

DOI: 10.14235 /bs.2018.2052

Manuscript Type: Original Article

Turkish Title: Tekrarlayan Düşükleri Olan Kadınlarda Faktör XII Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Turkish Running Head: Tekrarlayan Düşüklerde Faktör XII Aktivitesi

Title: Evaluation of Factor XII Activity in Women with Recurrent Miscarriages

Running Head: Factor XII Activity in Recurrent Miscarriages

Authors: Nilay KARACA¹, LEBRİZ HALE AKTÜN²

Institutions: ¹Gaziosmanpaşa Medicalpark Hastanesi, Kadın hastalıkları ve Doğum, İstanbul, Türkiye

²Medipol Üniversitesini Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Address for Correspondence: Nilay KARACA, Gaziosmanpaşa Medicalpark Hastanesi, Kadın hastalıkları ve Doğum, İstanbul, Türkiye

E- mail: karacanilay@hotmail.com

Cite this article as: Karaca N and Aktün LH. Evaluation of Factor XII Activity in Women with Recurrent Miscarriages. Bezmialem Science 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2052

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Karaca N and Aktün LH. Evaluation of Factor XII Activity in Women with Recurrent Miscarriages. Bezmialem Science 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2052

©Copyright 2018 by Bezmialem Vakif University - Available online at www.bezmialemscience.org

Öz

Amaç: Amacımız tekrarlayan düşükleri olan kadınlarda faktör XII aktivitesinin aPTT ölçümüyle değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma 2014-2016 yılları arasında tekrarlayan düşük problemi ile kliniğimize başvuran toplam 145 hastada yapıldı. Dahil olma kriterleri olarak 12. gebelik haftanın altında ardışık 2 tane ya da ardışık olmayan 3 tane düşük hikayesi olan hastalar alındı. Faktör XII aktivitesi aPTT bakılarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 145 tekrarlayan düşükleri olan kadınların ortalama yaşları $28.4 (\pm 7.6)$ ve ortalama düşük sayısı ise 2 olarak tespit edildi. Ortalama Faktör XII aktivitesi $\% 106.19 \pm 33.62$ (90-200) bulundu. Hastaları $\%6.8$ 'inde (n=10) faktör XII aktivitesi $\%60$ dan küçük olarak bulundu. Faktör XII aktivitesi $\% 35$ 'in altında toplam 3 vaka vardı. $\%93.2$ (n=135) hastada faktör XII aktivitesi $\%60$ 'dan büyük olarak bulundu.

Sonuç: Tekrarlayan düşükleri olan vakalarda rutin trombofilik faktörlerin araştırılması sırasında en azından aPTT ölçümünde yapılması tanı açısından faydalı olabilir. Uzamış aPTT si olan kadınlarda açıklayıcı bir sebep yoksa, her ne kadar nadir de olsa faktör XII bakılması önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Tekrarlayan düşükler, aPTT, FaktörXII

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Karaca N and Aktün LH. Evaluation of Factor XII Activity in Women with Recurrent Miscarriages. Bezmialem Science 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2052

©Copyright 2018 by Bezmialem Vakif University - Available online at www.bezmialemscience.org

Abstract

Objective: Our aim is the evaluation of factor XII activity in women with recurrent miscarriages by aPTT measurement.

Material and Methods: This study was conducted in a total of 145 patients admitted to our clinic with recurrent miscarriage between 2014 and 2016. The inclusion criteria were 2 consecutive or 3 non-consecutive low-grade patients under 12th gestational week. Factor XII activity was assessed by aPTT.

Results: The mean age of women with 145 recurrent miscarriages included in the study was 28.4 (\pm 7.6) and the mean number of abortions was 2.

The mean Factor XII activity was 106.19 \pm 33.62% (90-200). Factor XII activity was found to be less than 60% in 6.8% (n = 10) of the patients. There were a total of 3 cases under 35% of the activity of Factor XII. Factor XII activity in the patient was found to be greater than 60% in 93.2% (n = 135) patients.

