



İnfertilite ve Abortus Nedeniyle Başvuran Kadınlarda Pıhtılaşma Yatkınlığının Değerlendirilmesi

Nazan Eras¹, Zuhâl Altıntaş¹

1 Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Geliş: 03.05.2024; Revizyon: 06.12.2024; Kabul Tarihi: 06.12.2024

Öz

Amaç: Habituel abortus ve infertilite ile herediter trombofili taşıyıcılığı arasındaki ilişki şimdiye kadar tam olarak gösterilmemiştir. Bu yüzden çalışmamızda habituel abortus ve infertilite öyküsü olan kadın hastaların trombofilik gen varyantlarının frekansları değerlendirildi.

Yöntemler: 2016-2020 yılları arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik polikliniğine habituel abortus (n=157) ve infertilite (n=33) nedeniyle başvuran ve karyotip sonucu 46,XX olan toplam 190 hastanın trombofili analiz sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Habituel abortus grubunu oluşturan hastaların yaş ortalaması 30,20±6,18 iken infertilite grubundaki hastaların yaş ortalaması 32,93±6,86'ydı. Akraba evliliği yapan hastalar %21,5 olarak belirlendi. Protrombin G20210A homozigot mutant genotipine her iki grupta da rastlanmadı. Faktör V Leiden G1691A homozigot mutant genotipi abortus grubundaki 1 kadında saptandı. MTHFR C677T mutasyonu genotip frekanslarının abortus grubunda C677T:%38,8, T677T:%13,4 ve infertilite grubunda C677T:%39,4, T677T:%3 olduğu gözlemlendi. MTHFR A1298C mutasyonu genotip frekansları abortus grubunda A1298C:%48,4, C1298C:%17,8 ve infertilite grubunda A1298C:%48,5, C1298C:%21,2 olarak saptandı. PAI-1 4G/5G genotip frekansları abortus grubunda 4G/5G:47,1 ve 4G/4G:21 ve infertilite grubunda 4G/5G:57,6 ve 4G/4G:18,2 olarak tespit edildi.

Sonuç: Literatürün gözden geçirilmesindeki en büyük sınırlama, çalışmaların heterojenliğidir. Bu nedenle trombofili taramasının klinik uygulamaya konulması için daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır. Çalışmamızın Mersin iline ait trombofili genotip frekansları, literatüre katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Habituel abortus, infertilite, trombofili

DOI: 10.5798/dicletip.1608182

Yazışma Adresi / Correspondence: Nazan Eras, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, Mersin, Türkiye e-mail: nazaneras@mersin.edu.tr

Evaluation of Coagulation Tendency in Women Who Apply Due to Infertility and Abortion

Abstract

Objectives: The relationship between habitual abortion and infertility with carrier status for hereditary thrombophilia variants has not been fully demonstrated so far. Therefore, in our study, the frequencies of thrombophilic gene variants in female patients with a history of habitual abortion and infertility were evaluated.

Methods: Thrombophilia analysis results of a total of 190 patients with a karyotype result of 46,XX who applied to the Medical Genetics outpatient clinic of Mersin University Faculty of Medicine, between 2016 and 2020 due to habitual abortion (n = 157) and infertility (n = 33) were evaluated retrospectively.

Results: While the mean age of the patients in the habitual abortion group was 30.20±6.18, the mean age of the patients in the infertility group was 32.93±6.86. Consanguineous marriage frequency was found to be 21.5% of the patients. Prothrombin G20210A homozygous mutant genotype was not found in both groups. Factor V Leiden G1691A homozygous mutant genotype was detected in 1 woman in the habitual abortion group. Genotype frequencies for MTHFR C677T mutation were C677T: 38.8%, T677T: 13.4% in the abortion group and C677T: 39.4%, T677T: 3% in the infertility group. The genotype frequencies of MTHFR A1298C mutation were A1298C: 48.4%, C1298C: 17.8% in the abortion group and A1298C: 48.5%, C1298C: 21.2% in the infertility group. PAI-1 4G/5G genotype frequencies were determined as 4G/5G:47.1% and 4G/4G:21% in the abortion group and 4G/5G:57.6% and 4G/4G:18.2% in the infertility group.

Conclusion: The major limitation in reviewing the literature is the heterogeneity of studies. Therefore, more evidence is needed to implement thrombophilia screening into clinical practice. The thrombophilia genotype frequencies of our study in Mersin province will contribute to the literature.

Keywords: Habitual abortion, infertility, thrombophilia.

