayı
FV(Leyden)	G→G normal	31 (88,5%)
	G→A heteroziqot	4 (11,4%)
	A→A homoziqot	0
FII(protrombin)	G→G normal	31 (88,5%)
	G→A heteroziqot	4 (11,4%)
	A→A homoziqot	0
MTHFR C677T	C→C normal	16 (45,7)
	C→T heteroziqot	15 (42,8%)
	T→T homoziqot	4 (11,4%)
MTHFR A1298C	A→A normal	23 (65,7%)
	A→C heteroziqot	10 (28,5%)
	C→C homoziqot	2 (5,7%)
PAİ 4G/5G	5G→5G normal	27 (77,1%)
	5G→4G heteroziqot	7 (20%)
	4G→4G homoziqot	1 (2,8%)

Bizim araşdırmamız təkrarlanan düşükləri olan Azərbaycan qadınlarında irsi trombofiliyaların rastgəlmə tezliyini öyrənir. 35 qadıdan 33-də mono və ya kompaund heteroziqot mutasiya aşkar edildi. Sadəcə 2 qadında (5,7%) heç bir

trombofilik mutasiya aşkarlanmadı, bu da təkrarlanan düşüklərdə digər amillərin iştirakını (mühit, psixoloji, epidemioloji və immunoloji) inkar etmir. Araşdırılan bütün polimorfizmlər içərisində ən az 1 homoziqot mutasiyaya sahib olan xəstə faizinin 20% (7 qadın), bütün polimorfizmlər üçün normal allel tipinin rastgəlmə tezliyinin isə yalnız 5,7% (2 qadın) olması Kujovich və həmkarları tərəfindən araşdırılan çalışmada da bəhs edildiyi kimi kombinə olunmuş trombofiliya mövhumunun əhəmiyyətini göstərir. Bu araşdırmada kombinə trombofiliya anlayışının təkrarlanan hamiləlik itkilərini 5-14 dəfə artırdığı göstərilmişdir [14].

Bizim araşdırmamızın nəticəsinə əsasən deyə bilərik ki, təkrarlanan hamiləlik itkisi olan qadınlarda maternal trombofiliyaların genetik olaraq araşdırılması həmişə həkim tərəfindən atılan ilkin addımlardan biri olmalıdır.

Yekun. Hemostaz və laxtalanma probleminin genetik olduğunu tədqiq etdikdən sonra bütün anamnezlər toplanaraq xəstələrin demoqrafik xüsusiyyətləri, tromboz bölgələri, genetik mutasiyanın ağırlıq dərəcəsi də nəzərə alınaraq antikoagulyant və ya antiaqreqant müalicə zamanı istifadə olunan dərmanların dozası düzgün seçilməli və bu müalicənin effektivliyi nəticəsində aşağıdakılara nail olunmalıdır:

1. Problemləli və riskli hamiləliyi doğuşa qədər sağlam şəkildə davam etdirə bilmək;
2. Preklampsiya zamanı ana və dölün təhlükəsizliyini təmin etmək;
3. Ard-arda 2 və ya daha çox spontan aborta məruz qalmış xanımlarda növbəti hamiləliyin antikoagulyant və ya antiaqreqant müalicə vasitəsilə sona qədər davam etdirilməsi və ailəyə yeni uşaq bəxş etmək;
4. USM və digər noninvaziv metodlarla bətdaxili inkişaf geriliyi təsbit edilmiş hamiləliklərdə xüsusi müalicə metodları ilə hamiləliyi davam etdirmək və dölün çəkisini qismən də olsa hamiləlik həftəsinə uyğunlaşdırmaq;

5. Hamiləlik müddətində venoz trombozlar zamanı, həm hamiləlik dövründə, həmçinin doğuşdan və qeysəriyyə əməliyyatından sonra tromboemboliyanın qarşısını profilaktik olaraq almaq üçün antikoagulyant və ya antiaqreqant müalicədən istifadə etməyə həkim ginekoloqlara yaxından kömək etmək;

Bu analizlər nəticəsində genomunda trombofilik mutasiya aşkar etdiyimiz xanımlara antikoagulyant və ya antiaqreqant müalicənin nəinki yalnız hamiləlik zamanı, həmçinin həyatlarının növbəti illərində, xüsusilə də 40 yaşından sonra ürəyin koronar və işemik xəstəliklərinin, miokard infarktının qarşının alınması məqsədilə profilaktik olaraq davam etdirilməsi üçün həkim genetik tərəfindən konsultasiya edilməsi trombofiliyaların genetik cəhətdən araşdırılmasının vacib olduğunu bir daha sübut edir.

