

# Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Metilentetrahidrofolat Redüktaz (C677T, A1298C) Faktör V Leiden (G1691A) ve Protrombin (G20210A) Gen Mutasyonları Sıklığı ve İlişkisi

## The Frequency and Relation of Methylenetetrahydrofolate Reductase (C677T, A1298C), Factor V Leiden (G1691A) and Prothrombin (G20210A) Gene Mutations in Recurrent Pregnancy Loss

Dr. Selda DEMİRCAN SEZER,<sup>a</sup>  
Dr. Mert KÜÇÜK,<sup>a</sup>  
Dr. Ali Rıza ODABAŞI,<sup>a</sup>  
Dr. Hasan YÜKSEL,<sup>a</sup>  
Dr. Gökay BOZKURT,<sup>b</sup>  
Dr. Salih COŞKUN,<sup>c</sup>  
Emre TEPEDELEN,<sup>d</sup>  
Aykut AYDIN<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

<sup>b</sup>Tıbbi Genetik AD,  
Adnan Menderes Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Aydın

<sup>c</sup>Tıbbi Genetik Bölümü,  
Van Kadın Doğum ve  
Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Van  
<sup>d</sup>Genmar Teşhis Ürünleri  
AR-GE Laboratuvar Hizmetleri  
Sanayi ve Ticaret LTD Şti., İzmir

Geliş Tarihi/Received: 31.01.2011

Kabul Tarihi/Accepted: 11.04.2011

*Bu çalışma, daha az olgu sayısı ile  
12. Ulusal Perinatoloji Kongresi  
(23-26 Nisan 2009, Antalya)'nde  
poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Selda DEMİRCAN SEZER  
Adnan Menderes Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Aydın,  
TÜRKİYE/TURKEY  
sdemircansezer@gmail.com

**ÖZET Amaç:** Kalıtsal trombofilinin tekrarlayan gebelik kaybı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada, tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T ve A1298C, Faktör V Leiden (G1691A) ve protrombin (G20210A) gen mutasyonlarının sıklığının ve ilişkisinin araştırılması amaçlandı. **Gereç ve Yöntemler:** Bu araştırmaya, Eylül 2007-Kasım 2010 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran, iki veya daha fazla tekrarlayan gebelik kaybı olan ve kontrol grubu olarak en az bir canlı doğumu olan, hiç abortusu olmayan sağlıklı kadınlar dâhil edildi. Araştırmaya başlangıçta tekrarlayan gebelik kayıpları (TGK) olan toplam 139 olgu alındı ve dışlanma kriterlerine göre 31 olgu çalışma dışı bırakıldı. Kalan 108 olgu ve kontrol grubu olarak aynı yaş grubunda 72 sağlıklı kadın çalışmaya alındı. Hasta ve kontrol grubunda MTHFR C677T, MTHFR A1298C, Faktör V Leiden (G1691A) ve protrombin (G20210A) gen mutasyonları araştırıldı. **Bulgular:** TGK grubunun ortalama yaşı  $29.1 \pm 5.3$  yıl kontrol grubunun  $29.7 \pm 3.8$  yıl idi ve gruplar arasında farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ). TGK olan grubun ortalama düşük sayısı 2.87 (2-7) olarak saptandı. TGK ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, gruplar arasında hiçbir mutasyonda istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Mutasyon sayılarına göre gruplar karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı. TGK grubunda mutasyon sayısı ile düşük sayısı arasında da anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p > 0.05$ ). **Sonuç:** MTHFR C677T, MTHFR A1298C, Faktör V Leiden (G1691A) ve protrombin (G20210A) gen mutasyonları ile tekrarlayan gebelik kaybı arasında ilişki bulunmadı.

**Anahtar Kelimeler:** Trombofili; faktör V leiden; protrombin

**ABSTRACT Objective:** In this study, it is aimed to determine the frequency of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T, MTHFR A1298C, Factor V Leiden (G1691A) and prothrombin (G20210A) gene mutations in recurrent pregnancy loss (RPL) group and in control group and to investigate whether there is a relationship between these mutations and RPL. **Material and Methods:** Cases with two or more recurrent pregnancy losses and healthy women with at least one live birth and with no abortion as a control group, who applied to Adnan Menderes University Obstetrics and Gynecology clinic between September 2007-November 2010 were included in this study. A total of 139 patients with RPL were included in the study initially and 31 patients were excluded according to the exclusion criteria. The remaining 108 cases and 72 healthy women at the same age group as control group were included in the study. MTHFR C677T, MTHFR A1298C, Factor V Leiden (G1691A) and prothrombin (G20210A) gene mutations of patient and control groups were investigated. **Results:** The mean age of RPL group was  $29.1 \pm 5.3$ , and the control group was  $29.7 \pm 3.8$  and did not differ between groups ( $p > 0.05$ ). Average number of pregnancy losses were 2.87 (2-7) in the RPL group. When RPL group was compared with control group no statistically significant difference was observed between the mutation of the groups ( $p > 0.05$ ). When the groups were compared in terms of the number of mutations, there was no statistically difference between the two groups. No significant correlation was found between the number of mutations and the number of pregnancy losses in the RPL group ( $p > 0.05$ ). **Conclusion:** MTHFR C677T, MTHFR A1298C, Factor V Leiden (G1691A) and prothrombin (G20210A) gene mutations were not found to be associated with RPL.