GİRİŞ

İnfertilite, 12 ay boyunca düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanmaktadır. Uterin ve tubal faktörler, over rezervi, ovulatuvar bozukluklar, obezite ve hormonla ilgili bozukluklar kadın infertilitesine neden olur¹. Reprodüktif çağda olan çiftlerin %85'inin 12 ay boyunca düzenli ve korunmasız cinsel ilişki sonrası hamile kalması beklendiğinden bu sürede gebelik elde edilmemişse infertilite araştırması yapılmalıdır². İnfertilite için risk faktörlerinin mevcut olduğu ve kadın partnerin 35 yaş ve üzerinde olduğu durumlarda ise değerlendirme ve tedavinin 6 ay içinde veya hemen yapılması önerilmektedir³. Ancak infertil çiftlerin yaklaşık %15-30'unda tanınan incelemelerde herhangi bir anormallik saptanamamakta ve bu çiftlere açıklanamayan infertilite tanısı konmaktadır. Açıklanamayan infertilitenin tedavisi bu nedenle tanım gereği ampiriktir çünkü belirli bir kusura veya işlevsel bozukluğa yönelik değildir⁴.

Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK, habituel abortus), embriyonun veya fetüsün bağımsız olarak hayatta kalma potansiyelinin olmadığı bir aşamada, gebeliğin 22. haftasından önce iki veya daha fazla gebeliğin sonlanması olarak tanımlanır. Gebelik kaybı stresli bir olaydır ve etkilenen aile için fiziksel, sosyal, ekonomik ve psikolojik sonuçlar doğurur⁵. Tüm gebeliklerin yaklaşık %15,3'ü abortus ile sonuçlanmaktadır⁶.

Habituel abortusun etyolojisinde; genetik faktörler, immünolojik anormallikler, endokrinolojik bozukluklar, anatomik bozukluklar ve trombofili dahil olmak üzere birçok ortak risk faktörünün rol oynadığı ileri sürülmüştür⁷. Trombofili, implantasyon bölgesinde ve plasentadaki kan damarlarında tromboz gelişme eğiliminin artmasıyla karakterize edilen hiper pıhtılaşma durumudur⁵. Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T, MTHFR A1298C, Protrombin

G20210A, Faktör V Leiden (FVL), ve Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1) gibi trombofili ile ilgili çeşitli genlerin, duyarlılığın artmasında rol oynadığı görülmektedir⁸. En yaygın görülen kalıtsal trombofili FVL, faktör V geninde nükleotid 1691'de guanin nükleotidinin adenine değişimidir ve faktör V molekülünde 506. pozisyonda argininin glisine dönüşümüne neden olur. Bu mutasyon faktör V proteinini aktive protein C tarafından proteolitik inaktivasyona dirençli hale getirir⁹. Protrombin G20210A Gen Mutasyonunun ikinci sıklıkla kalıtılan trombofili etmeni olduğu tahmin edilmektedir. Protrombin genindeki G20210A mutasyonu, bu genin 3'-untranslate bölgesindeki 20210 pozisyonunda bulunan guanin nükleotidinin adeninle yer değiştirmesi ile oluşur. Bu fonksiyon kazanımı mutasyonu daha yüksek bir protrombin seviyesiyle sonuçlanır ve bu nedenle trombin seviyesi de yükselebilir ve bu da VTE riskinin artmasına neden olabilir¹⁰. MTHFR genindeki iki varyanttan biri olan MTHFR C677T'de 677. nükleotidde sitozinin timin yer değişimi, alanin valine dönüşümüne neden olur. Bu da termolabil bir fenotipe, MTHFR enzim aktivitesinde azalmaya ve hafif hiperhomosisteinemiye yol açar¹¹. MTHFR genindeki varyantlardan diğeri olan MTHFR A1298C'de pozisyon 1298'deki adeninin sitozine değişimi ile glutamik asit alanine dönüşür. Bu mutasyon da MTHFR aktivitesinde azalmaya neden olur¹². PAI-1, in vivo fibrinolitik enzim aktivasyonunun ana düzenleyicisi olan serin proteaz inhibitörü süper ailesine aittir. Transkripsiyon başlama bölgesinin 675 bp yukarısında guanozinin eklenmesi veya silinmesi ile PAI-1 geninin promotör bölgesinde 4G/5G gen polimorfizmi oluşur. Bu gen polimorfizminin genotipleri sırasıyla 4G4G, 4G5G ve 5G5G'dir ve PAI-1'in ekspresyon seviyesini düzenler¹³.

Trombojenik regülasyonda rol oynayan proteinleri kodlayan genlerin, yalnızca

pıhtılaşma ve fibrinolizde değil aynı zamanda fertilizasyon, embriyonik gelişim ve doku yeniden modellenmesinde, ayrıca tekrarlayan implantasyon başarısızlığı, konjenital anomaliler ve habituel abortusda da rol oynadığı gösterilmiştir. Diğer yandan kalıtsal trombofilinin, açıklanamayan infertilitenin altında yatan neden mi yoksa implantasyon sürecinde yer alan mekanizmalarla mı ilgili olduğu halen bilinmemektedir¹⁴.