Conclusion: In the case of recurrent miscarriages, at least aPTT measurement during routine thrombophilic factors may be useful for diagnosis. If there is no explanatory reason in women with prolonged aPTT, factor XII may be advisable, although rarely

Keywords: Recurrent miscarriages, aPTT, Factor XII

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Karaca N and Aktün LH. Evaluation of Factor XII Activity in Women with Recurrent Miscarriages. *Bezmialem Science* 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2052

©Copyright 2018 by Bezmialem Vakif University - Available online at www.bezmialemscience.org

GİRİŞ

Tekrarlayan düşükler infertilitenin en önemli nedenlerinden birisi olup reproduktif dönemdeki kadınların %2 ile 4'ünü etkiler (1). Tekrarlayan düşükler, 20. gebelik haftasından önce ardışık 2 ya da ardışık olmayan 3 ve üzeri olan gebelik kaybı olarak tanımlanır (2). Üstelik önceki gebelikte oluşan düşük sayısı arttıkça da takibeden gebelikte düşük yapma olasılığı daha da artar (3). Pek çok etyolojik faktörler olmasına rağmen hala daha tekrarlayan düşüklerin %30 ile 40'ında belirli bir neden tespit edilememektedir (4,5).

Erken trofoblastik invazyon sırasında fibrinolitik sistemin önemli rolü olmaktadır (6). Bu nedenle fibrinolitik sistemi olumsuz etkileyen faktör XII a eksikliği ya da plazminojen aktivatör inhibitörün artışı gibi nedenler trofoblastik invazyonu kısıtlayabilir (6). Trombofilik faktörlerin tekrarlayan düşükler etyolojisindeki etkileri 1990'lı yıllarda ilk kez tanımlandıktan sonra herediter trombofililerin etkileriyle ilgili çok sayıda çalışma bildirilmiştir (7,8). Edinsel trombofililerden ise özellikle antifosfolipid sendromunun tekrarlayan düşük etyolojisindeki rolleri iyi araştırılmış olmasına rağmen bu konu da nadir bir durum olan kazanılmış faktör XII eksikliğinin de bir neden olabileceği bildirilmiştir (9). Ancak bazı çalışmalar edinilmiş faktör XII eksikliğinin, tekrarlayan düşüğü olup antifosfolipid antikorları pozitif hastaların bir alt grubu olabileceğine dikkat çekmişlerdir (10,11).

Faktör XII eksikliği otosomal resesif geçişli olarak herediter kaynaklı ya da antifosfolipid sendromunun alt grubu içerisinde edinilmiş kökenli olarak tekrarlayan düşüklerin nadir bir nedeni olabilir (12). Faktör XII eksikliğinin tekrarlayan düşükler ile olan ilişkisi konusunda pek çok çalışma bildirilmiştir (6, 13, 14).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda, tekrarlayan düşükleri olan kadınlarda faktör XII aktivitesinin indirekt göstergesi olan aPTT ölçümünün değerlendirilmesini planladık.

YÖNTEMLER

Bu çalışma 2014-2016 yılları arasında tekrarlayan düşük problemi ile kliniğimize başvuran toplam 145 hastada yapıldı. Çalışma öncesi etik onay ve hastalardan kabul onayı alındı. Dahil olma kriterleri olarak American Fertilité Cemiyetinin 2012 yılındaki komite görüşündeki tanımlama kriterini içeren 12. gebelik haftanın altında ardışık 2 tane ya da ardışık olmayan 3 tane düşük hikayesi olan hastalar alındı. Hastaların paternal ve maternal karyotip analizi ile herediter trombofili nedenlerinden protrombin gen mutasyonu ve faktör V leiden mutasyon analizi homozigot normal idi. Protein C ve protein S aktivitesi problemi olmayan hastalar gruba dahil edildi. Faktör XII aktivitesini değerlendirmek için indirekt bir gösterge olan aPTT bakıldı. Aynı zamanda aPTT'nin etkilenebileceği durumlardan gebelik, inflamasyon, yaş ve otoantikörler; hastalardan gebelik testi, CRP, antikardiolipin antikor IgM ve IgG, lupus antikoagülan ve antinükleer antikor bakılarak değerlendirildi. Hastanemizde aPTT ölçümü Behring koagülasyon sistemi (BCS; Dade Behring Inc., Liederbach, Germany) kullanılarak yapıldı. Plazma (George King Bio-Medical Inc., St. Overland Park, KS, USA) Pathromtin SL (Dade Behring Inc.) ve 0.02 mol/L CaCl₂ (Calcium Chloride) (Sysmex International Reagents Co., Ltd., Kobe, Japan) ile

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Karaca N and Aktün LH. Evaluation of Factor XII Activity in Women with Recurrent Miscarriages. *Bezmialem Science* 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2052

inkübe edildi. Bu karışım hasta yada standart plazma ile inkübe edildi ve pıhtılaşma zamanı kaydedildi. Aktivite standart insan plazma referansı yüzdesi olarak belirtildi ve cut-off levels 10, 35, 60, and 150 değerlendirildi.