**Key Words:** Thrombophilia; factor V leiden; prothrombin

**T**ekrarlayan gebelik kayıpları (TGK), reproduktif çağıdaki kadınların yaklaşık %5'ini etkileyen önemli bir obstetrik problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Tanım olarak TGK iki veya daha fazla sayıda birbirini takip eden tekrarlayan gebelik kaybını ifade eder.<sup>1</sup> Kalıtsal veya kazanılmış nedenler, trombofililerin nedenleri olarak ortaya çıkmaktadır. Kalıtsal trombofililerin en sık nedenlerinin metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T, MTHFR A1298C, Faktör V Leiden (G1691A) ve protrombin (G20210A) gen mutasyonları olduğu düşünülmektedir.<sup>2</sup> Son yıllarda artan sayıda çalışmalara rağmen kalıtsal trombofililerin TGK ile ilişkili olup olmadığı net bir biçimde belirlenememiştir. Bu konuda yapılan çeşitli çalışmaların sonuçları birbirleriyle çelişmektedir.

Bu çalışmada, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, Faktör V Leiden (G1691A) ve protrombin (G20210A) gen mutasyonlarının, tekrarlayan gebelik kaybı olan ve tekrarlayan gebelik kaybı olmayan vaka gruplarında sıklığının belirlenmesi ve karşılaştırılması amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu vaka-kontrol araştırmaya, Eylül 2007-Kasım 2010 tarihleri arasında TGK nedeni ile Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran hastalar ile kontrol grubu olarak en az bir canlı doğumu olan, tromboemboli öyküsü ve hiç abortusu olmayan sağlıklı kadınlar dâhil edildi. TGK kriteri olarak ASRM Pratik Komitesinin 2008 yılında yaptığı yeni tanımlamaya göre; iki veya daha fazla birbirini takip eden spontan abortusu olan kadınlar alındı. Spontan abortus ise son adet tarihi esas alınarak, 20. gestasyonel haftanın altındaki gebelik kayıpları olarak tanımlandı.<sup>1</sup>

Bu araştırma için Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Danışma Komisyonu'ndan etik kurul onayı alındı. Bu çalışma Helsinki Deklerasyonu 2008 öğelerine uygun olarak yapılmıştır. Hastalardan ve kontrol grubundan bilgilendirilmiş yazılı ve sözlü onam alındıktan sonra, tüm hastaların pelvik muayeneleri, transvajinal ultrasonografik, histerosalpingografik veya histeroskopik incelemeleri yapıldı. Ayrıca hastala-

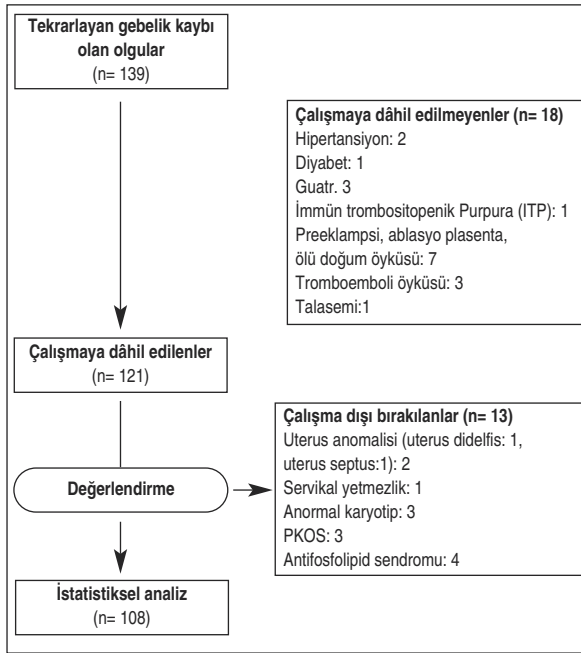
rın bazal hormon düzeyleri, kendilerinin ve eşlerinin karyotip analizleri, protein S, protein C, antitrombin III, lupus antikoagülanları, antinükleer antikor (ANA), antimitokondrial antikor (AMA), anti-"smooth musle antibody (ASMA)", antikardiyolipin immünglobulin (Ig)M ve IgG değerleri araştırıldı. Pelvik muayenesi, transvajinal ultrasonografi, histerosalpingografi veya histeroskopik incelemeleri anormal olan, uterin anomalisi saptanan, sistemik hastalığı (hipertansiyon, diyabet, guatr, immün trombositopenik purpura) bulunan, kendilerinin veya eşlerinin karyotip analizleri normal olmayan, preeklampsi, ablasyo plasenta, ölü doğum, derin ven tromboz öyküsü, talasemi hastalığı bulunan, polikistik over sendromu, antifosfolipid sendromu, protein S ve C eksikliği olan bütün olgular çalışma dışı bırakıldı.

Hasta ve kontrol grubunun MTHFR C677T, MTHFR A1298C, Faktör V Leiden (G1691A) ve protrombin (G20210A) gen mutasyonları, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalında çalışıldı. Hastalardan ve kontrol grubundan EDTA'lı tüplere alınan 3 cc periferik kan örneğinden ticari kit ile genomik DNA ekstraksiyonu yapıldı. Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (real-time PCR) yöntemi kullanılarak floresan işaretli primer-problar ile Faktör V Leiden, Protrombin G20210A, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonları araştırıldı. Bu yöntemde genotiplerin belirlenmesi "erime eğrisi analizi (melting curve analysis)" ile gerçekleştirildi.