Hemostazı etkileyen genetik faktörler ile gebelik ilişkili bozukluklar arasındaki ilişki net olarak belirtilmemiştir. Bu yüzden çalışmamızda habituel abortus ve infertilite öyküsü olan kadın hastaların trombofili test sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi, trombofilik gen varyantlarının frekanslarının tespit edilmesi ve literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

Çalışmamızda 2016-2020 yılları arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik polikliniğine başvuran ve trombofili testi istenen hastaların dosyalarının gözden geçirilmesine dayanan retrospektif ve tanımlayıcı bir analiz gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya infertilite ve habituel abortus nedeniyle başvuran kadın hastalar dahil edilmiştir. Karyotip anormallikleri, uterus malformasyonları, tubal oklüzyon, hormonal disfonksiyonlar, çölyak hastalığı ve eşinde semen anomalisi bulunan kadın hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Bu çalışma için etik kurul onayı 15.11.2023 tarihli ve 770 sayılı karar ile Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır. Toplanan verilerin istatistiksel analizi, Microsoft Office Excel ile gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya habituel abortus veya infertilite nedeniyle başvuran 197 kadın hasta dahil edilmiştir. Çocuk sahibi olmak için başvuran kadınların kromozom analiz sonuçları değerlendirildikten sonra; 46,XX,inv(9) (p13;q13) karyotipine sahip üç hasta, 46,XX,inv(9)

(p13;q21) karyotipine sahip bir hasta, 46,XX,inv(11) (p15.3;q14.1) karyotipine sahip bir hasta, 46,XX,t(3;7) (q29;q22) karyotipine sahip bir hasta ve 46,XX,t(1;16) (p13;p13.3) karyotipine sahip bir hasta çalışma dışı bırakılmıştır (Tablo 1). Karyotip analiz sonucu 46,XX olan 190 hastanın trombofili analiz sonuçları değerlendirilmiştir.

Tablo I: Çocuk sahibi olmak için başvuran kadınların kromozom analizi sonuçları

Karyotip	Kişi sayısı (n)	Yüzde (%)
46,XX,inv(9) (p13;q13)	3	1,5
46,XX,inv(9) (p13;q21)	1	0,5
46,XX,inv(11) (p15.3;q14.1)	1	0,5
46,XX,t(3;7) (q29;q22)	1	0,5
46,XX,t(1;16) (p13;p13.3)	1	0,5
46,XX	190	96,5
Toplam	197	100,0

Trombofili panel sonucu değerlendirilen hastaların demografik özellikleri Tablo 2'de sunulmuştur. Hastaların yaş ortalaması 30,63±6,3 olup, yaş aralığı 18-47'dir. Habituel abortus grubunu oluşturan hastaların (n=157) yaş ortalaması 30,20±6,18 iken infertilite grubundaki hastaların (n=33) yaş ortalaması daha yüksek olup 32,93±6,86 olarak saptanmıştır. Seksen beş hasta 2 abortus, elli altı hasta 3 abortus, on hasta 4 abortus, dört hasta 5 abortus, bir hasta 6 abortus ve bir hasta 8 abortus yapma öyküsüne sahipti. Akraba evliliği hastaların %21,5'inde bulunmaktaydı.

Tablo II: Trombofili Panel testi yapılan hastaların (N=190) demografik özellikleri

Yaş (ort ±SS)	30,63±6,3
Abortus sayısı (ort ±SS)	2,62± 0,88
Gravida (ort ±SS)	4,19±1,32
Parite (ort ±SS)	1,4± 0,59
Yaşayan çocuk sayısı (ort ±SS)	1,4± 0,62
Akraba evliliği öyküsü	
Var n (%)	41 (%21,5)
Yok n (%)	149 (%78,5)
Mutasyonlar	
Faktör 2 (Protrombin) G20210A Homozigot Mutant n (%)	- (%0)
Faktör 2 (Protrombin) G20210A Heterozigot n (%)	5 (%2,6)
Faktör 5 (Leiden) G1691A Homozigot Mutant n (%)	1 (%0,5)
Faktör 5 (Leiden) G1691A Heterozigot n (%)	11 (%5,8)
MTHFR C677T Homozigot Mutant n (%)	22 (%11,6)
MTHFR C677T Heterozigot n (%)	74 (%38,9)
MTHFR A1298C Homozigot Mutant n (%)	35 (%18,4)
MTHFR A1298C Heterozigot n (%)	92 (%48,4)
PAI-1 4G/5G Homozigot Mutant n (%)	39 (%20,5)
PAI-1 4G/5G Heterozigot n (%)	93 (%48,9)

