

# Mthfr, Vkorc1 Gen Mutasyonlu Tek Yumurta İkizlerinde Pulmoner Tromboemboli

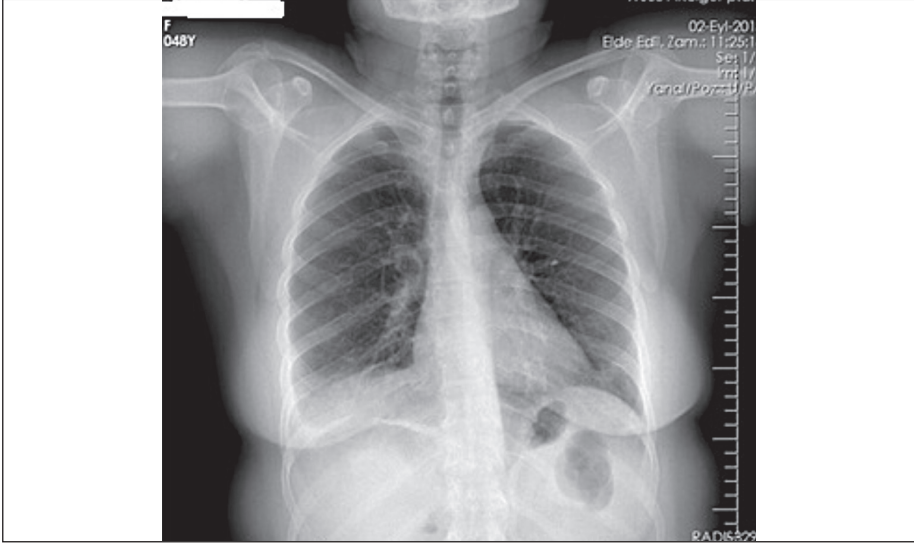
Serap Duru, Bahar Kurt, Merve Yumrukuz, Esra Erdemir

*Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara*

## OLGU

Ani başlayan nefes darlığı, kanlı balgam şikayetleri ile acil servise başvuran sigara içmeyen 48 yaşındaki kadın hastanın özgeçmişinde özellik olmayıp soygeçmişinde ise annesinde geçirilmiş pulmoner tromboemboli (PTE) öyküsü mevcuttu. Olgunun tek yumurta ikizi olan diğer kardeşinin altı ay önce PTE ve derin ven trombozu (DVT) tanısı ile takip edildiği öğrenildi. Fizik muayenesinde tansiyon arteriyel: 110/70 mmHg, nabız 88/dakika, ateş: 36.2°C ve solunum sayısı: 26/dakika idi. Sağ hemitoraks subskapular bölge perküsyonunda matite ve oskültasyonda sağ hemitoraks orta ve alt zonda inspiratuar raller, solunum seslerinde azalma mevcuttu. Diğer sistemlerin muayenesinde ise sol bacakda hafif ısı artışı ve sağ bacağa göre çap artışı olduğu görüldü. Laboratuvar incelemelerinde serum d-dimer düzeyi 0.995 mg/L (normal; 0-0,55), eritrosit sedimentasyon hızı 31 mm/saat (normal; 0-20) ve C reaktif protein 11 mg/L (normal; 0-8), serum homosistein düzeyi 18.4 umol/L (normal; 0-12) ve serum folat düzeyi 8.2 nm/L (normal; > 12.19 ) olup, diğer biyokimyasal değerler normaldi. Posteroanterior akciğer grafisinde sağ kostodiyafragmatik sinüs küntlüğü, sağ akciğer alt zonda hava lanma azlığı mevcuttu (**Resim 1**).

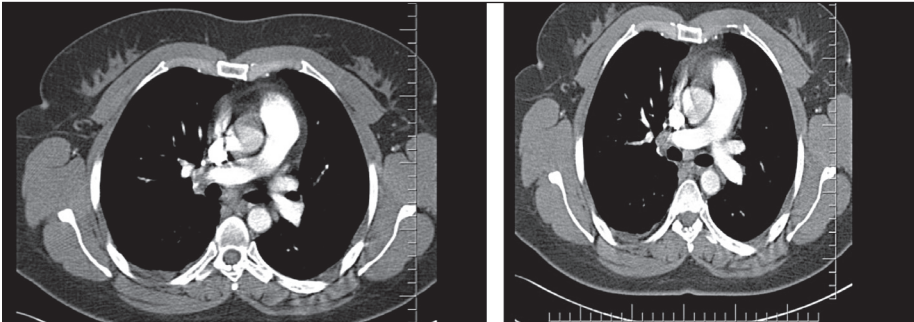
Ekokardiyografide sağ ve sol kalp fonksiyonları normal olarak değerlendirildi. Pulmoner arter basıncı (PAB) 22 mmHg ölçüldü. Venöz renkli doppler ultrasonografide sol



