



# Açıklanamayan İnfertilite Etiyolojisinde Kalıtsal Trombofili Nedenleri Bir Risk Faktörü Olarak İncelenmemelidir

Cengiz Beyan<sup>1</sup>, Esin Beyan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

<sup>2</sup>Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

Bakırköy Tıp Dergisi 2016;12:101-102

Sayın Editör,

Derginizde yayınlanan Adıgüzel ve arkadaşlarına ait açıklanamayan infertilite etiolojisinde olası risk faktörü olarak kalıtsal trombofilinin yerine dair araştırmayı büyük bir ilgi ile okuduk (1). Çelişkili bulduğumuz bazı hususları belirtmek istiyoruz.

Bu çalışmada kalıtsal trombofilinin belirlenebilmesi amacıyla olgularda faktör V Leiden ve protrombin gen G20210A mutasyonları ile metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T polimorfizmi varlığı çalışılmıştır. Güncel kaynaklar kalıtsal trombofili paneli olarak aktive protein C direnci veya faktör V Leiden, protrombin gen G20210A mutasyonu, protein C, protein S ve antitrombin aktivitelerinin çalışılmasını önermektedirler (2). Sık görülen kalıtsal trombofili nedenleri faktör V Leiden ve protrombin gen G20210A mutasyonu olup, birlikte kalıtsal trombofilili olguların %50-60'ını meydana getirirler. Kalıtsal doğal antikoagulan eksiklikleri olan antitrombin, protein C ve protein S eksiklikleri ise geriye kalan olguların önemli bir kısmını oluşturur (2). Çok az sayıda olgu disfibrinojenemi ile ilişkilidir. Bu çalışmada doğal antikoagulan eksikliklerinin belirlenmesinde kullanılan

protein C, protein S ve antitrombin aktiviteleri değerlendirilmemiştir.

Diğer taraftan, yazarlar tarafından MTHFR C677T polimorfizmi kalıtsal trombofilinin bir nedeni olarak tanımlanmıştır. 2007 yılında yayınlanan Bezemer ve arkadaşlarının yürüttüğü büyük bir çalışma MTHFR C677T polimorfizminin venöz tromboz riskine etkisini değerlendirmeyi amaçlamıştır (3). Derin ven trombozu veya pulmoner embolili 4375 hasta ile 4856 kontrol olgusunu içeren bu çalışmada elde edilen sonuç venöz tromboembolizm etiolojisinde MTHFR C677T polimorfizminin küçük bir etkisinin dahi olamayacağıdır. Başka çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiş olup, 2013 yılında Simone ve arkadaşları tarafından yayınlanan, ülkemiz verilerini de içeren ve 11.000 olgu ile 21.000 kontrolü içeren bir meta-analizde de MTHFR C677T polimorfizminin venöz tromboembolizme herhangi bir etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir (4,5). 2013 yılında yayınlanan "American College of Medical Genetics and Genomics" kılavuzu giderek artan kanıtlar karşısında MTHFR polimorfizminin rutin trombofili değerlendirmesinin bir parçası olarak istenmemesi gerektiğini bildirmiştir (6). Esasen, MTHFR C677T çok yaygın gözlenen bir polimorfizm olup, 2005 yılında Sazcı ve arkadaşlarının yayınladıkları verilere göre ülkemizde sağlıklı insanlardaki MTHFR polimorfizm sıklıkları C677T (heterozigot) için %42,9 ve T677T (homozigot) için ise %9,6 gibi yüksek değerlerdedir (7).

Vurgulanması gereken bir diğer husus ise araştırmacıların incelediği açıklanamayan infertiliteli olgularda

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Dr. Cengiz Beyan, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Telefon / Phone: +90-312-304-4103

Elektronik posta adresi / E-mail address: cbeyan@gata.edu.tr

Geliş tarihi / Date of receipt: 02 Şubat 2016 / February 02, 2016

Kabul tarihi / Date of acceptance: 14 Mart 2016 / March 14, 2016

kalıtsal trombofilili nedenlerinin araştırılmasının gerekip gerekmediğidir. Casadei ve arkadaşları 100 açıklanamayan infertiliteli kadın ile infertilitesi olmayan 200 kadını karşılaştırdıkları çalışmalarında faktör V Leiden, protrombin gen G20210A mutasyonu ve MTHFR C677T yönünden anlamlı fark bulmamışlardır (8). 2012 yılında yayınlanan Steinvil ve arkadaşlarının çalışmasına göre açıklanamayan yardımcı üreme teknikleri yetersizliklerinde gerek trombofilili taramasının, gerekse antikoagulan tedavinin endikasyonu bulunmamaktadır (9). "British Committee for Standards in Haematology" tarafından hazırlanan kalıtsal trombofilili kılavuzu yardımcı üreme teknikleri kullanılan asemptomatik bireylerde test yapıl-

mamasını istemektedir (10). Son olarak, "American Society for Reproductive Medicine" infertilite değerlendirilmesinde hastalara trombofilili testlerinin uygulanmasını önermemektedir (11).

Sonuç olarak, infertilite etiyolojisinde olası risk faktörü olarak kalıtsal trombofilili nedenleri incelenmemelidir. Kalıtsal trombofilili nedenlerinin araştırılmasına ihtiyaç duyulan durumlarda MTHFR C677T polimorfizmi varlığı araştırılmamalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Genetik polimorfizm, infertilite, kalıtsal trombofilili, metilentetrahidrofolat redüktaz, trombofilili

## KAYNAKLAR

1. Adıgüzel Fİ, Adıgüzel C, Seyfettinoğlu S, Ürünsak İF. Açıklanamayan infertilite etiyolojisinde olası risk faktörü olarak herediter trombofilinin yeri. Bakırköy Tıp Dergisi 2015; 11: 162-166.
2. Beyan C. Trombofilili. HematoLog 2014; 4: 389-400.
3. Bezemer ID, Doggen CJ, Vos HL, Rosendaal FR. No association between the common MTHFR 677C→T polymorphism and venous thrombosis: results from the MEGA study. Arch Intern Med 2007; 167: 497-501.
4. Tsai AW, Cushman M, Tsai MY, et al. Serum homocysteine, thermolabile variant of methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR), and venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). Am J Hematol 2003; 72: 192-200.
5. Simone B, De Stefano V, Leoncini E, et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylene-tetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. Eur J Epidemiol 2013; 28: 621-647.
6. Hickey SE, Curry CJ, Toriello HV. ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. Genet Med 2013; 15: 153-156.
7. 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: 51-54.
8. Casadei L, Puca F, Privitera L, Zamaro V, Emidi E. Inherited thrombophilia in infertile women: implication in unexplained infertility. Fertil Steril 2010; 94: 755-757.
9. Steinvil A, Raz R, Berliner S, et al. Association of common thrombophilias and antiphospholipid antibodies with success rate of in vitro fertilisation. Thromb Haemost 2012; 108: 1192-1197.
10. Baglin T, Gray E, Greaves M, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. Br J Haematol 2010; 149: 209-220.
11. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertil Steril 2015; 103: e44-e50.