Protrombin G20210A heterozigot mutasyon abortus yapan kadınların %3,2'sinde görülürken infertil kadınlarda saptanmadı. Protrombin G20210A homozigot mutasyon her iki grupta da gözlenmedi. Faktör V Leiden G1691A heterozigot mutasyon abortus yapan kadınların %4,4'ünde, infertil kadınların ise %12,1'inde saptandı. Faktör V Leiden G1691A homozigot mutasyonu sadece abortus yapan bir kadında bulunuyordu. MTHFR C677T heterozigot mutasyon abortus yapan kadınların %38,8'inde ve benzer olarak infertil kadınların %39,4'ünde pozitif. MTHFR C677T homozigot mutasyonu abortus yapanların %13,4'ü ve infertil kadınların %3'ü taşıyordu. MTHFR A1298C heterozigot mutasyon her iki grupta benzer frekanstaydı. MTHFR A1298C homozigot mutasyon frekansı abortus yapan kadınlarda %17,8 iken bu oran infertil olanlarda daha yüksek olup %21,2'dir. Abortus yapan kadınlarda PAI-1 4G/5G heterozigot mutasyonu %47,1 iken infertil kadınlarda daha yüksek frekansta olup %57,6'dır. PAI-1 4G/5G homozigot mutasyonunun abortus yapan kadınlarda %21 olduğu ve infertil kadınlarda %18,2 olduğu gözlemlendi (Tablo 3). Ayrıca habituel abortus yapan grupta 29 kişide ve infertil grupta 7 kişide MTHFR A1298C + MTHFR C677T'nin compaund heterozigot olduğu tespit edildi. Abortus grubunda 117 hasta pıhtılaşma riskini artırmaya yönelik multipl mutasyona sahipti (86 kişi (%54,8) 2 mutasyona, 30 kişi (%19,1) 3 mutasyona ve 1 kişi (%0,6) 4 mutasyona sahipti). İnfertil grupta ise 24 kişi multipl mutasyona sahipti (15 kişide (%45,4) 2 mutasyon, 8 kişide (%24,2) 3 mutasyon ve 1 kişide (%3) 4 mutasyon mevcuttu).

TARTIŞMA

Habituel abortus öyküsü olan kadınların sekonder infertilite sıklığı genel popülasyonla karşılaştırıldığında iki kat artmaktadır. Klinik olarak gebelik olarak algılanan dönemden önce tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan kişiler,

habituel abortustan ziyade açıklanamayan infertilite şikayetiyle başvurmaktadır¹⁵. Spermle döllenmiş yumurtaların yalnızca %50'sinin endometriyuma implante olduğu ve implante olanların %43'ünün klinik gebelik fark edilmeden önce kaybedildiği tahmin edilmektedir¹⁶. Spontan düşük ve infertilite arasındaki ilişki ortak bir mekanizmayı akla getirmektedir ancak ilgili mekanizma bilinmemektedir¹⁵.

Kalıtsal trombofilinin, derin ven trombozu kaynaklı kardiyovasküler hastalıkların yanı sıra habituel abortus ve tekrarlayan implantasyon başarısızlığı dahil üreme bozuklukları için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür¹⁴. Trombofilik gen mutasyonlarının habituel abortus sıklığını etkileyen mekanizmaların plasental damarların pıhtılaşmasıyla ilişkili olduğu düşünülse de tekrarlayan implantasyon başarısızlığı ile ilgili çalışmalarda, hipofibrinolizin trofoblast göçü üzerinde etkisinin olduğu ve trombofilisi olan kadınların plasentalarında vasküler lezyonların arttığı gösterilmiştir¹⁷. İnsan plasentası, sistemik faktörlerin lokal aktivasyon mekanizmalarıyla etkileşimi sonucu oluşan bir mikrovasküler pıhtılaşma ortamına sahiptir. Plasenta, plasental vasküler gelişim ve farklılaşmaya katılan pıhtılaşma bileşenlerini eksprese eder ve üretir. Plasentanın trofoblast hücreleri, doku faktörü ve membran fosfatidilserin ekspresyonu yoluyla prokoagülan özelliğe sahiptir. Bunlar, doku-faktör yolak inhibitörü-1 ve -2, trombomodulin, anneksin V ve fibrinolitik inhibitörler gibi fibrin oluşumunu engelleyen inhibitörler tarafından dengelenir¹⁸.

Trombofilik polimorfizmlerin, intrauterin büyüme geriliği, plasental abrupsiyon veya plasental enfarktüs, preeklampsi, gebeliğin neden olduğu hipertansiyon ve ölü doğum gibi obstetrik komplikasyonların yaklaşık %30'uyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak nedensel bir ilişki tam olarak kanıtlanmamıştır^{19,20}. Bazı çalışmalarda, IVF