İstatistiksel analiz için windows SPSS 21.0 software kullanıldı. Devamlı değişkenler \pm standart deviasyon (SD) ve kategorik değişkenler ise sayı olarak ifade edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 145 tekrarlayan düşükleri olan kadınların karakteristik özellikleri Tablo-1 de özetlenmiştir. Ortalama yaşları $28.4 (\pm 7.6)$ ve ortalama düşük sayısı ise 2 olarak tespit edildi.

Tablo-2 de ise çalışma grubunun faktör XII eksikliğinin indirekt göstergesi olarak aPTT dağılımı % olarak gösterildi. Ortalama PT yüzdesi 106.19 ± 33.62 (90-200) bulundu. Hastaların %6.8'inde (n=10) PT yüzdesi %60 dan küçük olarak bulundu. PT yüzdesinin % 35'in altında toplam 3 vaka vardı. %93.2 (n=135) hastada PT yüzdesi %60'dan büyük olarak bulundu.

TARTIŞMA

Fibrinolitik sistem plasental invazyon sırasında oldukça önemli bir role sahip olduğundan, son yıllardaki çalışmalar tekrarlayan gebelik kayıpları gibi obstetrik komplikasyonlarda bu konuyu araştırmaya odaklanmıştır. Daha önceki çalışmalar faktör XII eksikliğinin tekrarlayan düşükleri olan hastalarda %2.9-15 arasında bildirmelerine rağmen (14-16) biz çalışmamızda faktör XII eksikliğinin indirekt göstergelerinden biri olan aPTT aktivitesini çok da farklı olmayacak şekilde %2.06 olarak bulduk.

Genel olarak bilinen trombofili nedenleriyle beraber, faktör XII aktivitesinin de anlamlı olarak tekrarlayan düşükleri olan kadınlarda azaldığı gösterilmiştir (17, 18). Faktör XII'nin hem koagülasyon hem de fibrinolitik yol üzerinde etkisi olmasına rağmen henüz hangi mekanizmayla tekrarlayan düşüklere neden olabileceği netleşmemiştir (19,20). Ancak çalışmaların genel sonuçlarına göre faktör XII eksikliğinin kanamaya eğilimin artışıyla çok tromboembolik etkisi ile bu patolojide rolü olabileceği bildirilmektedir (14,21). Özellikle hemokoryoendotelyal damarlarda, faktör XII eksikliği ile oluşan muhtemel plasental mikrotrombüsler, düşükle sonuçlanan gebeliklere neden olmaktadır (14,22). Yapılan pek çok çalışmada, geleneksel trombofililer kadar faktör XII aktivitesinin azlığının da tekrarlayan düşüklere bu mekanizmayla rol aldığı göstermiştir (17). İlginç olan tahmin edilen bu patofizyolojiye rağmen neden bazı araştırmacıların bizim çalışmamızda olduğu gibi faktör XII aktivitesinin azalması ile tekrarlayan düşüklere arasındaki ilişkiyi daha az oran da tespit edip, bazılarının ise bu ilişkiyi daha fazla oranda bulmasıdır. Yine bizim çalışmamıza benzer şekilde Yamada ve arkadaşları da tekrarlayan düşük vakalarıyla faktör XII aktivitesinin azlığını %2-4 arasında bulmuşlardır (16). Bu tutarsızlığın muhtemel nedeni, bazı çalışmaların dizaynındaki farklılıklardan ya da değişik genetik

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Karaca N and Aktün LH. Evaluation of Factor XII Activity in Women with Recurrent Miscarriages. *Bezmialem Science* 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2052

faktörlerden dolayı bazı fenotipik farklılıklardan olabilir (14). Çok yakın bir zamanda yapılan bir çalışmada bu konuyu destekler şekilde, faktör XII gen lokusundaki ya da bu gen lokusuna yakın bölgede oluşan etkilerin, hem faktör XII aktivitesi hem de trombotik hastalığa hassasiyeti oluşturduğu bildirilmiştir (23).