Tüm istatistiksel değerlendirmeler için SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD), istatistiksel paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel veriler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) ve sıklık (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arası verilerin kıyaslanması bağımsız örneklem t-testi ve ki-kare testi kullanılarak yapıldı. Korelasyon analizi için Pearson korelasyon testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Araştırmaya başlangıçta TGK olan toplam 139 olgu alındı ve dışlanma kriterlerine göre 31 olgu çalışma dışı bırakıldı. Dışlanma kriterleri ve dışlanan olgu sayıları "Flow chart"ta gösterildi (Şekil 1). Kalan



ŞEKİL 1: Tekrarlayan gebelik kaybı olan olguların dışlanma nedenleri (Flow chart).

108 olgu ve kontrol grubu olarak aynı yaş grubunda 72 sağlıklı kadın istatistiksel olarak değerlendirildi. TGK grubunun ortalama yaşı  $29.1 \pm 5.3$  yıl kontrol grubunun  $29.7 \pm 3.8$  yılı idi ve gruplar arasında farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ). TGK olan grubun ortalama düşük sayısı 2.87 (2-7) idi. Çalışma ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

MTHFR C677T homozigot mutasyonu TGK grubunda 108 hastanın 12 (%11.1)'sinde, kontrol grubunda 72 hastanın 8 (%11.1)'inde saptandı. MTHFR C677T heterozigot mutasyon ise, TGK grubunda 42 (%38.9) hastada ve kontrol grubunda ise benzer olarak 28 (%38.9) kadında saptandı ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 2).

MTHFR A1298C homozigot mutasyonu TGK grubunda 17 (%15.7) hastada, kontrol grubunda 72 kadının 16 (%22.2) 'sında saptandı. MTHFR

**TABLO 1:** Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) ve kontrol grubunun demografik özellikleri [ortalama  $\pm$  SD ve sıklık (%)].

	TGK grubu (n= 108)	Kontrol grubu (n= 72)	p
Yaş	$29.1 \pm 5.3$	$29.7 \pm 3.8$	$> 0.05$
BKİ*	$24.25 \pm 2.29$	$23.74 \pm 2.07$	$> 0.05$
Düşük sayısı	$2.87 \pm 0.98$ (2-7)	0	-
Canlı çocuk sayısı	$0.4 \pm 0.7$ (0-3)	$1.5 \pm 0.5$ (1-2)	$< 0.001$
Canlı çocuğu olan olgu sayısı (%)	10 (%9.3)	100 (%100)	$< 0.001$

\*BKİ: Beden kitle indeksi,  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

**TABLO 2:** Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) ve kontrol grubunda kalıtsal trombofili sıklığı (%).

	Gen mutasyonu	TGK grubu (n=108)	Kontrol grubu (n=72)	p
MTHFR C677T	Homozigot	12 (%11.1)	8 (%11.1)	0.591
	Heterozigot	42 (%38.9)	28 (%38.9)	0.561
	Normal	54 (%50)	36 (%50)	0.560
MTHFR A1298C	Homozigot	17 (%15.7)	16 (%22.2)	0.183
	Heterozigot	55 (%50.9)	29 (%40.3)	0.129
	Normal	36 (%33.3)	27 (%37.5)	0.338
Faktör V Leiden (G1691A)	Homozigot	0	1 (%1.4)	0.400
	Heterozigot	7 (%6.5)	4 (%5.6)	0.533
	Normal	101 (%93.5)	67 (%93.1)	0.565
Protrombin (G20210A)	Homozigot	0	0	-
	Heterozigot	7 (%6.5)	5 (%6.9)	0.565
	Normal	101 (%93.5)	67 (%93.1)	0.565

$p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

A1298C heterozigot mutasyonu TGK grubundaki 108 hastanın 55 (%50.9)'inde, kontrol grubundaki 72 kadını 29 (%40.3)'unda saptandı. Her iki grup karşılaştırıldığında, hem MTHFR A1298C homozigot hem de heterozigot mutasyon yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 2).

Faktör V Leiden (G1691A) homozigot mutasyonu TGK grubunda hastaların hiçbirinde saptanmaz iken, kontrol grubunda sadece 1 (%1.4) kadında saptandı. Faktör V Leiden (G1691A) heterozigot mutasyonu TGK grubundaki 108 hastanın 7 (%6.5)'inde, kontrol grubunda ise 72 kadının 4 (%5.6)'ünde saptandı ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 2).

Protrombin (G20210A) homozigot gen mutasyonu hasta ve kontrol grubunda hiçbir olguda saptanmadı. Protrombin (G20210A) heterozigot gen mutasyonu ise TGK grubunda 7 hastada (%6,5), kontrol grubunda 5 kadında (%6,9) saptandı ve her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ( $P > 0.05$ ) (Tablo 2).