implantasyon başarısızlığı ve habituel abortus gibi üreme yetmezliği olan kadınlarda konjenital ve edinilmiş pıhtılaşma kusurlarının daha yaygın olduğu bulunmuştur, ancak kanıtlar sınırlı ve sonuçsuz kalmaktadır²⁰. Trombofili, trombinin inaktive edememe veya trombin protein oluşumunu kontrol edememe nedeniyle ortaya çıkar. Antitrombin, heparin sülfat veya endotel hücrelerine bağlanarak trombin, faktör XIa, IXa ve Xa'yı inaktive eder ve böylece kan akışkanlığını korur. Antikoagülan olan Protein C, trombin oluşumunu düzenler ve trombin damarlarda trombomoduline bağlanarak aktive olur²¹. Habituel abortuslarla ilişkili diğer trombofilik bileşenler arasında anjiyotensinojen, fibrinojen ve antitrombin (AT) bulunur. Faktör V Leiden (FVL) habituel abortuslarla ilişkili en yaygın olarak bilinen polimorfizmdir. FV geninde 506. pozisyonadaki arjinin yerine glisin geçmesi sonucunda aktive protein C, FVa proteinini etkisiz hale getiremez ve bu da trombin üretiminin artmasına yol açar. Azalmış AT aktivitesi trombin inaktivasyonunu engeller ve protein C veya protein S'nin etkinliğini azaltır, bu da trombin oluşumunun kontrolünü daha da sınırlar. Bu mekanizmalar venöz tromboza ve habituel abortusa karşı duyarlılığı artırır²². Faktör II, fibrinojeni trombüs oluşturmak için fibrine dönüştürür, trombosit gelişimini uyarır ve faktör V, VIII, XIII ve protein C'yi aktive ederek pıhtılaşmayı düzenler. Yüksek protrombin düzeylerinin; plasenta fonksiyonunda anormalliklere yol açabileceği, hücre tutunmasını, düz kas hücresi çoğalmasını ve vaskülogenezi etkileyebileceği bildirilmiştir^{22,23}. Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), homosisteinin metiyonine remetilasyonunu katalize eder. Özellikle folat eksikliği varlığında, MTHFR C677T mutasyonu için homozigot olan habituel abortuslu bireylerde yüksek homosistein seviyeleri gözlemlenir. Hiperhomosisteinemi, serebrovasküler, vasküler ve koroner hastalıklar için bir risk faktörüdür²². MTHFR A1298C polimorfizminin ise homosistein

yüksekliği ile ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir. MTHFR A1298C polimorfizminin MTHFR enzim aktivitesinde düşmeye yol açtığı ve nöral tüp defektlerine sebep olduğu saptanmıştır²⁴. Plazminojen aktivatör İnhibitörü Tip 1 (PAI-1), fibrinolizinin temel düzenleyicileri olan doku tipi plazminojen aktivatörünü ve ürokinazı inhibe eder. PAI-1, plasenta gelişiminin erken döneminde fibrini uyararak tekrarlayan düşüklere neden olarak plazmin bağımlı proteolizi azaltabilir²⁵.

Genel olarak hamilelik hiperkoagülabilité yaratan bir durum olarak kabul edilir. Bu dönemde, eşlik eden trombofilik risk faktörleri tromboz riskini artırabilir²⁶. Bu nedenle pıhtılaşma faktörlerinin habituel abortus ve infertilitedeki rolü merak edilmiş ve Türkiye popülasyonunda da çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Tablo 3). Ancak sonuçlar çelişkili olup bu konudaki muamma devam etmektedir.

Tablo III: Türkiye'de yapılan çalışmalardaki trombofilik genlerinin genotip frekansları

