



T.C.

**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**PREEKLAMPSİ VE TROMBOFİLİ İLİŞKİSİNİN
TROMBOELASTOGRAM İLE BELİRLENMESİ**

Dr. Mehmet BÜLBÜL

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2009



T.C.

**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**PREEKLAMPSİ VE TROMBOFİLİ İLİŞKİSİNİN
TROMBOELASTOGRAM İLE BELİRLENMESİ**

Dr. Mehmet BÜLBÜL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ahmet ESMER

BURSA – 2009

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	i
İngilizce Özet	iii
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	31
Bulgular	33
Tartışma ve Sonuç	40
Kaynaklar	50
Teşekkür	60
Özgeçmiş	61

ÖZET

Trombofili ve preeklampsi ilişkisinin belirlenmesinde konvansiyonel yöntemlerin yerine kalıtsal ve kazanılmış trombofilik faktörlerin tümünün değerlendirildiği tromboelastogram (TEG) ile preeklampsi hastalarında tromboza eğilimi araştırmaktır.

Mart 2003 ile Aralık 2008 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde doğum yapan gebeler tarandı. Ağır preeklampsi tanısı alan 92 hasta, daha önce trombofili tanısı alan 73 vaka ve kontrol grubu olarak da 31 vaka çalışmaya dahil edildi.

Reaksiyon zamanını gösteren r değeri trombofili grubunda ($10,7 \pm 2,8$ dak) kontrol grubuna ($7,8 \pm 3,7$ dak) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p=0,003$). Preeklampsi grubu ($9,5 \pm 3,0$ dak) ile kontrol grubu ve preeklampsi grubu ile trombofili grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Pıhtının oluşum zamanı gösteren 'k' değeri de benzer şekilde trombofili grubunda ($3,4 \pm 1,4$ dak) kontrol grubuna ($2,6 \pm 1,1$ dak) göre anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p=0,025$). Trombofili grubunda pıhtı oluşumunun hızı ve gücünü gösteren α angel değeri ($49,8 \pm 10,2$) preeklampsi grubu ($54,6 \pm 9,7$) ($p=0,045$) ve kontrol grubuna ($57,4 \pm 9,2$) ($p=0,04$) göre anlamlı derecede düşüktü. Gruplar maksimum amplitüt zamanı (TMA) açısından karşılaştırıldığında trombofili grubu ($34,5 \pm 4,4$ dak) kontrol grubuna ($29,4 \pm 5,9$ dak) göre anlamlı olarak yüksek değerlere sahipti ($p=0,001$). Koagülasyon indeksi (CI) trombofili grubunda ($-4,2 \pm 3,4$) kontrol grubuna ($-1,7 \pm 3,7$) göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,006$). Clot lysis time (CLT) preeklampsi grubunda ($41,4 \pm 14,8$ dak) trombofili grubunda ($49,3 \pm 14,0$ dak) ($p=0,028$) ve kontrol grubuna ($49,7 \pm 14,3$ dak) ($p=0,032$) göre anlamlı olarak düşük saptandı.

Tromboelastogramda r, k, angel, CI, TMA parametreleri trombofili grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı çıkarken bu fark preeklampsi ile kontrol gurubu arasında gösterilemedi. Sadece CLT preeklampsi grubunda diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda

düşük saptandı. Sonuç olarak TEG hiperkoagulasyonu belirlemede de kullanılabilir. Bu çalışma da son dönemde yapılan diğer çalışmalar gibi preeklampsi ile trombofili ilişkisinin sanıldığı kadar güçlü olmadığını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Tromboelastogram, ağır preeklampsi, trombofili.

SUMMARY

Evaluation of The Relation Between Preeclampsia and Thrombophilia with Thromboelastography

To assign tendency to thrombosis in patients with preeclampsia using thromboelastogram, by which all of the inherited and acquired thrombophilic factors could be evaluated, instead of conventional methods.

All pregnant women, delivered in Uludag University Hospital Obstetrics and Gynecology Department between March 2003 and December 2008 were scanned. Ninety two patients who were diagnosed as severe preeclampsia, 73 cases with previous diagnosis of thrombophilia and 31 control subjects were included in the study.