**Resim 1:** Posteroanterior akciğer grafisinde; sağ akciğer alt zonda havalanma azalmış ve sağ kostofrenik sinüs küntlüğü.

vena safena parva, popliteal ven ve musküler venlerde yer yer minimal rekanalize akım sinyalinin kronik süreçte rekanalize trombus ile uyumlu olduğu görüldü. Emboli protokolü ile çekilen bilgisayarlı toraks tomografisinde sağ pulmoner arter alt lob dallarında tromboemboli ile uyumlu dolum defektleri, minimal plevral efüzyon saptandı (**Resim 2**).

Bu sonuçlara göre hastaya düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH, enoxaparin sodyum; günde iki kez 6000 IU/doz subkütan) ve oral antikoagülan olarak varfarin tedavisi (oral, 5 mg/gün) başlandı. Olgunun başlangıç INR düzeyi 1.1 iken, tedavinin



**Resim 2:** Spiral bilgisayarlı akciğer tomografisi; sağ pulmoner arter alt lob dallarında tromboemboli ile uyumlu dolum defektleri.

üçüncü gününde INR düzeyinde artış gerçekleşmedi ve yüksek plazma homosistein düzeyi ile birlikte karaciğer enzimlerinde normalin üç katını geçen yükselme [serum glutamik oksalasetik transaminaz (SGOT): 210 U/L (normal; 10-34), serum glutamik piruvik transaminaz (SGPT): 133 U/L (normal; 9-43), gama glutamik transpeptidaz (GGT): 131 mg/dL (normal; 11-43)] meydana geldi. Olgumuzda DVT, PTE ve karaciğer enzimlerindeki artışın etyolojisi için yapılan genetik mutasyon taramaları sonucunda ikiz olguların MTHFR C677T heterozigot ve VKORC1 1639AA, VKORC1 1173 TT homozigot mutasyonlarının olduğu görüldü. Yapılan trombofili incelemesinde (protein C, protein S, antitrombin III, antifosfolipid antikorları, lupus antikoru, faktor V Leiden ve prothrombin G20210) anormallik saptanmadı. Varfarin tedavisi kesildikten sonra karaciğer enzimleri hızla düzelen olguda tedaviye DMAH ile tedaviye sorunsuz bir şekilde devam edildi.

Pulmoner tromboemboli (PTE), hasta ve koşullar ile ilgili risk faktörleri arasındaki etkileşimin bir sonucu olarak hayatı tehdit edebilen ciddi bir kardiyopulmoner hastalıktır. Bu nedenle PTE için tüm risk faktörleri ayırıcı tanıda gözden geçirilmelidir. Genetik nedenler özellikle tekrarlayan PTE için hasta ile ilgili önemli risk faktörleridir. Bu nedenler arasındaki metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen mutasyonu nadir görülmektedir. Kromozom 1p36.3' de lokalize MTHFR enzimini kodlayan bu gen, folat döngüsünde ve homosisteinin metiyonine remetilasyonunda majör karbon kaynağı olarak görev yapmakta, nükleotid sentezinde dengeyi sağlamaktadır (1). Enzimin iki tip sık görülen mutasyonu (677C > T ve 1298A > C) bulunmaktadır. Bu mutasyonlar sonucunda enzimin termolabilitesi artmakta ve aktivitesi %50 oranında azalmaktadır. Böylece metilen tetrahidrofolat düzeyi ve homosisteininin metiyonine dönüşümü azalmakta, hiperhomosisteinemi sonucu tromboz riski artmaktadır (2). İnsanda 16. kromozomda 16p11.2 bölgesinde lokalize, yaklaşık 5 kb DNA büyüklüğündeki vitamin K epoksite redüktaz kompleks subunit 1 geni (VKORC1) vitamin K epoksi redüktaz enzimini kodlayarak varfarin farmakodinamiği üzerinde etkisini göstermektedir (3). Bu enzim sayesinde vitamin K 2,3-epoksitein vitamin K hidrokinon indirgemesi ile koagülasyon faktörlerinin (II, VII, IX, X), endojen antikoagülan protein C, S, Z ve diğer vitamin K bağımlı proteinlerin glutamik asit rezidülerinin fonksiyonel hale getiren  $\gamma$ -karboksilglutamata karboksilasyonu gerçekleşmektedir (4). Varfarin antikoagülan etkisini enzimle kompetatif inhibisyona girerek gerçekleştirir. VKORC1 geninin promotör bölgesinde meydana gelen 1639G > A ve 11173 C > T polimorfizmi sonucu varfarin duyarlılığı değişmekte ve dolayısıyla da doz gereksinimi artmaktadır (5,6).