Yazar, Yayın Yılı	Çalışma Konusu	VAKA Yabani/Heterozigot/Mutant Frekansları (%)	KONTROL Yabani/Heterozigot/Mutant Frekansları (%)
Yalçın-tepe, 2013 (27)	Habituel Abortus	G20210A 98,2/ 1,8/ - G1691A 91/ 9/ - C677T 55,4/ 33,9/ 10,7 A1298C 31,5/ 50/ 18,5 PAI 5G/4G 19,7/ 58,9/ 21,4	G20210A 95,3/ 4,7/ - G1691A 100/ - / - C677T 46,5/ 41,9/ 11,6 A1298C 48,8/ 43,9/ 7,3 PAI 5G/4G 32,6/ 53,5/ 13,9
Taşhan, 2007 (28)	Habituel Abortus	G20210A 94,1/ 5,9/ - G1691A 75,5/ 22,5/ 2 C677T 48/ 46,1/ 5,9	G20210A 97,9/ 2,1/ - G1691A 91,5/ 8,5/ - C677T 55,3/ 42,6/ 2,1
Dölek, 2004 (29)	Gebelik komplikasyonları (Abortus+ölü doğum)	G20210A 95 / 3,3/ 1,7 G1691A 78,3/ 20/ 1,7 C677T 48,3/ 48,3/ 3,4 A1298C 38,3/ 53,3/ 8,4	G20210A 100 / - - G1691A 100/ - - C677T 63,6/ 33,3/ 3,1 A1298C 36,4/ 48,5/ 15,1
Adıgüzel, 2015 (30)	İnfertilite	G20210A 96/ 4/ - G1691A 100/ - - C677T 32/ 60/ 8	G20210A 100 / - - G1691A 100 / - - C677T 56/ 40/ 4
Doğan ve ark., 2022 (31)	Habituel Abortus	G20210A 96,7/ 3,3/ - G1691A 90,2/ 8,8/ 1 C677T 45,1/ 46,4/ 8,5 A1298C 37,3/ 51,7/ 11,8 PAI 5G/4G 30/ 47,1/ 22,9	
Kocaağa ve ark., 2023 (32)	Habituel Abortus	G20210A 97,9/ 1,8/ 0,3 G1691A 90,5/ 8,4/ 1,1 C677T 49,2/ 42,9/ 7,9 A1298C 47,8/ 41,1/ 11,1	
Barut ve ark., 2018 (33)	Habituel Abortus	G20210A 85,9/ 9,7/ 4,4 G1691A 83,1/ 15,7/ 1,2 C677T 69,8/ 17,1/ 13,1 A1298C 64,8/ 17,2/ 18 PAI 5G/4G 73,6/ 13,3/ 13,1	
Sazcı ve ark., 2005 (34)	Türkiye'de MTHFR geninin frekansı		C677T 42,9/ 47,4/ 9,6 A1298C 43,7/ 46,3/ 10
Bu çalışma	Habituel Abortus	G20210A 96,8/ 3,2/ - G1691A 95/ 4,4/ 0,6 C677T 47,8/ 38,8/ 13,4 A1298C 33,8/ 48,4/ 17,8 PAI 5G/4G 31,9/ 47,1/ 21	
Bu çalışma	İnfertilite	G20210A 100/ - - G1691A 87,9/ 12,1/ - C677T 57,6/ 39,4/ 3 A1298C 30,3/ 48,5/ 21,2 PAI 5G/4G 24,2/ 57,6/ 18,2	

Birçok vaka kontrol çalışmalarında Protrombin G20210A mutasyonunun habituel abortusa yatkınlığı artırmadığı bulunmuştur²⁶⁻²⁹. Adana İlinde yapılan bir çalışmada³⁰ da infertilite ile ilişkisi tespit edilmemiştir. Türkiye’de habituel abortus hastalarıyla yapılan çalışmalarda Protrombin G20210A heterozigot mutasyon frekansı %1,8-9,7’dir^{27-29,31-33}. Çalışmamızın abortus grubunda G20210A heterozigot mutasyon frekansı benzer olarak %3,2 iken, infertilite grubunda G20210A heterozigot mutasyonu saptanmamıştır. Yine ülkemizde abortusla ilgili yapılan diğer çalışmalara^{27,28,30,31} benzer olarak çalışmamızdaki her iki grupta da G20210A homozigot mutasyonuna rastlanmamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda Faktör V Leiden mutasyon (G1691A) taşıyıcılığının habituel abortus riskini artırdığı gözlenirken²⁷⁻²⁹ diğer bir çalışmada²⁶ gözlenmemiştir. Faktör V Leiden heterozigot mutasyonu toplumumuzda habituel abortus hastalarıyla yapılan çalışmalarda %8,4-22,5 sıklıkta iken bu oran çalışmamızın abortus grubunda çok düşük olup %4,4’dür. Çalışmamızda infertil hasta grubunda Adıgüzel ve ark.³⁰’nın çalışması ile uyumlu olarak Faktör V Leiden homozigot mutasyonu saptamadık.

Sazcı ve ark.³⁴ Türkiye genelinde randomize bireylerle yaptıkları çalışmada MTHFR C677T genotip frekansının dağılımını C677C:%42,9 C677T:%47,4 ve T677T:%9,6 olarak bildirmiştir. MTHFR A1298C’nin genotip dağılımı ise A1298A:%43,7, A1298C:%46,3 ve C1298C:%10 olarak bulunmuştur³⁴. Yapılan çalışmalarda habituel abortus ile MTHFR C677T mutasyonu arasında ilişki tespit edilmemiştir^{26,27}. Adıgüzel ve ark.³⁰ MTHFR C677T mutasyonuna kontrol grubunda %44, infertilite grubunda %68 sıklıkta rastlamışlar ve bu mutasyona sahip olmanın infertilite riskini artırmadığını bildirmişlerdir. Ancak Bianca ve ark.⁴ homozigot C677T ile infertilite arasında ilişki olduğunu göstermiştir (p=0,02). Ülkemizde habituel abortuslu kadınlarla

