

Tekrarlayan Düşükleri Olan Kadınlarda Faktör XII Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Factor XII Activity in Women with Recurrent Miscarriages

Nilay KARACA¹ , Lebriz Hale AKTÜN² 

¹Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Medikalpark Gaziosmanpaşa Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

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

Yöntemler: Bu çalışma 2014-2016 yılları arasında tekrarlayan düşük problem ile kliniğimize başvuran toplam 145 hastada yapıldı. Dahil olma kriterleri olarak 12. gebelik haftasının 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 (±7.6) ve ortalama düşük sayısı ise 2 olarak tespit edildi. Ortalama Faktör XII aktivitesi %106.19±33.62 (90-200) bulundu. Hastaların %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 ölçümününün 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

ABSTRACT

Objective: Our aim is to evaluate factor XII activity in women with recurrent miscarriages by active partial thromboplastin time (aPTT) measurement.

Methods: This study was conducted in 145 patients admitted to our clinic with recurrent miscarriages between 2014 and 2016. The inclusion criteria were two consecutive or three non-consecutive miscarriages in low-grade patients under the 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 (±7.6) years and the mean number of abortions was 2. The mean factor XII activity was 106.19±33.62% (range, 90-200). Factor XII activity was found to be <60% in 6.8% (n=10) of the patients. There were a total of three cases with <35% factor XII activity. Factor XII activity was found to be >60% in 93.2% (n=135) of the patients.

Conclusion: In the case of recurrent miscarriages, at least aPTT measurement during routine thrombophilic factors may be useful for diagnosis. Investigation of factor XII may be suggested to the patient have prolonged aPTT.

Keywords: Recurrent miscarriages, aPTT, Factor XII

Giriş

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 takip eden gebelikte düşük yapma olasılığı daha da artar (3). Pek çok etyolojik faktörler olmasına rağmen tekrarlayan düşüklerin %30 ile 40'ında hala 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 konuda nadir bir durum olan kazanılmış faktör XII eksikliğinin de bir neden olabileceği bildirilmiştir (9). Ancak bazı çalışmalar edinilmiş

Cite this article as: Karaca N, Aktün LH. Evaluation of Factor XII Activity in Women with Recurrent Miscarriages. Bezmalem Science 2018; 6(4): 279-82.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Nilay KARACA, Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-mail: karacanilay@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 05.07.2017

Kabul Tarihi / Accepted: 23.10.2017

©Telif Hakkı 2018 Bezmalem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmalemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Bezmalem Vakıf University - Available online at www.bezmalemscience.org

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 düşüklere nadir bir nedeni olabilir (12). Faktör XII eksikliğinin tekrarlayan düşüklere ile olan ilişkisi konusunda pek çok çalışma bildirilmiştir (6, 13, 14).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda, tekrarlayan düşüklere 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 İstanbul Medipol Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (10840098-604.01.01-E.9537) alındı ve hastalardan kabul onayı alındı. Dahil olma kriterleri olarak American Fertilite 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 trombofilik 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

Tablo 1. Çalışma grubunun demografik özellikleri

	Ortalama	min-maks
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±SS
<%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

antikör IgM ve IgG, lupus antikoagülan ve antinükleer antikör 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 inkübe edildi. Bu karışım hasta ya da standart plazma ile inkübe edildi ve pıhtılaşma zamanı kaydedildi. Aktivite standart insan plazma referansı yüzdesi olarak belirtildi ve cut-off seviyesi 10, 35, 60 ve 150 değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 21.0 (IBM Corp.; Armonk, NY, ABD) software kullanıldı. Devamlı değişkenler ± standart deviasyon (SD) ve kategorik değişkenler ise sayı olarak ifade edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 145 tekrarlayan düşüklere olan kadınların karakteristik özellikleri Tablo-1 de özetlenmiştir. Ortalama yaşları 28,4 (±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'tan küçük olarak bulundu. PT yüzdesinin %35'in altında toplam 3 vaka vardı. %93,2 (n=135) hastada PT yüzdesi %60'tan büyük olarak bulundu.