MTHFR geninde görülen mutasyonlar tromboembolik olaylar için önemli bir risk faktörü olan hiperhomosisteinemi ve homosisteinüri oluşmasına neden olmaktadır. Literatürde sıklıkla MTHFR gen mutasyonlu olgularda hafiften orta dereceye kadar artan serum homosistein düzeyi ve düşük folik asit düzeyi ile tromboemboli riskinde artış

birlikteliği saptanmıştır (7). Olgumuzda da PTE gelişiminin MTHFR C677T gen mutasyonu ile birlikte orta düzeyde serum homosistein düzeyinde artış ve hafif düzeyde serum folat düzeyinde azalma ile birlikte olduğu görüldü. 1298A > C nin klinik etkileri 677C > T'ye göre daha hafif olsa bile her ikisinin heterozigot mutasyonları hiperhomosisteinemi ile birlikte özellikle erken yaşlarda ortaya çıkan ve hayati risk taşıyan tromboz riskini iki, dört kat arttırmaktadır. Altmışbeş yaş altı olgumuzda ve ikiz kardeşinde görülen MTHFR C677T heterozigot gen mutasyonu başka bir etyolojik faktör olmadan tromboza yol açmıştır.

Varfarin dünyada yaygın olarak reçete edilen bir antikoagülandır. Genetik varyasyonlar varfarine bağlı ilaç komplikasyonları ve doz ayarlamadaki problemlerin %40-60'ını oluşturmaktadır (8). Sconce ve ark.nın genetik değişkenlikleri ve klinik karakteristikleri incelediği 297 tromboembolik olaylı olgunun dahil edildiği bir retrospektif çalışmada, VKORC1 1639 G/G genotip frekansı %25, G/A genotip frekansı %56 ve A/A frekansı %19 olarak saptanmış G/G genotipisi için (doğal tip) 6,3 mg, GA genotipisi için 4,3 mg ve AA genotipi için 2,7 mg günlük varfarin verilmesi gerektiği bulunmuştur (9). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından yayınlanan varfarin kullanımı ile ilgili güncel rehberde ilaç başlamadan önce sitokrom P450 2C9 izoenzim (CYP2C9) ve VKORC1 gen polimorfizmlerinin bakılması önerilmektedir (10). Olgumuzda da VKORC1 1639AA ve VKORC1 1173 TT genotipinin olması varfarin dozunu ayarlama-daki güçlüğü'nü nedenini açıklamaktadır. Ayrıca FDA'in önerisini doğrulayan uygun bir örnek olgu niteliğindedir.

Sonuçta PTE için MTHFR gen mutasyonu gibi genetik risk faktörlerinin önceden belirlenebilmesini tedaviye yön verebilir. Ayrıca tromboz sonrası yaşam kalitesi üzerine olan olumsuz etkiler ve mortalite oranlarının azaltılmasına katkı sağlayabilir. Ek olarak terapötik varfarin dozunu ayarlama da aktif rol oynayan VKORC1 mutasyonlarının görülmesi erken tanı ve tedavisi yapılmadığında mortalite oranları yüksek seyreden PTE'li hastalarda varfarin dozu ayarlama da güçlükler yaşandığında genetik varyasyonların düşünülmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