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, gruplar arasında hiçbir mutasyonda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Hasta grubunda 9 (%8.3), kontrol grubunda 8 (%11.1) olguda hiçbir mutasyon izlenmedi ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Mutasyon sayılarına göre gruplar karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 3). Pearson korelasyon testi sonucunda TGK grubunda mutasyon sayısı ile düşük sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $r = 0.042$ ,  $p > 0.05$ )

**TABLO 3:** Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) ve kontrol grubunda tespit edilen mutasyon sayıları.

Mutasyon sayısı	TGK grubu (n= 108)	Kontrol grubu (n= 72)	p
0	9 (%8.3)	8 (%11.1)	0.354
1	61 (%56.5)	43 (%59.7)	0.391
2	35 (%32.4)	15 (%22.2)	0.062
3	3 (%2.8)	5 (%6.9)	0.168

$p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada MTHFR C677T ve A1298C, Faktör V Leiden (G1691A) ve protrombin (G20210A) gen mutasyonlarının tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı. Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında MTHFR C677T ve A1298C, Faktör V Leiden (G1691A) ve protrombin (G20210A) homozigot ve heterozigot gen mutasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tekrarlayan gebelik kayıplarının Faktör V Leiden (G1691A), protrombin (G20210A) ve MTHFR C677T ve A1298C gen mutasyonları gibi kalıtsal trombofililer ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.<sup>3-12</sup> Bununla birlikte literatürde bulunan araştırmaların sonuçları çelişkilidir ve bazı araştırmalarda TGK'nın kalıtsal trombofililer ile ilişkisi gösterilememiştir.<sup>13-21</sup> Sonuçlarımız literatürdeki bazı araştırma sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Biswas ve ark. Hindistanlı kadınlarda Faktör V Leiden ve MTHFR C677T mutasyonunun TGK gelişmesinde önemli bir role sahip olmadığını belirtmektedirler.<sup>13</sup> Mougiou ve ark. Yunanistan'ın güneybatısında yaptıkları bir araştırmada, TGK'lı grupta Faktör V Leiden, protrombin ve MTHFR C677T mutasyonlarının, TGK ve kontrol grubunda benzer olduğunu, TGK olan ve tromboemboli öyküsü olmayan Yunanlı kadınlarda kalıtsal trombofilinin araştırılmasının ilk basamakta gerekli olmadığını iddia etmişlerdir.<sup>15</sup>

### MTHFR C677T VE A1298C POLİMORFİZMİ

Tetrahidrofolat redüktaz (THFR) enzimi 5,10 metiltetrahidrofolatın yıkımını sağlar ve homosisteinin metionine remetilasyonunda rol oynar.<sup>22</sup> Bu enzimi kodlayan genin homozigot mutasyonlarında, mutant MTHFR enzimi normalin ancak %50'si kadar etkindir. Bu durumda hiperhomosisteinemi gelişir.<sup>23</sup> MTHFR gen mutasyonlarının TGK ile ilişkisinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. MTHFR gen mutasyonlarını TGK ile ilişkilendirenlerin savunduğu mekanizma, hiperhomosisteininin endotelial hasara neden olması ve endotelial hasar sonucunda venöz tromboemboli ve plasental yetmezlik oluşmasıdır.<sup>4</sup>

MTHFR gen mutasyonlarından özellikle homozigot mutasyonların, tromboz ve TGK ile ilişkili olduğu iddia edilmektedir.<sup>4,24-26</sup> Bununla birlikte, birçok çalışmada buna zıt olarak TGK ile MTHFR gen mutasyonu arasında bir ilişki olmadığı rapor edilmektedir.<sup>7,10,27,28</sup> Rey ve ark. tarafından yayınlanan 31 çalışmayı içeren bir meta-analizde, araştırmamızdaki sonuçlarla benzer olarak, 13 haftanın altındaki TGK'nın MTHFR polimorfizmi ile ilişkili olmadığı bildirilmektedir.<sup>7</sup> Yakın zamanda yayınlanan başka bir meta-analizde, yine çalışmamızla uyumlu olarak, MTHFR homozigot gen mutasyonları ile gebelik kayıpları arasında ilişki bulunmamıştır.<sup>10</sup>

Gebelik öncesinde ve gebelikte verilen folik asit ve B<sub>12</sub> vitamin desteğinin, MTHFR polimorfizmi olan olgularda gebelik sonucunu iyileştirdiği düşünülmektedir.<sup>5</sup> Bir araştırmada da, MTHFR A1298C homozigot mutasyonlarının kötü gebelik sonucundan koruyucu etkiye sahip olduğu, özellikle ciddi intrauterin gelişme geriliğine karşı koruyucu rapor edilmektedir.<sup>29</sup>

Literatür incelendiğinde MTHFR polimorfizm prevalansının, etnik kökene ve toplumlara göre değiştiği gözlenmektedir.<sup>29-31</sup> Grandone ve ark. MTHFR C677T heterozigot mutasyonu sıklığı %16.3,<sup>32</sup> Brenner ve ark. %32 olarak rapor etmektedir.<sup>33</sup> Yine İsveçli kadınlarda MTHFR C677T gen mutasyonu sıklığının TGK ve kontrol grubunda yüksek ve benzer olduğu bildirilmektedir.<sup>34</sup>

Türk toplumunda MTHFR gen mutasyonu sıklığını araştıran Sazcı ve ark.nın çalışmasında, MTHFR C677T heterozigot mutasyon sıklığı %42.9, homozigot mutasyon %9.6, MTHFR A1298C heterozigot mutasyon sıklığı %43.7 ve homozigot mutasyon %10 olarak saptanmıştır ve Kanada, ABD ve Hollanda'dan daha yüksek olduğu bildirilmektedir.<sup>35</sup> Bulabildiğimiz ve tam metnine erişebildiğimiz Türkiye'de yapılan araştırmaları incelediğimizde, TGK ve kontrol grubunda kalıtsal trombofili ilişkisini araştıran toplam 9 çalışma olduğu görülmüştür (Tablo 4).<sup>11,12,17-21,27,28</sup> Bu araştırmalardan TGK ve MTHFR C677T polimorfizm ilişkisini araştıran altı çalışmada<sup>12,19-21,27,28</sup> MTHFR C677T mutasyon sıklığının bölgelere göre değişti-

ği gözlenmiştir. Ülkemizde yapılan araştırmalarda TGK grubunda MTHFR C677T heterozigot mutasyon sıklığı %37.9-44.5, homozigot mutasyon sıklığı ise %5.9-13.6 arasında değişmektedir.<sup>12,19-21,27,28</sup> Bizim çalışmamızda da MTHFR C677T heterozigot ve homozigot mutasyon sıklığı ülkemizdeki diğer sonuçlarla benzerdir.