'r' value which shows reaction time was significantly higher in thrombophilia group ($10,7 \pm 2,8$ min) than control subjects ($7,8 \pm 3,7$ min) ($p = 0,003$). There was no statistical significance between not only preeclampsia ($9,5 \pm 3,0$ min) and control group but also preeclampsia and thrombophilia group ($p > 0,05$). At the same time 'k' value that shows clotting time was statistically higher in thrombophilia group ($3,4 \pm 1,4$ min) with respect to the control group ($2,6 \pm 1,1$ min) ($p=0,025$). α angle value showing the power and speed of clot formation was lower in thrombophilia group ($48,8 \pm 10,2$) than preeclampsia group ($54,6 \pm 9,7$) ($p=0,045$) and control group ($57,4 \pm 9,2$) ($p=0,04$). When groups were compared according to Time to MA (TMA), thrombophilia group had statistically higher values than control group ($34,5 \pm 4,4$ min vs $29,5 \pm 5,9$ min; $p= 0,001$). Coagulation index (CI) was found statistically lower in thrombophilia group than control group ($-4,2 \pm 3,4$ vs $-1,7 \pm 3,7$; $p=0,006$). Clot lysis time (CLT) was lower in preeclampsia group ($41,4 \pm 14,8$ min) than thrombophilia ($49,3 \pm 14,0$ min) ($p=0,028$) and control groups ($49,7 \pm 14,3$ min) ($p= 0,032$).

Conclusion: TEG parameters (r, k, angle, TMA, CI) were found statistically significant in thrombophilia group when compared with control

group, but there was no difference between preeclampsia and control groups. Only CLT was found lower in preeclampsia than the other two groups. In conclusion, TEG could be used to detect hypercoagulation. This study shows, like other recent studies, there is not a strong relationship between preeclampsia and thrombophilia.

Key words: Thromboelastogram, severe preeclampsia, thrombophilia.

GİRİŞ

Tüm gebeliklerin % 5-15 inde görülen hipertansif bozukluklar fetomaternal morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindedir. Yakın takip ve agresif tedaviden yararlanabilecek popülasyonu belirlemek için hangi hastaların preeklampsi gelişimi için risk altında olduğunu tahmin etmek önemlidir (1).

Preeklampsi patogenezi halen tam olarak anlaşılamamıştır. Plasental mikro dolaşımdaki değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Maternal spiral arterlerin yetersiz trofoblastik invazyonu sonucu ortaya çıkan düşük dirençli uteroplazental dolaşım gelişimindeki başarısızlık, yetersiz plasentasyona neden olmaktadır (1).

Anormal plasentasyon, tromboz gelişimine eğilimde artışla ilişkilidir. Bu durum kalıtsal ya da kazanılmış bir risk faktörünün varlığında da görülebilir (1). Kalıtsal trombofili sonraki nesillere aktarılan, tromboembolik hastalık riskini artırıcı hemostatik sistemdeki genetik değişikliklerin neden olduğu bozukluklar için kullanılan bir terimdir. Kalıtsal trombofilinin neden olduğu tromboembolik hastalıkların tipik özellikleri, tekrarlayıcı venöz tromboemboliler, aile hikâyesi ve genç yaşta görülmesidir (2). Trombozların çoğu alt ekstremitelerde gözlenir. Bu değişiklikler zaten gebeliği nedeniyle yaklaşık beş kat artmış tromboemboli riski olan kadınlar için daha da önemlidir (3).

Faktör V Leiden mutasyonu (aktive protein C direnci) kalıtsal trombofilinin en sık rastlanılan nedenidir (4-7). Kalıtsal trombofilinin diğer nedenleri protein C, protein S ve antitrombin III (AT-III) eksiklikleri ile metiltetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) ve protrombin gen mutasyonudur.

Son yıllarda ağır preeklampsi, eklampsi, HELLP sendromu, abruptio plasenta, intrauterin gelişme geriliği (İUGR), intrauterin ani bebek ölümlerinin ve tekrarlayan gebelik kayıplarının (TGK) sebebi olarak trombofiliden sıkça bahsedilmektedir. Kupferminc ve ark. (8) yaptıkları çalışmada kalıtsal ve kazanılmış trombofilik faktörlerin ciddi gebelik komplikasyonları ile ilişkisini

göstermişlerdir. Trombofili ve gebelik komplikasyonlarının ilişkisi yetersiz fetoplental dolaşımdan kaynaklanabilir.

Preeklampsi, vasküler ve endotelial hasarla, dolayısıyla koagülasyon problemleriyle birlikte olabildiğinden, konjenital veya kazanılmış trombofili bu patolojide önemli bir rol oynayabilir. Plasental damarlarda, diğer damarlarda olduğu gibi kanın akışkanlığı ve damar duvarı tamiri için prokoagulan ve antikoagulan mekanizmalar arasında bir denge olmak zorundadır. Herhangi bir dengesizlik, plasentanın her iki tarafında plasental enfarkt gelişmesine yol açabilir. Trombofilik kadınların bazılarında hiç tromboembolik olay olmazken diğerlerinde bu komplikasyonların görülebilmesi nedeniyle kalıtsal trombofilinin bir multipl gen hastalığı olduğuna inanılmaktadır (9).