## Anahtar Bulgular

- Genetik yatkınlık nedeniyle tek yumurta ikizlerinden birinde gelişen DVT ve PTE'nin diğerinde de gelişme riski oldukça yüksektir.
- Tekrarlayan PTE tanısı ile takip edilen olgularda genetik tarama yapılmalıdır. He-kimler için farkındalığın artırılması; erken tanı ve uygun tedaviye olanak sağlar.
- Varfarin kullanan olgularda uygun dozu ayarlama da yaşanan problemlerde bireysel ve etnik özellikler gözardı edilmemelidir. Genetik varyasyonlar varfarine bağlı ilaç komplikasyonları ve doz ayarlamadaki problemlerin esas nedenidir. Bu nedenle varfarin tedavisi sırasında doz ayarlamasında görülen güçlükler genetik taramayı gerektirebilir.

**KAYNAKLAR**

1. Roiben, K., Ulrich, CM. 5,10-Methylen tetrahydrofolate reductase polymorphisms and Leukemia Risk. *American Journal of Epidemiology* 2005; 157: 571-82.
2. Botto, LD, Yang Q. 5,10-Methylen tetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: HuGE review. *American Journal of Epidemiology* 2000; 151: 862-77.
3. Stafford DW. The vitamin K cycle. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1873-8.
4. Rost S, Fregin A, Hunerberg M, Bevans CG, Muller CR, et al. Site-directed mutagenesis of coumarin-type anticoagulant-sensitive VKORC1: evidence that highly conserved amino acids define structural requirements for enzymatic activity and inhibition by warfarin. *Thromb Haemost* 2005; 94: 780-86.
5. HY Yuan J, J. Chen M, TM Lee, et al. A novel functional VKORC1 promoter polymorphism is associated with interindividual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity. *Human Molecular Genetics* 2005; 14: 1745-51.
6. D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, Chetta M, Santacroce R, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood* 2005; 105: 645-9.
7. Ayala C, Garcia R, Cruz E, Prieto K, Bermudez M. Homocysteine levels and polymorphisms of MTHFR and CBS genes in Columbian patients with superficial and deep venous thrombosis. *Biomedica* 2010; 30: 259-67.
8. Mahajan P, Meyer KS, Wall GC, Price HJ. Clinical applications of pharmacogenomics guided warfarin dosing. *Int J Clin Pharm* 2011; 331: 10-9.
9. Scone Kesteven, P, Daly AK, Kamali F. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood* 2005; 106:2329-33. 10. Available: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/009218s108lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/009218s108lbl.pdf) Accessed 2013 Mar.

## Editörlerin İpuçları

## ORAL ANTİKOAGÜLANLAR

HEDEF MOLEKÜLLER	Vitamin K Epoksit Redüktaz (Varfarin)	Faktör Xa (Rivaroxaban, Apixaban, ....) Trombin Fila (Dabigatran, ....)
<b>DEZAVANTAJLARI</b>	<p>Yavaş gecikmiş etki</p> <p>Terapötik aralık dar</p> <p>Çoklu ilaç ve gıda etkileşimi</p> <p>Değişken metabolizma (CYP450)</p> <p>Sık izlem</p> <p>Teratojenite</p> <p>Komplikasyonlar- kanama deri nekrozu</p>	<p>Kısa yarılanma ömrü, bir iki doz atlanmasında etki kaybı</p> <p>Antidot yok. Ciddi kanama ve acil durumda algoritma yok</p> <p>Geçerliliği ispatlanmış izlem metodu yok</p> <p>Özel durumlarda (obezite, yaşlılık, renal yetersizlik) doz ayarlaması ve yönetim algoritması yok</p> <p>Pahalı ilaçlar</p>
<b>AVANTAJLARI</b>	<p>Ucuz</p> <p>Günde bir kez kullanım kolaylığı</p> <p>Antidotu- vitamin k</p> <p>Monitorizasyon INR ile</p>	<p>Hızlı antikoagülan etki</p> <p>Parenteral forma ihtiyaç yok</p> <p>Yarılanma ömrü kısa</p> <p>Rutin laboratuvar izlemine ihtiyaç yok</p> <p>Yiyecek ve ilaç etkileşimi az-yok</p> <p>Vitamin K alımında bir sınırlama yok</p>