Tartışma

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 düşüklere 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 trombofilik nedenleriyle beraber, faktör XII aktivitesinin de anlamlı olarak tekrarlayan düşüklere 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 düşüklerde bu mekanizmayla rol aldığı gösterilmiştir (17). İlginç olan tahmin edilen bu patofizyolojiye rağmen neden bazı araştırmacıların bizim çalışmamızda olduğu gibi faktör XII aktivitesinin azalması ile tekrarlayan düşükler 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 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 düşüklerle 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

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

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Medipol Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (10840098-604.01.01-E.9537) alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - N.K, L.H.A.; Tasarım - N.K, L.H.A.; Denetleme - N.K, L.H.A.; Kaynaklar - N.K, L.H.A.; Gereçler - N.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - N.K.; Analiz ve/veya Yorum - N.K, L.H.A.; Literatür Taraması - N.K, L.H.A.; Yazıyı Yazan - N.K; Eleştirel İnceleme - L.H.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını belirtmiştir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of İstanbul Medipol University Non-Interventional Clinical Trials Ethics Committee (10840098-604.01.01-E.9537).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - N.K., L.H.A.; Design - N.K., L.H.A.; Supervision - N.K., L.H.A.; Fundings - N.K, L.H.A.; Materials - N.K.; Data Collection and/or Processing - N.K.; Analysis and/or Interpretation - N.K, L.H.A.; Literature Review - N.K, L.H.A.; Writing - N.K.; Critical Review - L.H.A.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

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: 1234-43. [\[CrossRef\]](#)
2. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 99: 63. [\[CrossRef\]](#)
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: 339-46. [\[CrossRef\]](#)
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: 671-9. [\[CrossRef\]](#)
6. Sotiriadis A, Makriganakis A, Stefanos T, Paraskevidis E, Kalantariidou SN. Fibrinolytic defects and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 1146-55. [\[CrossRef\]](#)
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. [\[CrossRef\]](#)
8. Sanson BJ, Fierich PW, Simioni P, Zanardi S, Hilsman MV, Girolami A, et al. The risk of abortion and stillbirth in anti-thrombin-, protein C, and protein S deficient women. *Thromb Haemost* 1996; 75: 387-8. [\[CrossRef\]](#)

9. Asherson RA, Cervera R. "Primary", "secondary" and other variants of antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1994; 3: 293-8. [\[CrossRef\]](#)
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: 550-2. [\[CrossRef\]](#)
11. Jones DW, Gallimore MJ, Winter M. Antibodies to factor XII: a possible predictive marker for recurrent fetal loss. *Immunobiology* 2003; 207: 43-6. [\[CrossRef\]](#)
12. Ozgu-Erdinc AS, Togrul C, Aktulay A, Buyukkagıncı U, Yapar Eyi EG, Erkaya S. Factor XII (Hageman) levels in women with recurrent pregnancy loss. *J Pregnancy* 2014; 2014: 459192. [\[CrossRef\]](#)
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. *Thromb Haemost* 2008; 99: 316-23. [\[CrossRef\]](#)
14. Pauer HU, Burfeind P, Köstering H, Emons G, Hinney B. Factor XII deficiency is strongly associated with primary recurrent abortions. *Fertility and Sterility* 2003; 80: 590-4. [\[CrossRef\]](#)
15. Dendrinos S, Deliveliotou A, Anastasiou A, Creatsas GK. Role of coagulation factor XII in unexplained recurrent abortions in the Greek population. *J Reprod Med* 2014; 59: 56-62.
16. Yamada H, Kato EH, Kobashi G, Ebina Y, Shimada S, Morikawa M, et al. Recurrent pregnancy loss: etiology of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27: 121-9. [\[CrossRef\]](#)
17. Matsubayashi H, Sugi T, Suzuki T, Uchida N, Atsumi H, Izumi S, et al. Decreased factor XII activity is associated with recurrent IVF-ET failure. *Am J Reprod Immunol* 2008; 59: 316-22. [\[CrossRef\]](#)
18. Halbmayer WM, Haushofer A, Schon R, Mannhalter C, Strohmer E, Baumgarten K, et al. 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. [\[CrossRef\]](#)
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. [\[CrossRef\]](#)
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. [\[CrossRef\]](#)
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. [\[CrossRef\]](#)
22. Rai R, Regan L. Obstetric complications of antiphospholipid antibodies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997; 9: 387-90. [\[CrossRef\]](#)
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. [\[CrossRef\]](#)
24. Carmona F, Lazaro I, Reverter JC, Tassies D, Font J, Cervera R, et al. Impaired factor XIIa-dependent activation of fibrinolysis in treated antiphospholipid syndrome gestations developing late-pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 457-65. [\[CrossRef\]](#)
25. Matsuura T, Kobayashi T, Asahina T, Kanayama N, Terao T. Is factor XII deficiency related to recurrent miscarriage? *Semin Thromb Hemost* 2001; 27: 115-20. [\[CrossRef\]](#)