

# HAMILƏLİK ZAMANI SPONTAN DÜŞÜKLƏRƏ MƏRUZ QALAN QADINLARDA PROTROMBİN G2021A (FAKTOR II) VƏ FAKTOR V LEIDEN MUTASİYASININ TƏDQIQI

J.T. Əliyeva

Elmi Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutu, Bakı, Azərbaycan

**Açar sözlər:** trombofiliya, spontan düşük, preeklampsiya, antikoagulyant müalicə

Trombofiliya – trombların yaranmasına meyilliliyi ifadə edən termdir. Hamiləlik zamanı trombozların yaranma riski 10 dəfə artır. Trombozlar hamiləliyin istənilən müddətində, zahılıq dövründə isə daha yüksək tezliklə inkişaf edə bilər. Trombofiliya-trombozlara meyilliliyi artıran koagulyasiya sisteminin sonradan qazanılmış və ya irsi olan pozğunluğudur. [1]

İrsi trombofiliyalar hamiləliyin təkrarlanan düşüklərinə səbəb olan həmçinin müalicə oluna bilən vəziyyətdir. Son illərdə aşkar olunan irsi trombofiliyaların sayı olduqca artmışdır. Trombların yaranmasına yüksək meyillilik anadangəlmə və qazanılmış trombofiliyanın nəticəsi ola bilər. Bu baxımdan hamiləliyi genetik və ya gizli qazanılmış trombofiliyanın mövcudluğunu göstərən özünəməxsus “sınaq” adlandırmaq olar. Ümumiyyətlə, trombofiliya trombların yaranması əleyhinə təbii müdafiənin azalmasının, protrombotik mexanizmlərin aktivləşməsinin və ya bu amillərin müştərəkliyinin nəticəsidir. [2]

İrsi trombofiliya səbəbləri arasında ən geniş yayılmış forma Faktor V Leiden 1691 G>A (Arg506Gln) mutasiyasıdır. Faktor V Leiden- genetik pozğunluqdur və aktivləşdirilmiş protein C (APC) -ə qarşı antikoagulyant reaksiyanın pozulduğu vəziyyətdir. Qısaca APC tərəfindən aktivləşdirilmiş faktor V genindəki nöqtə mutasiyası ilə APC üçün parçalanma sahəsi zədələnir, beləliklə mutant faktor V Leiden zülalı normaldan 10 qat daha yavaş təsirsiz hala gətirilir və qan dövranında daha çox dolaşır, trombin əmələ gəlməsini artırır və protrombotik vəziyyət yaradır. Həm homoziqotlu (daha çox), həm də heteroziqotlu mutasiyalar erkən və gecikmiş mərhələlərdə aşkar edilə bilən ilk trimestr itkisini artırır. [3]

Populyasiyada rast gəlinən digər mutant forması Faktor V A4070G (His1299Arg) mutasiyasıdır.

Faktor V Leiden mutasiyası ilə spontan abortuslar arasında müsbət əlaqəni göstərən bir çox elmi

araşdırma vardır. Aparılan tədqiqatlarda Faktor V Leiden mutasiyası olan qadınlarda canlı doğum nisbətini artırmaq üçün heparinlə müalicə tövsiyə olunur. Daha əhəmiyyətli isə budur ki, Faktor V Leiden mutasiyasını rutin analizlər siyahısına daxil etmək, təkrarlanan düşüyü olan və bu mutasiyanı daşıyan qadınlara tromboprofilaktika təklif edilir.

İrsi trombofiliyanın digər məlum səbəbləri Protein C və Protein S çatışmazlığı, Antitrombin III çatışmazlığı, protrombin və MTHFR gen mutasiyasıdır.

Faktor II- 20210 G>A. Protrombin -hepatositlərdə sintez edilən, çəkisi 72 kDa olan tək zəncirli qlikoproteindir. Protrombin molekulunun tərkibi propeptid, Gla, kringle 1, kringle 2 və serin proteaza domenlərindən ibarətdir və protrombin geni 11-ci xromosomun qısa çiyində yerləşir (11p.11.2). Plazmada konsentrasiyası 100 µg /ml, bioloji yarım ömrü təxminən 70 saatdır. K vitaminindən asılı laxtalanma faktorlarından biridir və aktivləşməsi üçün posttranslasiya zamanı karboksilləşməlidir. Protrombinin aktiv α-trombinə çevrilməsi fosfolipidlər, kalsium və Va faktoru mövcudluğunda Xa tərəfindən aktivləşdirilir. Trombin isə fibrinogeni fibrinə çevirərək qan laxtası əmələ gəlməsini aktivləşdirir, həmçinin digər tərəfdən trombomodulin / protein C yolunu aktivləşdirərək antikoagulyant təsir göstərir. Trombin hüceyrələrin çoxalması, xemotaksis, toxuma bərpası, angiogenez və bir çox əlavə bioloji proseslərdə əhəmiyyətli rola malikdir. [4,5]