Ülkemizde yapılan, TGK ve MTHFR polimorfizmi ilişkisini araştıran altı çalışmanın beşinde sonuçlarımızla uyumlu olarak MTHFR C677T homozigot ve heterozigot mutasyon ile TGK arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir.<sup>19-21,27,28</sup> Bu araştırmalardan sadece Yenicesu ve ark.nın çalışmasında MTHFR C677T homozigot mutasyonunun TGK grubunda %10.8 oranında saptandığı, kontrol grubunda hiç homozigot mutasyon izlenmediği belirtilmektedir ve bu araştırmacılar MTHFR C677T heterozigot mutasyonu ile TGK arasında ilişki bulmazken, MTHFR C677T homozigot mutasyon ile TGK arasında ilişki saptamışlardır.<sup>12</sup> Ülkemizde MTHFR A1298C'yi araştıran iki araştırmada<sup>12,28</sup> hem homozigot hem de heterozigot mutasyonla TGK arasında, bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak hiçbir ilişki saptanmadığı gözlenmiştir. Çalışmamızda ve diğer araştırmalarda MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonlarının, hem TGK grubunda hem de kontrol grubunda benzer sıklıkta ve yüksek saptanmasının bu mutasyonların Türk halkında yaygın olarak bulunduğunu gösterdiği kanısındayız.

#### FAKTÖR V LEİDEN (G1691A) MUTASYONU

Faktör V Leiden mutasyonunun TGK ile ilişkisi olup olmadığı konusunda yapılan çalışmaların sonuçları birbirleriyle çelişmektedir. Faktör V Leiden (G1691A) mutasyonu sonucunda pıhtılaşma faktörlerinin bazılarının inaktivasyonu önemli derecede yavaşlamaktadır ve bunun sonucunda tromboza eğilim söz konusu olmaktadır.<sup>36</sup> Faktör V Leiden mutasyon taşıyıcılarının ikinci trimester kayıplarında, ilk trimester düşüklerinden daha fazla riske sahip olduğu ve geç gebelik kaybı ile ilişkili olduğu iddia edilmiştir. Yine Faktör V Leiden homozigot mutasyonlarının erken gebelik kaybı ile ilişkili olduğunu<sup>5</sup> ve Faktör V Leiden mutasyon varlığının TGK ile ilişkili olduğunu gösteren araştırmalar mevcuttur.<sup>6-8</sup> Bu

**TABLO 4: Türkiye'deki tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) ve kalıtsal trombofilii ilişkisi ile ilgili ulaşılabilen araştırmaların ve çalışmamızın özellikleri ve sonuçları.**

Yazar adı, yıl	Bölge	Tgk grubu olgu sayısı	Kontrol grubu sayısı	Abortus sayısı (gestasyon haftası)	Araştırılan kalıtsal trombofililer	TGK ile ilişkisi
Aksoy ve ark., 2005 <sup>17</sup>	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi, Ankara	41	50	≥ 2 abortus (< 20 hafta)	Faktör V Leiden, protrombin G20210A	İlişki yok
Önderoğlu ve ark., 2006 <sup>11</sup>	Hacettepe Üniv. Tıp Fakültesi, Ankara	101	102	≥ 3 abortus (< 24 hafta)	Faktör V Leiden, protrombin G20210A	Faktör V Leiden ve protrombin heterozigot mutasyon ile ilişkili
Altıntaş ve ark., 2007 <sup>18</sup>	Dicle Üniv. Tıp Fakültesi, Diyarbakır	114	185	≥ 3 abortus (< 12 hafta)	Faktör V Leiden, protrombin G20210A	İlişki yok
Tepeli ve ark., 2007 <sup>28</sup>	Osmangazi Üniv Tıp Fakültesi, Eskişehir	101	90	≥ 3 abortus (< 20 hafta)	MTHFR C677T, MTHFR A1298C	İlişki yok
Şahin ve ark., 2008 <sup>19</sup>	Başkent Üniv. Tıp Fakültesi, Ankara	205	100	≥ 2 abortus	Faktör V Leiden, protrombin G20210A, MTHFR C677T	İlişki yok
Yenicesu ve ark., 2009 <sup>12</sup>	Cumhuriyet Üniv. Tıp Fakültesi, Sivas	272	56	≥ 2 abortus (5-12 hafta)	Faktör V Leiden, protrombin G20210A, MTHFR C677T, MTHFR A1298C	Protrombin heterozigot mutasyon ve MTHFR C677T homozigot mutasyon ile ilişkili*
Erminli ve ark., 2009 <sup>21</sup>	Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi, Adana	66	74	Habituel abortus tanımı olgular (< 20 hafta)	Faktör V Leiden, protrombin G20210A, MTHFR C677T	İlişki yok
Şamlı ve ark., 2009 <sup>27</sup>	Kocatepe Üniv. Tıp Fakültesi, Afyon	110	30	≥ 2 abortus	Faktör V Leiden, protrombin G20210A, MTHFR C677T	İlişki yok
Özdemir ve ark., 2010 <sup>30</sup>	Selçuk Üniv. Selçuklu Tıp Fakültesi, Konya	251	50	≥ 3 abortus (< 20 hafta)	Faktör V Leiden, protrombin G20210A, MTHFR C677T	İlişki yok
Demircan Sezer ve ark., 2011	Adnan Menderes Üniv. Tıp Fakültesi, Aydın	108	72	≥ 2 abortus (< 20 hafta)	Faktör V Leiden, protrombin G20210A, MTHFR C677T, MTHFR A1298C	İlişki yok