Bu çalışmanın amacı; trombofili ve preeklampsi ilişkisinin belirlenmesinde, konvansiyonel yöntemlerin yerine kalıtsal ve kazanılmış trombofilik faktörlerin tümünün değerlendirildiği trombelastogram (TEG) ile preeklampsi hastalarında tromboza eğilimi araştırmaktır.

I. Preeklampsi

Preeklampsi, gebelikte hipertansiyona eşlik eden proteinürüdür. Preeklampsi, sadece gebeliğe özgü bir hastalıktır ve gebeliğin sonlanmasıyla ortadan kalkmaktadır. Preeklampsi plasenta da dahil olmak üzere birçok organda bozulmuş perfüzyonla seyrederek ve hem maternal hemde fetal morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerinden biridir (10). Tedavisindeki temel problem, fizyopatolojisinin net olarak anlaşılammış olmasıdır. Preeklampsi insidansı toplumlara göre değişmekle birlikte % 2-10 arasındadır (10).

Gebeliğin başlangıcında kan basıncı normal olan bir hastada 20. gebelik haftasından sonra kan basıncının 140/90mmHg ve daha yüksek olması ya da önceki değerlere göre sistolik basınçta 30 mmHg, diyastolik basınçta ise 15 mmHg'lık artış hipertansiyon açısından tanı koydurucudur. Proteinüri ise, 6 saat arayla alınmış en az iki idrar örneğinde 30mg/dl ($\geq+1$

proteinüri) ve daha fazla protein saptanmasıdır. Preeklampside ödem yaygındır; özellikle el sırtında ve yüzde belirgindir (11).

Gebelerde hipertansiyon insidansı, tüm dünyada farklı ırklarda, farklı oranlarda görülmektedir. Genel insidansı %6-20'dir. Her ne kadar insidanda coğrafi ve ırksal farklılıklar bildirilse de, farklı populasyonlardaki preeklampsinin gelişiminde pek çok risk faktörü tanımlanmıştır. Preeklampsisi için predispozan faktörler tablo-1'de görülmektedir (12-15).

Tablo-1: Preeklampsisi için predispozan faktörler.

<ul style="list-style-type: none">• İlk gebelik• Siyah ırk• Anne yaşının 20'nin altı, 35'in üzerinde olması• Düşük sosyo-ekonomik düzey• Çoğul gebelikler• Gestasyonel trofoblastik hastalıklar• Birinci derece akrabalarda preeklampsisi öyküsünün varlığı• Geçirilmiş preeklampsisi varlığı• Sistemik hastalıklar (Kronik hipertansiyon, diabet, renal hastalık, kollajen doku hastalıkları)• Molar gebelik• Artmış vücut kitle indeksi• Herediter trombofili
--

Preeklampsisi genel olarak genç ve primigravidlerin hastalığıdır. ABD'de, ilk gebeliklerde insidansı %6-7'dir (16). Görülme sıklığı 20 yaş altı primipar kadınlar ve 35 yaş üzeri multipar kadınlarda daha yüksektir. Ailede preeklampsisi hikayesinin preeklampsisi riskini 6 kat artırdığı ifade edilmektedir. Bir gebeliğinde 3. trimesterde preeklampsisi geçiren kadının sonraki gebeliklerinde tekrarlama riski 3,4 kat artmaktadır. Ayrıca bu kadınlarda kronik hipertansiyon gelişme riski %25 olarak bildirilmiştir. İlk gebelikte görülen preeklampsisi ikinci trimester gibi erken dönemlerde görülmüşse sonraki gebelikte görülme riski %60'tır (17-19).Preeklampsinin yaklaşık %15 kadarı ağır preeklampsisi olarak görülür. Ağır preeklampsisi tanı kriterleri Tablo-2'de görülmektedir (20).

Tablo-2: Ağır preeklampsia tanı kriterleri.