yapılan çalışmalarda heterozigot C677T genotip frekansı %33,9-46,4 arasında bildirilmiştir^{27-29,31,32}. Biz de çalışmamızda bu sonuçlar ile uyumlu olarak %38,8 olarak bulduk. Ancak Barut ve ark.’nın³³ çalışmasında bu oran %17,1 olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki T677T genotip frekansı 13,4 olup diğer çalışmalarda bu oran benzer olarak bulunmuştur^{27,33}. Bu çalışmada, infertil hastalardaki T677T genotip frekansı %3 olarak saptandı. Adıgüzel ve ark.³⁰ ise T677T genotip frekansını %8 olarak tespit etmişler ve infertilite ile ilişkilendirmemişlerdir. MTHFR A1298C homozigot mutasyonun frekansı Türk popülasyonunda %10 iken çalışmamızda abortus grubunda %17,8 ve infertilite grubunda %21,2’dir. Yalçın-tepe ve ark.²⁷ yaptıkları çalışmada benzer olarak A1298C Homozigot mutasyonu %18,5 olarak bildirmişler ve habituel abortusla ilişkilendirmişlerdir. Türkiye’de C677T/A1298C compaund heterozigotluk sıklığı %21,6’dır³⁴. Mersin ilinde yaptığımız çalışmada C677T/A1298C compaund heterozigotluk oranı infertilite grubunda %21,2 ve abortus grubunda %18,5’dir. Bizim infertilite grubundaki sonucumuz Sazcı ve ark.’nın³⁴ sonucu ile uyumludur.

PAI-1, plazminojen aktivatörlerinin ve dolayısıyla fibrinolizin ana inhibitörüdür. IVF-embriyo transferi sonrası tekrarlayan implantasyon başarısızlığı öyküsü olan 42 kadın ile 20 fertil kadının trombofili gen mutasyon prevalansının karşılaştırıldığı çalışmada, PAI-1 4G/4G alleli infertil kadınlarda %38 ve fertil kadınlarda %10 oranında tespit edilmiştir (p=0.03)³⁵. Çalışmamızdaki infertilite grubundaki PAI-1 4G/4G allelinin frekansı bu çalışmaya göre daha düşük olup %18,2’dir. Diğer yandan ülkemizde yapılan bir çalışmada²⁷ gözlenen sağlıklı bireylerdeki frekanstan daha yüksektir. Çanakkale ilinde 243 kişi ile yapılan tez çalışmasında habituel abortus grubunda genotip frekansları 5G/4G:%58,9 ve

4G/4G:%21,4 iken kontrol grubunda 5G/4G:%53,5 ve 4G/4G:%13,9 olarak bulunmuştur. PAI-1 4G allel taşıyıcılığının abortus riskini 1,9-2,4 kat artırdığı bildirilmiştir²⁷. Çalışmamızda da benzer olarak abortus grubunda 4G/4G genotipi %21 iken 5G/4G genotipi ise daha düşük sıklıkta olup %47,1'dir. IVF ve embriyo transferinden sonra meydana gelen tekrarlayan implantasyon başarısızlığının PAI-1 mutasyonları gibi spesifik genlerin yanısıra toplam mutasyon sayısı ile da ilişkili olduğu gösterilmiştir³⁵.

SONUÇ

Çocuk sahibi olmak için başvuran kadınlarda infertilite ve abortusa neden olan predispozan faktörlerin belirlenmesi danışmanlık sağlanmasında yardımcı olabilir ve etkilenen çifte uygun yardımcı üreme teknikleri seçeneği sunulabilir. Diğer yandan trombofili taramasının klinik uygulamaya konulması için daha fazla kanıt ihtiyacı vardır. Literatürün gözden geçirilmesindeki en büyük sınırlama, çalışmaların heterojenliğidir. Çalışmamıza ait trombofili genotip frekansları literatüre katkı sağlayacaktır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için etik kurul onayı 15.11.2023 tarihli ve 770 sayılı karar ile Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Boyar Hİ. Infertility: Kadın İnfertilitesi ve Endokrinolojik Hastalıklar. *Dicle Med J* 2013; 40(4): 700-3.

2. Demirel F. İnfertil ve Fertil Hastaların Vitamin D Değerlerinin Karşılaştırılması. *Kocaeli Med J* 2023; 12(2): 216-20.

3. Topçu HO, Evliyaoğlu Ö, Şahin Y. Temel İnfertilite Araştırmaları Nasıl Olmalıdır? *TJRMS* 2017; 1(2): 104-11.

4. Bianca S, Barrano B, Cutuli N, et al. Unexplained infertility and inherited thrombophilia. *Fertil Steril* 2009; 92(1): e4; author reply e5.

5. Kaur M, Kaur R, Chhabra K, et al. Maternal candidate gene variants, epigenetic factors, and susceptibility to idiopathic recurrent pregnancy loss: A systematic review. *Int J Gynaecol Obstet* 2023; 162(3): 829-41.

6. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet* 2021; 397(10285): 1658-67.

7. Fu Z, Ding X, Wei D, et al. Impact of subchorionic hematoma on pregnancy outcomes in women with recurrent pregnancy loss. *Biomol Biomed* 2023; 23(1): 170-5.

8. Buchholz T, Thaler CJ. Inherited thrombophilia: impact on human reproduction. *Am J Reprod Immunol* 2003; 50(1): 20-32.