\*Sadece kadınlarda sonuçları değerlendirildi, eşlerinin sonuçları tabloya dâhil edilmedi.

mutasyonun fetal kayıp riskini iki kat artırdığı,<sup>37,38</sup> özellikle homozigot mutasyonu olanların heterozigot taşıyıcılardan iki kat daha fazla riske sahip olduğu bildirilmektedir.<sup>38</sup> Rey ve ark.nın yaptığı meta-analizin de içinde bulunduğu iki büyük meta-analizde, TKG ile Faktör V Leiden (G1691A) mutasyonu arasında ilişki bulunmuştur.<sup>7,8</sup> Yeni yayınlanan bir meta-analizde de Faktör V Leiden mutasyonlu kadınlarda, geç gebelik kaybında küçük bir mutlak risk artışı olduğu rapor edilmiştir.<sup>39</sup> Ülkemiz dışından yapılan bazı çalışmaların sonuçlarıyla, çalışmamızla uyumlu olarak Faktör V Leiden mutasyonu ile TKG arasında ilişki saptanmamıştır.<sup>40-42</sup>

Faktör V Leiden (G1691A) heterozigot prevalansı beyaz kadınlarda %5 olarak bildirilmektedir.<sup>30</sup> Avustralya'da 22 gestasyon haftasının altındaki nullipar gebe kadınlarda Faktör V Leiden heterozigot ve homozigot mutasyon prevalansı sırasıyla %5.39 ve %0.06'dır.<sup>29</sup> Ülkemizde TKG ve kontrol grubunda, TKG ve Faktör V Leiden ilişkisini araştıran 8 çalışmada (Tablo 4), TKG grubunda Faktör V Leiden heterozigot mutasyon sıklığının %6.1-28.4 ve homozigot mutasyon sıklığının %0-2.4 arasında olduğu gözlenmiştir.<sup>11,12,17-21,27</sup> Bizim çalışma sonuçlarımız da literatürle ve Türkiye'deki diğer araştırma sonuçları ile benzerdir.

Türkiye'de yapılan araştırma sonuçlarını incelediğimizde, TKG ve Faktör V Leiden mutasyon ilişkisini araştıran sekiz araştırmanın<sup>11,12,17-21,27</sup> sadece birinde TKG ile Faktör V Leiden mutasyonunun ilişkili olduğu,<sup>11</sup> 7 çalışmada, çalışmamızla uyumlu olarak ilişkili olmadığı gözlendi.<sup>12,17-21,27</sup> Ayrıca Yenicesu ve ark.nın her iki eşi birlikte değerlendirdikleri çalışmalarında, TKG grubundaki erkeklerde Faktör V Leiden mutasyonunun kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu, ancak, kadınlarda fark olmadığı bildirilmektedir. Aynı çalışmada, TKG'lı çiftlerde eşlerin toplam Faktör V Leiden mutasyonu, kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu için TKG ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır.<sup>12</sup>

### PROTROMBİN (G20210A) GEN MUTASYONU

Trombofil ve hiperkoagülasyon için bir diğer risk faktörü de protrombin (G20210A) gen mutasyonudur. Literatürde beyaz kadınlarda protrombin hete-

rozigot mutasyon prevalansı %2-3 olarak bildirilmektedir.<sup>30</sup> Protrombin gen mutasyonu sıklığının da etnik kökene ve toplumlara göre değiştiği gözlenmektedir.<sup>29,43</sup>

Türkiye'de yapılan araştırmalar incelendiğinde, protrombin heterozigot gen mutasyonunun TKG grubunda %0-7, kontrol grubunda ise %0-5 arasında değiştiği gözlenmektedir.<sup>11,12,17-21,27</sup> Çalışmamızda da protrombin heterozigot gen mutasyonu benzer sıklıkta bulunmuştur. Bu araştırmaların hiçbirinde ve çalışmamızda, TKG ve kontrol grubunda protrombin homozigot gen mutasyonu izlenmemiştir.<sup>11,12,17-21</sup>

Protrombin (G20210A) gen mutasyonu ile TKG arasında ilişki olduğunu bildiren araştırmalar yanında,<sup>7,8</sup> ilişki olmadığını gösteren araştırmalar da mevcuttur.<sup>39,43</sup> İki büyük meta-analizde protrombin gen mutasyonunun TKG ile ilişkili olduğu,<sup>7,8</sup> TKG riskini iki-üç kat artırdığı bildirilmektedir.<sup>7</sup> Diğer araştırmalarda da, protrombin (G20210A) heterozigositesinin yine ikinci trimester kayıpları<sup>5</sup> ve kötü obstetrik sonuç ile ilişkili olduğu rapor edilmektedir.<sup>29</sup> En son yayınlanan bir meta-analizde ise protrombin gen mutasyonunun TKG ile ilişkili olmadığı rapor edilmektedir.<sup>39</sup>