ƏDƏBİYYAT – REFERENCES – ЛІТЕРАТУРА

1. Şamlı H., İmirzalıoğlu N., Özgöz A., Köken G., Ceylaner S., Ceylaner G. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Trombofilik Mutasyonları // c Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2009;19(5)
2. Ford H.B., Danny J.S. Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy // 2009 Spring; 2(2): 76–83
3. Deniz R., Baykuş Y., Kavak E.Ç. Tekrarlayan Erken Gebelik Kayıplarına Yaklaşım // Kafkas J Med Sci 2016; 6(2):130–137
4. Coulam C.B., Wallis D., Weinstein J., DasGupta D.S., Jejendram R.S. Comparison of thrombophilic gene mutation among patients experiencing recurrent miscarriage and deep vein thrombosis // Am J Reprod Immunol 2008; 60:426-31.
5. Dawood F., Mountford R., Ferquharson R., Quenby S. Genetic polymorphisms on the factor V gene in women with recurrent miscarriage an acquired APCR // Hum Reprod 2007; 22:2546-53.
6. Major D.A., Sane D.C., Herrington D.M. Cardiovascular implications of factor V Leiden mutation // Am Heart J 2001; 140(2):501-16.
7. Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis // Blood 1996;88:3698-3703
8. Kafkas S., Kadıköylü G. Gebelik ve kalıtsal trombofilik // ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2005; 6(2) : 43 – 50
9. Durmaz B., Kozan S., Torun D., Bahçe M., Güran Ş. The possible role of hereditary mthfr c677t mutation in a family with recurrent abortus history // Cumhuriyet Med J 2011; 33: 234-238
10. Botto L.D., Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies // Am J Epidemiol.2000 May1;151(9) :862-77

11. Leclerc D., Sibani S. and Rozen R. Molecular Biology of Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) and Overview of Mutations/Polymorphisms. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6561/>
12. Dell'Edera D., L'Episcopia A., Simone F., Giovanna M.L., Annunziata A.E. and Arianna A. Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T and A1298C polymorphisms and susceptibility to recurrent pregnancy loss // Biomedical Reports 8: 172-175, 2018
13. Torabi R., Zarei S., Zeraati H., Zarnani A.H., Akhondi M.M., Hadavi R., Shiraz E.S. Jeddi-Tehrani M. Combination of Thrombophilic Gene Polymorphisms as a Cause of Increased the Risk of Recurrent Pregnancy Loss // J Reprod Infertil. 2012;13(2):89-94
14. Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications // Am J Obstet Gynecol.2004. 191:412-24.

SUMMARY

ASSOCIATION BETWEEN RECURRENT PREGNANCY LOSS AND MATERNAL THROMBOPHILIA MUTATIONS

Aliyeva J.T

Republican Perinatal Center, Laboratory department, Baku, Azerbaijan

Pregnant women with hereditary thrombophilia have an increased risk of RPL. The role of genetic thrombophilia in women with recurrent pregnancy loss have been evaluated and assumed it to be a causing factor for recurrent pregnancy loss and other reproductive complications, which includes Factor V Leiden mutation, Prothrombin, MTHFR and PAI 4G/5G mutation. In this study we aimed to investigate the prevalence of these molecular defects in subjects with a history of early RPL. 35 women with one or more consecutive unexplained first trimester miscarriages were detected. The presence of these mutations was assessed by polymerase chain reaction analysis. We detected a combined mutation of one or more genes in 33 women, 20% of patients with at least one homozygous mutation (7 women), only two women (5.7%) did not have any thrombophilic mutation. These results suggest that thrombophilic mutations have an important role in etiology of RPL.

Keywords: thrombophilia, recurrent pregnancy losses, preeclampsia, anticoagulant treatment.

РЕЗЮМЕ

СВЯЗЬ МЕЖДУ ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ И МАТЕРИНСКИМИ МУТАЦИЯМИ ТРОМБОФИЛИИ

Алиева Ж.Т

Республиканский Перинатальный Центр, Лабораторный отдел, Баку,
Азербайджан

Беременные женщины с наследственной тромбофилией имеют повышенный риск привычного невынашивания беременности (ПНБ). Была оценена роль генетической тромбофилии у женщин с ПНБ и высказано предположение, что она является фактором, вызывающим это состояние и другие репродуктивные осложнения, включающие мутацию фактора V Лейдена, протромбина, МТНFR и PAI 4G/5G. В этом исследовании мы изучили распространенность этих молекулярных дефектов у субъектов с ранней ПНБ в анамнезе. Выявлено 35 женщин с одним или несколькими последовательными необъяснимыми выкидышами в первом триместре. Наличие этих мутаций оценивали с помощью анализа полимеразной цепной реакции. Мы обнаружили комбинированную мутацию одного или нескольких генов у 33 женщин, 20% пациентов с хотя бы 1 гомозиготной мутацией (7 женщин) и только у 2 женщин (5,7%) тромбофильная мутация отсутствовала. Полученные результаты свидетельствуют о том, что тромбофильные мутации играют важную роль в этиологии ПНБ.

Ключевые слова: тромбофилия, привычные потери беременности, преэклампсия, антикоагулянтная терапия.

Redaksiyaya daxil olub: 16.07.2022

Çapa tövsiyə olunub: 11.08.2022

Rəyçi: Professor K.Ə.A.Əliyeva