Faktör XII aktivitesinin azalmasına neden olan sebeplerden bir tanesi de faktör XII ye karşı gelişen antikorlar olabilir (11). Ya da faktör XII aktivitesini azaltan antifosfolipid antikorların varlığı da tekrarlayan düşüklere neden olabilir (24). Üstüne üstlük bazı çalışmalar da, lupus antikoagülanı ve antifosfolipid antikorları pozitif olan hastalarda faktör XII aktivitesinin azalmasına neden olan ve faktör XII'nin kendisine karşı oluşmuş antikorlar olabileceğini de ek olarak bildirmişlerdir (10). Her ne kadar faktör XII aktivitesinin azalması çalışmaların çoğunda tekrarlayan düşüklere ilişkilendirilmiş olsa da bazı çalışmalar aksine gebelik kayıplar ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir (25). Hatta faktör XII aktivitesinin azalmış olmasına rağmen aPTT sonuçlarının normal sınırlar içerisinde olabileceğini bildiren çalışmalarda olmuştur (17).

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı vaka sayımızın azlığı ve aPTT süreleri patolojik bulduğumuz vakalardaki faktör XII düzeylerinin ölçülmemiş olmasıdır. Ayrıca kontrol grubumuzda olmadığından verilerimizin karşılaştırılmamış olması da çalışmamızın eksiklerinden biridir. Belki de tekrarlayan düşüklere olmadan sağlıklı çocukları olan hastalarla karşılaştırılan başka bir çalışma dizaynında elde ettiğimiz sonuçlar farklı yorumlanabilir.

Sonuç olarak, tekrarlayan düşüklere olan vakalarda çelişkili veriler olmasına rağmen rutin trombofilik faktörlerin araştırılması sırasında en azından aPTT ölçümünde yapılması tanı açısından faydalı olabilir. Uzamış aPTT si olan kadınlarda açıklayıcı bir sebep yoksa, her ne kadar nadir de olsa faktör XII bakılması önerilebilir.

KAYNAKLAR

- 1- Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. Fertil Steril. 2010;93:1234–1243.
- 2- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril. 2013;99:63.
- 3- Gao H, Tao FB. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis update. Thromb Res.2015;135:339–346.
- 4- Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. Rev Obstet Gynecol. 2009;2:76–83.
- 5- Sergi C, Al Jishi T, Walker M. Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a metaanalysis and systematic review of the causal association. Arch Gynecol Obstet. 2015;291:671–679.

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Karaca N and Aktün LH. Evaluation of Factor XII Activity in Women with Recurrent Miscarriages. Bezmialem Science 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2052

- 6- Sotiriadis A, Makrigiannakis A, Stefos T, Paraskevaïdis E, Kalantaridou SN. Fibrinolytic defects and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2007 May;109(5):1146-55.
- 7- 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;82:6-9.
- 8- Sanson BJ, Fierich PW, Simioni P, Zanardi S, Hilsman MV, Girolami A, ten Cate JW, Prins MH. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C, and protein S deficient women. *Thromb Haemost.* 1996;75:387-388.
- 9- Asherson RA, Cervera R. "Primary", "secondary" and other variants of antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 1994;3:293-298.
- 10- Jones DW, Mackie IJ, Gallimore MJ, Winter M. Antibodies to factor XII and recurrent fetal loss in patients with the anti-antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.* 2001;113:550-552.
- 11- Jones DW, Gallimore MJ, Winter M. Antibodies to factor XII: a possible predictive marker for recurrent fetal loss. *Immunobiology.* 2003;207:43-46.
- 12- Ozgu-Erdinc AS, Togrul C, Aktulay A, Buyukkagnıcı U, Yapar Eyi EG, Erkaya S. Factor XII (Hageman) levels in women with recurrent pregnancy loss. *J Pregnancy.* 2014;2014:459192.
- 13- Inomo A., Sugi T., Fujita Y., Matsubayashi H., Izumi S.-I., Mikami M. The antigenic binding sites of autoantibodies to factor XII in patients with recurrent pregnancy losses. *Thrombosis & Haemostasis.* 2008;99(2):316-323.
- 14- Pauer H.-U., Burfeind P., Köstering H., Emons G., Hinney B. Factor XII deficiency is strongly associated with primary recurrent abortions. *Fertility and Sterility.* 2003;80(3):590-594.
- 15- Dendrinou S., Deliveliotou A., Anastasiou A., Creatsas G. K. Role of coagulation factor XII in unexplained recurrent abortions in the Greek population. *Journal of Reproductive Medicine.* 2014;59(1-2):56-62.
- 16- Yamada H., Kato E. H., Kobashi G., Ebina Y., Shimada S., Morikawa M., Yamada T., Sakuragi N., Fujimoto S. Recurrent pregnancy loss: etiology of thrombophilia. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis.* 2001;27(2):121-129.
- 17- Matsubayashi H, Sugi T, Suzuki T, Uchida N, Atsumi H, Izumi S, Mikami M. Decreased factor XII activity is associated with recurrent IVF-ET failure. *Am J Reprod Immunol.* 2008 Apr;59(4):316-22.
- 18- Halbmayr WM, Haushofer A, Schon R, Mannhalter C, Strohmmer E, Baumgarten K, Fischer M: The prevalence of moderate and severe FXII (Hageman factor) deficiency among the normal population: evaluation of the incidence of FXII deficiency among 300 healthy blood donors. *Thromb Haemost* 1994;71:68-72.