Ülkemizde TKG ve protrombin gen mutasyonu ilişkisi ile ilgili yapılan sekiz araştırmanın<sup>11,12,17-21,27</sup> ikisinde protrombin heterozigot gen mutasyonu ile TKG arasında ilişki olduğu,<sup>11,12</sup> büyük bir çoğunlukta ise (altı çalışmada) çalışmamızla uyumlu olarak ilişkili olmadığı saptanmıştır (Tablo 4).<sup>17-21,27</sup>

Bazı yayınlarda kombine trombofilinin fetal kayıp için en yüksek riske sahip olduğu bildirilmektedir.<sup>33</sup> Bir çalışmada, Faktör V Leiden homozigotluğu ve protrombin (G20210A) heterozigotluğu erken gebelik kaybı ile ilişkili bulunmuştur.<sup>5</sup> Bizim çalışmamızla uyumlu olarak Sotiriadis ve ark., 5 trombofil mutasyonunu (Faktör V Leiden, Faktör V A1299H, protrombin G20210A, MTHFR C677T, MTHFR A1298C) araştırdıkları çalışmada, bu kombine mutasyonların TKG ile ilişkili olmadığını saptamışlardır.<sup>44</sup> Şahin ve ark. da çalışmamızın sonuçları ile benzer olarak, birden fazla trombofil mutasyonunun TKG ile ilişkili olmadığını bildirmekte dirler.<sup>19</sup>

Literatürdeki bilgilerden farklı olarak Türkiye'de yapılan araştırmaların büyük bir çoğunluğunda ve çalışmamızda, Faktör V Leiden ve Protrombin gen mutasyonları ile TGK arasında ilişki bulunamamıştır. Olgu sayımızın az olması ve bu mutasyonların nadir görülmesi nedeni ile daha fazla sayıda olguyu içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız. Ayrıca, asemptomatik kalıtsal trombofili taşıyıcısı kadınların büyük bir çoğunluğunda problemsiz gebelik olduğu bildirilmektedir.<sup>29</sup>

Sonuç olarak, çalışmamızda MTHFR C677T, MTHFR A1298C, Faktör V Leiden (G1691A) ve Protrombin (G20210A) gen mutasyonları tekrarlayan gebelik kaybı ile ilişkili bulunmamıştır. MTHFR C677T ve MTHFR A1298C homozigot ve heterozigot gen mutasyonlarının kontrol grubunda da benzer sıklıkta ve oldukça yaygın olması, tekrarlayan gebelik kaybı ile ilişkili olmadığını ve ülkemizde yaygın olarak bulunduğunu göstermektedir. Bu konuda daha fazla sayıda olguyu içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

## KAYNAKLAR

- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008;90(5 Suppl):S60.
- Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344(16):1222-31.
- Rodríguez-Guillén Mdel R, Torres-Sánchez L, Chen J, Galván-Portillo M, Blanco-Muñoz J, Anaya MA, et al. Maternal MTHFR polymorphisms and risk of spontaneous abortion. *Salud Publica Mex* 2009;51(1):19-25.
- Altomare I, Adler A, Aledort LM. The 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and risk of fetal loss: a case series and review of the literature. *Thromb J* 2007;5:17.
- Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess* 2006;10(11):1-110.
- 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(2):458-62.
- Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003;361(9361):901-8.
- Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA, Sammel MD, Barnhart KT. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2004;164(5):558-63.
- Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000;74(6):1196-9.
- Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132(2):171-96.
- Onderoglu L, Baykal C, Al RA, Demirtas E, Deren O, Gurgey A. High frequency of thrombophilic disorders in women with recurrent fetal miscarriage. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2006;33(1):50-4.
- Yenicesu GI, Cetin M, Ozdemir O, Cetin A, Ozen F, Yenicesu C, et al. A prospective case-control study analyzes 12 thrombophilic gene mutations in Turkish couples with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2010;63(2):126-36.
- Biswas A, Choudhry P, Mittal A, Meena A, Ranjan R, Choudhry VP, et al. Recurrent abortions in Asian Indians: no role of factor V Leiden Hong Kong/Cambridge mutation and MTHFR polymorphism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2008;14(1):102-4.
- Dilley A, Benito C, Hooper WC, Austin H, Miller C, El-Jamil M, et al. Mutations in the factor V, prothrombin and MTHFR genes are not risk factors for recurrent fetal loss. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11(3):176-82.
- Mougiou A, Androutsopoulos G, Karakantza M, Theodori E, Decavalas G, Zoumbos N. Inherited thrombophilia screening in Greek women with recurrent fetal loss. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2008;35(3):172-4.
- Miller CH, De Staercke C, Benson J, Hooper WC, Dilley A, Evatt BL, et al. Elevated factor VII as a risk factor for recurrent fetal loss. Relationship to factor VII gene polymorphisms. *Thromb Haemost* 2005;93(6):1089-94.
- Aksoy M, Tek I, Karabulut H, Berker B, Soylemez F. The role of thrombophilia related to Factor V Leiden and Factor II G20210A mutations in recurrent abortions. *J Pak Med Assoc* 2005;55(3):104-8.
- Altintas A, Pasa S, Akdeniz N, Cil T, Yurt M, Ayyıldız O, et al. Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations in patients with recurrent pregnancy loss: data from the southeast of Turkey. *Ann Hematol* 2007;86(10):727-31.
- Şahin Fİ, Ataç B, Yılmaz Z, Zeyneloğlu HB. [Thrombophilia mutation frequencies in recurrent pregnancy losses]. *Erciyes Med J* 2009;31(2):104-9.
- Özdemir S, Balcı O, Göktepe H, Görkemli H, Taşçı E, Acar H. [Evaluation of the frequency of thrombophilic mutations in patients with recurrent pregnancy loss]. *Genel Tıp Dergisi* 2010;20(3):93-7.
- Eminli İ, Kara M, Yılmaz E, Öge T, Evrüke C. [Evaluation of thrombophilia in habitual abortion cases]. *Zeynep Kamil Med Bull* 2009;40(3):105-9.
- Kang SS, Passen EL, Ruggie N, Wong PW, Sora H. Thermolabile defect of methylenetetrahydrofolate reductase in coronary artery disease. *Circulation* 1993;88(4 Pt 1):1463-9.
- Kang SS, Wong PW, Zhou JM, Sora J, Lessick M, Ruggie N, et al. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in patients with coronary artery disease. *Metabolism* 1988;37(7):611-3.
- Lissak A, Sharon A, Fruchter O, Kassel A, Sanderovitz J, Abramovici H. Polymorphism for mutation of cytosine to thymine at location 677 in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with recurrent early fetal loss. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(1):126-30.