ETMGİ-ə ambulator-poliklinika şöbəsinə 2 il ərzində (2019-2021) hamiləliyi bir və ya iki spontan düşüklə nəticələnmiş 39 qadın müraciət etmişdir. 19-44 yaş aralığında olan bu qadınlardan anamnez toplanmış və genetik analiz üçün venoz qan götürülmüşdür. Analizlər Real time PCR cihazında işlənmişdir. 7 nümunədə (17,9 %) FII protrombin və FV Leyden genlərində patoloji mutasiya aşkar edilmişdir. Bunlardan sadəcə 1 nümunədə heteroziqot FV mutasiyası aşkar olundu, 1 nümunədə həm FV

heteroziqot, həm də F II heteroziqot mutasiyası aşkar edildi. 1 nümunədə həm FV heteroziqot, həm də MTHFR C677T heteroziqot mutasiyası, 1 nümunədə həm FV heteroziqot, həm də MTHFR A1298C heteroziqot mutasiyası, 1 nümunədə həm FII

heteroziqot, həm də MTHFR A1298C heteroziqot mutasiyası, 1 nümunədə FII heteroziqot və MTHFR C677T heteroziqot mutasiyası, 1 nümunədə isə həm FII heteroziqot həm də MTHFR C677T homoziqot mutasiyasının müştərək forması rast gəldi.

#### Cədvəl.

Hamiləliyin erkən həftələrində düşükləri olan qadınlarda aşkar olunmuş mutasiyalar

Mutasiya olunmuş gen	Nümunə sayı
FV heteroziqot mutasiya	1
FV heteroziqot +FII protrombin heteroziqot	1
FV heteroziqot + MTHFR C677T heteroziqot	1
FV heteroziqot + MTHFR A1298C heteroziqot	1
FII heteroziqot +MTHFR C677T heteroziqot	1
FII heteroziqot + MTHFR A 1298C heteroziqot	1
FII heteroziqot +MTHFR C677T homoziqot	1

Bu da bir daha onu sübut edir ki, hamiləliyi iki və ya daha artıq düşüklə sonlandırılmış qadınlarda trombofiliya panelini araşdırmaq mütləq göstərişlərdən biri olmalıdır. Trombofiliya genlərinin genetik analiz edilməsi nəticəsində isə düşüklə sonlanma ehtimalı yüksək olan növbəti hamiləliyi sağlam şəkildə sona qədər davam etdirə bilmək üçün lazımı profilaktik müalicənin aparılması qarşıya qoyulan əsas məqsədlərdən biridir. [6,7]

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 antiagregant müalicə zamanı istifadə olunan dərmanların dozasını düzgün seçmək və bu müalicənin effektivliyi nəticəsində :

1. Problemlə və riskli hamiləliyi doğuşa qədər sağlam şəkildə davam etdirə bilmək,
2. Preeklampsiya zamanı ana və dölün təhlükəsizliyini təmin etmək,
3. Ardıcıl iki və ya daha çox spontan aborta məruz qalmış xanımlarda növbəti hamiləliyin antikoagulyant və ya antiagregant müalicə vasitəsilə sona qədər davam etdirilməsi və ailəyə yeni uşaq bəxş etmək,