9. Ward KJ. Genetic Factors in Recurrent Pregnancy Loss. *Seminars in Reproductive Medicine* 2000; 18(04), 425-32.

10. Pastori D, Cormaci VM, Marucci S, et al. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. *Int J Mol Sci* 2023; 24(4): 3169.

11. Franco RF, Morelli V, Lourenço D, et al. A second mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk of venous thrombotic disease. *Br J Haematol* 1999; 105(2): 556-9.

12. Lachmeijer AM, Arngrímsson R, Bastiaans EJ, et al. Mutations in the gene for methylenetetrahydrofolate reductase, homocysteine levels, and vitamin status in women with a history of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(3): 394-402.

13. Zhang X, Cai X, Pan J. Correlation Between PAI-1 Gene 4G/5G Polymorphism and the Risk of

Thrombosis in Ph Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Clin Appl Thromb Hemost* 2020; 26: 1076029620935207.

14. Coulam CB, Jeyendran RS. Thrombophilic gene polymorphisms are risk factors for unexplained infertility. *Fertil Steril* 2009;91(4 Suppl):1516-7.

15. Coulam CB. Association between infertility and spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 1992; 27(3-4): 128-9.

16. Miller JF, Williamson E, Glue J, et al. Fetal loss after implantation: A prospective study. *Lancet* 1980; 2: 554-6.

17. Axelrod HR. Altered trophoblast functions in implantation-defective mouse embryos. *Dev Biol* 1985; 108: 185-90.

18. Lanir N, Aharon A, Brenner B. Haemostatic mechanisms in human placenta. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16(2): 183-95.

19. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006; 132(2): 171-96.

20. Kuperman A, Di Micco P, Brenner B. Fertility, infertility and thrombophilia. *Womens Health (Lond)* 2011; 7(5): 545-53.

21. Murin S, Marelich GP, Arroliga AC, et al. Hereditary thrombophilia and venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1369-73.

22. Athar A, Kashyap P, Khan S, et al. Genetic landscape of thrombophilia in recurrent miscarriages. *Obstet Gynecol Sci* 2024; 67(5): 435-48.

23. Foka ZJ, Lambropoulos AF, Saravelos H, et al. Factor V leiden and prothrombin G20210A mutations, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriages. *Hum Reprod* 2000; 15(2): 458-62.

24. Kim Y. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms, folate, and cancer risk: A paradigm of gene-nutrient interactions in carcinogenesis. *Nutr Rev* 2000; 58: 205-17.

25. Ye Y, Vattai A, Zhang X, et al. Role of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 in Pathologies of Female

Reproductive Diseases. *Int J Mol Sci* 2017; 18(8): 1651.

26. López-Jiménez JJ, Porras-Dorantes Á, Juárez-Vázquez CI, et al. Molecular thrombophilic profile in Mexican patients with idiopathic recurrent pregnancy loss. *Genet Mol Res* 2016; 15(4).

27. Yalçıntepe S. Abortus etiolojisinde embriyonal ve parental genetik faktörlerin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. Çanakkale: Çanakkale On Sekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, 2013.

28. Taşhan F. Tekrarlayan Erken Gebelik Kayıplarında Maternal Trombofililer. Uzmanlık Tezi. İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı Şişli Eftal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, III. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, 2007.

29. Dölek B. Kalıtsal Trombofilinin Moleküler Analizi. Doktora Tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, 2004.

30. Adıgüzel FI, Adıgüzel C, Seyfettinoğlu S, et al. Açıklanamayan infertilite etiolojisinde olası risk faktörü olarak herediter trombofilinin yeri. *Med J Bakirkoy* 2015; 11(4): 162-6.

31. Doğan M, Gezdirici A, Yavaş C, et al. Tekrarlayan Gebelik Kayıpları Nedeniyle Başvuran 306 Çiftin Kromozom Analizi ve Trombofil Parametrelerinin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi. *Sağlık Bil Değer* 2022; 12(2): 280-5.

32. Kocaağa A, Kılıç H, Güleç S. Tekrarlayan Gebelik Kaybı Olan Kadınlarda Trombofil İnsidansı ve Spektrumu: Retrospektif Bir Çalışma. *Eskisehir Med J* 2023; 4(2): 116-20.

33. Barut MU, Bozkurt M, Kahraman M, et al. Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss: The Enigma Continues. *Med Sci Monit* 2018; 24: 4288-94.

34. Sazci A, Ergul E, Kaya G, et al. Genotype and allele frequencies of the polymorphic methylenetetrahydrofolate reductase gene in Turkey. *Cell Biochem Funct* 2005; 23(1): 51-4.

35. Coulam CB, Jeyendran RS, Fishel LA, et al. Multiple thrombophilic gene mutations are risk factors for implantation failure. *Reprod Biomed Online* 2006; 12(3): 322-7.