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Karaca N and Aktün LH. Evaluation of Factor XII Activity in Women with Recurrent Miscarriages. *Bezmialem Science* 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2052

- 19- Ogasawara MS, Aoki K, Katano K, Ozaki Y, Suzumori K. Factor XII but not protein C, protein S, antithrombin III, or factor XIII is a predictor of recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2001;75:916–9.
- 20- Girolami A, Randi ML, Gavasso S, Lombardi AM, Spiezia F. The occasional venous thromboses seen in patients with severe (homozygous) FXII deficiency are probably due to associated risk factors: a study of prevalence in 21 patients and review of the literature. *J Thromb Thrombolysis* 2004;17:139–43.
- 21- Farsetti A, Misiti S, Citarella F, Felici A, Andreoli M, Fantoni A, et al. Molecular basis of estrogen regulation of Hageman factor XII gene expression. *Endocrinology* 1995;136:5076–83.
- 22- Rai R, Regan L. Obstetric complications of antiphospholipid antibodies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997;9:387–90. 31.
- 23- Soria JM, Almasy L, Souto JC, Bacq D, Buil A, Faure A, et al. A quantitative-trait locus in the human factor XII gene influences both plasma factor XII levels and susceptibility to thrombotic disease. *Am J Hum Genet* 2002;70:567–74.
- 24- Carmona F, Lazaro I, Reverter JC, Tassies D, Font J, Cervera R, Balasch J: Impaired factor XIIa-dependent activation of fibrinolysis in treated antiphospholipid syndrome gestations developing late-pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:457–465.
- 25- Matsuura T, Kobayashi T, Asahina T, Kanayama N, Terao T: Is factor XII deficiency related to recurrent miscarriage? *Semin Thromb Hemost* 2001; 27:115–120.

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Karaca N and Aktün LH. Evaluation of Factor XII Activity in Women with Recurrent Miscarriages. *Bezmialem Science* 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2052

Tablo 1. Çalışma grubunun demografik özellikleri

| | Ortalama | Min-Max |
|-----------------------|----------|---------|
| Yaş (ort±SD) (yıl) | 28,4±7.6 | 19-37 |
| Gravida | 4 | 2-9 |
| Abortus | 2 | 2-8 |
| Daha önce canlı doğum | 0 | 0-2 |

Tablo 2. Habitüel abortuslu kadınlardaki Faktör XII seviyesinin değerlendirmede kullanılan PT dağılımı yüzdesi

| PT dağılımı | n=145 | % | Mean±SD |
|-------------|-------|------|--------------|
| < %10 | 1 | 0,3 | 0,9 |
| %10-35 | 2 | 1,4 | 23,65±7,49 |
| %35-60 | 7 | 5,1 | 49,71±6,71 |
| %60-150 | 117 | 81,1 | 103,47±18,23 |
| %150-200 | 18 | 12,1 | 179,61±15,41 |
| Total | 145 | 100 | 106,19±33,62 |

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Karaca N and Aktün LH. Evaluation of Factor XII Activity in Women with Recurrent Miscarriages. *Bezmialem Science* 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2052