25. Behjati R, Modarressi MH, Jeddi-Tehrani M, Dokoohaki P, Ghasemi J, Zarnani AH, et al. Thrombophilic mutations in Iranian patients with infertility and recurrent spontaneous abortion. *Ann Hematol* 2006;85(4):268-71.
26. Unfried G, Griesmacher A, Weismüller W, Nagele F, Huber JC, Tempfer CB. The C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and idiopathic recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol* 2002;99(4):614-9.
27. Şamlı H, İmirzaloğlu N, Özgöz A, Köken G, Ceylaner S, Ceylaner G. [Genetic thrombophilic defects in women with recurrent fetal loss]. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2009; 19(5):255-64.
28. Tepeli E, Müslümanoğlu MH, Uludağ A, Atlı E, Uzun D, Artan S. [Association between idiopathic recurrent pregnancy losses and the methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms in Eskişehir]. *Osmanlı Tıp Dergisi* 2007;29(1):1-11.
29. Said JM, Higgins JR, Moses EK, Walker SP, Borg AJ, Monagle PT, et al. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2010;115(1):5-13.
30. Stephenson M, Kutteh W. Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50(1):132-45.
31. Wiwanitkit V. Roles of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in repeated pregnancy loss. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005;11(3):343-5.
32. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, d'Addetta M, Cappucci G, Vecchione G, et al. Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses. *Thromb Haemost* 1997;77(5):822-4.
33. Brenner B, Sarig G, Weiner Z, Younis J, Blumenfeld Z, Lanir N. Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetal loss without apparent cause. *Thromb Haemost* 1999;82(1):6-9.
34. Wrambsy ML, Sten-Linder M, Bremme K. Primary habitual abortions are associated with high frequency of factor V Leiden mutation. *Fertil Steril* 2000;74(5):987-91.
35. Sazci A, Ergul E, Kaya G, Kara I. Genotype and allele frequencies of the polymorphic methylenetetrahydrofolate reductase gene in Turkey. *Cell Biochem Funct* 2005;23(1):51-4.
36. Griffin JH, Heeb MJ, Kojima Y, Fernández JA, Kojima K, Hackeng TM, et al. Activated protein C resistance: molecular mechanisms. *Thromb Haemost* 1995;74(1):444-8.
37. Tormene D, Simioni P, Prandoni P, Luni S, Inella B, Sabbion P, et al. The risk of fetal loss in family members of probands with factor V Leiden mutation. *Thromb Haemost* 1999;82(4):1237-9.
38. Meinardi JR, Middeldorp S, de Kam PJ, Koopman MM, van Pampus EC, Hamulyák K, et al. Increased risk for fetal loss in carriers of the factor V Leiden mutation. *Ann Intern Med* 1999;130(9):736-9.
39. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, Lindqvist PG, Dizon-Townson D, Said J, et al. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med* 2010;7(6):e1000292.
40. Kutteh WH, Park VM, Deitcher SR. Hypercoagulable state mutation analysis in white patients with early first-trimester recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 1999;71(6):1048-53.
41. Yusoff NM, Abdullah WZ, Ghazali S, Othman MS, Baba AA, Abdullah N, et al. The absence of factor V Leiden mutation in Malays with recurrent spontaneous abortions. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 2002;42(2):164-6.
42. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, Spong CY, Thom E, Wendel G Jr, et al; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol* 2005;106(3):517-24.
43. Silver RM, Zhao Y, Spong CY, Sibai B, Wendel G Jr, Wenstrom K, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (NICHD MFMU) Network. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol* 2010;115(1):14-20.
44. Sotiriadis A, Vartholomatos G, Pavlou M, Kollaitis N, Dova L, Stefos T, et al. Combined thrombophilic mutations in women with unexplained recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2007;57(2):133-41.