4. USM və digər qeyri-invaziv metodlarla bətn-daxili inkişaf geriliyi təsdiq edilmiş hamiləliklərdə xüsusi müalicə metodları ilə hamiləliyin davam etdirilməsi və dölün çəkisinin qismən də olsa hamiləlik həftəsinə uyğunlaşdırılması,
5. Hamiləlik müddətində venoz trombozlar zamanı, həm hamiləlik dövründə, həmçinin doğuşdan və Qeysəriyyə kəsiyi əməliyyatından sonra tromboemboliyanın qarşısını profilaktik olaraq almaq üçün antikoagulyant və ya antiagregant müalicədən istifadə etməyə həkim ginekoloqlara yaxından kömək etmək,
6. Bu analizlər nəticəsində genomunda trombofilik mutasiya aşkar etdiyimiz pasientlərə antikoagulyant və ya antiagregant müalicənin yalnız hamiləlik zamanı deyil, həmçinin həyatlarının növbəti illərində, xüsusilə də 40 yaşından sonra ürəyin koronar və işemik xəstəliklərinin, miokard infarktının qarşısını alınması məqsədilə profilaktik olaraq davam etdirilməsi üçün həkim genetik tərəfindən konsultasiya edilməsi qarşımıza qoyulan əsas məqsədlərdir. [8,9]

## SUMMARY

### Study of prothrombin G2021A (Factor II) and Factor V Leiden mutations in women with spontaneous abortions during pregnancy

*J.T. Aliyeva*  
Baku, Azerbaijan

**Keywords:** *thrombophilia, miscarriage, preeclampsia, anticoagulant therapy*

Factor V Leiden (FV-Leiden) and prothrombin gene mutations (FII G20210A) are well-established independent risk factors for thrombosis. In the recent years, many studies have suggested that these mutations are associated with an increased risk of recurrent pregnancy loss (RPL). We aimed to investigate the prevalence of these molecular defects in subjects with a history of early RPL. 39 women with one or more consecutive unexplained first-trimester miscarriages were detected. The presence of FV-Leiden and FII G20210A mutations was assessed by polymerase chain reaction analysis. Overall, 7 out of the 39 women with early RPL (17,9%) had either FV-Leiden or FII G20210A mutation, these results suggest that mutations have an important role in etiology of first-trimester recurrent abortions.

## РЕЗЮМЕ

### Исследование мутаций протромбина G2021A (фактор II) и фактора VLeiden у женщин со спонтанными абортми во время беременности

*Ж.Т. Алиева*  
Баку, Азербайджан

**Ключевые слова:** *тромбофилия, выкидыш, преэклампсия, антикоагулянтная терапия*

Фактор V Лейден (FV-Leiden) и мутации гена протромбина (FII G20210A) являются хорошо установленными независимыми факторами риска тромбоза. В последние годы многие исследования показали, что эти мутации связаны с повышенным риском повторного невынашивания беременности (RPL). Мы стремились изучить распространенность этих молекулярных дефектов у субъектов с ранним RPL в анамнезе. Выявлено 39 женщин с одним или несколькими последовательными невынашиваниями беременности по необъяснимой причине в первом триместре. Наличие мутаций FV-Leiden и FII G20210A оценивали с помощью анализа полимеразной цепной реакции. В целом, 7 из 39 женщин с ранним RPL (17,9%) имели мутацию FV-Leiden или FII G20210A. Эти результаты предполагают, что мутации играют важную роль в этиологии повторных абортв в первом триместре.

## ƏDƏBİYYAT

1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11593787/> From gene to disease; risk factors for venous thrombosis: factor V Leiden and prothrombin 20210A.
2. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/ Factor V Leiden, prothrombin 20210A, methylenetetrahydrofolate reductase 677T, and population genetics.>
3. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214330020300742> Double-homozygosity for Factor V Leiden and Prothrombin c.\*97G > A Mutation in a Young Female with Recurrent Fetal Losses and no Venous Thromboembolism.
4. Prothrombin 20210 Mutation (Factor II Mutation) Elizabeth A. Varga and Stephan Moll.
5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17572893/> Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations
6. <https://www.researchgate.net/publication/ patients with recurrent pregnancy loss: data from the southeast of Turkey.>
7. Tekrarlayan Erken Gebelik Kayıplarına Yaklaşım -Approach to Recurrent Early Pregnancy Loss Rulin Deniz1, Yakup Baykuş1, Ebru Çelik Kavak2.
8. <https://dspace.ankara.edu.tr/xmlui/handle/20.500.12575/68042> Habituel Abortuslarda Faktör V Leiden Ve Faktör II G20210A Mutasyonu.
9. Cumhuriyet Tıp Dergisi 2011; 33: 234-238 Cumhuriyet Medical Journal Tekrarlayan düşükleri olan ailede herediter mthfr c677t mutasyonunun olası rolü. Burak Durmaz, Salih Kozan, Deniz Torun, Muhterem Bahçe, Şefik Güran\*