1. Sistolik kan basıncının 160 mmHg ve üzeri, diastolik kan basıncının 110 mmHg ve üzeri olması
2. Proteinürinin 24 saatlik idrarda 2 gr ve üzerinde veya rastgele alınmış idrar örneğinde 2+ veya 3+ üzerinde proteinüri (≥ 200 mg/dl) olması
3. Artmış serum kreatinin değeri (>1.2 mg/l olması)
4. Trombositopeninin varlığı ($<100.000/m^3$) ve/veya mikroanjiyopatik hemolitik anemi varlığı (LDH değerinin artması)
5. Tekrarlayan baş ağrısı veya serebral ya da görsel rahatsızlıklar
6. Kalıcı epigastrik ağrı
7. Pulmoner ödem veya siyanoz
8. Fetüste gelişme geriliği

LDH: Laktik asit dehidrogenaz

Etiyopatogenez

Günümüzde preeklampsinin etyolojisi hala tam olarak bilinmemektedir. Fakat aşağıdaki özellikleri taşıyan kadınların preeklampsie daha yatkın oldukları unutulmamalıdır (21):

- 1- Koryon villusa ilk kez maruz kalanlar
- 2- Koryon villusa ikiz gebelik veya mol hidatiformda olduğu gibi aşırı maruz kalanlar
- 3- Daha önce varolan bir vasküler hastalığı olanlar
- 4- Gebelikte hipertansiyon gelişmesi açısından genetik predispozisyonu olanlar.

Etiyopatogenezde; bozulmuş prostaglandin I₂ (PGI₂) / tromboksan (TXA₂) dengesi, serbest oksijen radikalleri, nitrik oksit (NO) metabolizması, homosistein ve trombofilinin muhtemel tetikleyici etkisi ve kalsiyum metabolizmasındaki dengesizliklerin bir sonucu olan maternal vasküler endotelial disfonksiyon suçlanmaktadır (22,23).

Normal gebelikte vazopressörlere karşı belirgin bir direnç oluşur. Fakat preeklampsili gebelerde norepinefrin, anjiotensin II ve vazopressin gibi vazopressörlere karşı artmış vasküler reaktivite tanımlanmıştır. Preeklampsieklampsie fizyopatolojisinin temelinde de bu vazospazm durumu yer alır. Vasküler daralma, kan akımına karşı direnç oluşturur. Bu arteriyel hipertansiyon gelişmesine neden olur. Anjiotensin II, endotel hücrelerinde kontraksiyona neden olur. Bu değişiklikler endotel hücre hasarına yol açar ve

interendotelyal alandan trombosit ve fibrin de dahil olmak üzere kan bileşenleri sızmaya başlar. Tüm bu vasküler değişiklikler, çevre dokulardaki lokal hipoksi ile birlikte olası bir hemoraji, nekroz ve ağır preeklampside bazen görüldüğü gibi fibrin depolanmasının nedenidir (21). Hasarlı bir endotel, koagulasyonu destekleyici yönde endotel hücrelerini aktive eder ve vazopressör ajanlara karşı duyarlılığı artırır. Bu endotel disfonksiyonu, preeklampsideki multisistemik tutulumu açıklamaktadır (24,25).

Prostaglandin ve benzeri maddelerin hangi mekanizma ile gebelikte vasküler reaktiviteyi yönlendirdikleri tam olarak bilinmemektedir. Normal gebelikte karşılaştırıldığında preeklampside, prostasiklin ürünleri (PGE2) anlamlı düzeyde düşerken ve tromboksan A2 anlamlı düzeyde artmaktadır. Sonuçta vazokonstriksiyon ve infüze edilen anjiyotensin II'ye duyarlılık gelişmektedir (24).

NO endotel hücreleri tarafından L-arginin'den sentezlenmektedir, yokluğu veya azalmış konsantrasyonu gebeliğe bağlı hipertansif bozuklukların etyolojisinde rol oynayabilecek güçlü bir vazodilatatördür (21). İnsanda fetoplasental perfüzyonun karakteristiği olan düşük basınçlı vasküler durumun devamlılığının sağlanmasında rol oynayabilir. Gebeliğe bağlı hipertansif bozukluğu olan kadınlarda NO konsantrasyonu değişiklikleri daha çok hipertansiyonun sonucu gibi gözükmemektedir (21).

Endotelinler, güçlü vazokonstriktördürler ve preklampsi fizyopatolojisindeki rolü net olarak belli olmamakla birlikte vazokonstriktör/vazodilatatör denge üzerinden etki ettiği düşünülmektedir. Endotelinlerin sentezlenen en güçlü türü endotelin-1'dir. Plazma endotelin-1 seviyesi preeklampitik kadınlarda da normotansif gebelerde olduğu gibi artar. Fakat endoteline duyarlılık preeklampitik kadınlarda, normotansif gebelere göre artmıştır (21).

Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) glikozillenmiş glikoproteindir ve endotelyal hücreler için seçici mitojendir. Vaskülogenezde ve mikrovasküler permeabilite kontrolünde önemlidir. VEGF insan plasentasında bulunmaktadır. VEGF'nin serum seviyeleri, gebeliğin ilk yarısında, gebeliğin karakteristik özellikleri olan endovasküler trofoblast

invazyonu ve buna desiduanın/myometriumun cevabı ile eş zamanlı olarak yükselir. Preeklampsili kadınların serumlarında da yüksek olduğu bildirilmiştir. Preeklampsi tanılı kadınlarda artmış uteroplasental damar direncine paralel olarak VEGF'de artış tespit edilmiştir. Uteroplasental kan akımını normale çevirmeye çalışan bir kompensatuar mekanizma olduğu düşünülmektedir (21).

Preeklampsi etyolojisinde gittikçe önem kazanan iki görüş immünolojik ve genetik teorilerdir. Hastalığın, kişinin ilk eşinden olan ilk gebeliğinde ve HLA-A ve HLA-B genleri homozigot olan gebelerde daha sık görülmesi immünolojik teoriyi, bazı ailelerde preeklampsiye daha sık rastlanması ise genetik teoriyi desteklemektedir (26, 27). Chesley ve ark. (28) hastalığın genetik temeli olduğunu öne sürmüşler ve resesif bir genden bahsetmişlerdir. Bununla birlikte multifaktöryel kalıtımın göz ardı edilmemesi gerektiği de unutulmamalıdır.

İmmunolojik olarak gebeliğe bağlı hipertansif bozukluklar açısından risk, plasentadaki antijenik bölgeleri bloke eden antikörlerin oluşumunda bir bozukluk söz konusu olduğunda, fark edilecek düzeyde artar. Bu durum çoğul gebeliklerde olduğu gibi plasenta tarafından sunulan antijenik alanların antikör miktarına göre oldukça fazla olduğu koşullarda kendini gösterebilir. İmmünizasyon konusu yeni bir eş tarafından gebe bırakılan multipar kadınlarda preeklampsinin daha sık geliştiği gözlemiyle desteklenmiştir. İkinci trimesterin erken dönemlerinden başlayarak preeklampsi gelişen gebeler, normotansif seyredenlerle karşılaştırıldığında, anlamlı düzeyde daha düşük T-helper hücrelerine sahiptir (21).

Preeklampsi etyopatogenezinde suçlanan diğer faktör de inflamatuvar süreçtir. Bu hipotezde preeklampsi, maternal dolaşımdaki aktif lökositlerin aşırı aktivasyonuna bağlı bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve interlökinleri içeren sitokinler preeklampsi ile ilişkili oksidatif strese katkıda bulunabilirler. Serbest oksijen radikalleri kendiliğinden çoğalan lipid peroksitlerin oluşumuna yol açarlar. Bu durum endotel hasarına sebep olan oldukça toksik radikallerin üretimine zemin

hazırlar. Bu tip bir hasar NO'in endotel hücrelerce üretimini azaltır ve prostaglandin dengesini bozar.

Preeklampside temel problem, plasentada tamamlanmamış trofoblastik invazyondur. Plasentasyona maternal vasküler cevap, spiral arterlerin trofoblastik dokular tarafından endovasküler invazyonu ile oluşur. Böylece spiral arterler utero-plasental arterlere dönüşür. Bu dönüşüm iki evrede gerçekleşir. Birinci evre ilk trimesterde görülür ve spiral arterlerin desidual segmentteki 1/3'lük kısmında, ikinci trimesterde olan ikinci evrede ise iç miyometrial segmentteki spiral arterlerde trofoblastik invazyon gelişir. Bu durum vasküler direncin düşmesine ve yüksek kan akımına neden olur. Normal gebelikte görülen bu durum preeklampside yetersizdir (17). Birçok morfoloji çalışmasında, preeklampitik hastalarda plasentasyonun yetersiz olduğu gösterilmiştir. Preeklampitik gebelerde, plasenta ve plasenta damar yatağının histolojik incelemelerinde, bu fizyolojik değişimlerin tamamlanmamış olduğu ve spiral arter trombozlarına bağlı plasental enfarktlerin oluştuğunu bildiren çalışmalar vardır (29-31).

Bu yetersizliğin nedeni, trofoblastların spiral arter invazyonunu engelleyen bir immünolojik problem olduğu düşünülmektedir (32,33). Bu yetersizlik hem miyometrial invazyonda hem de spiral arterlerin modifikasyonunda kendini gösterir. Tüm bunlara bağlı olarak utero-plasental arterlerin lümeni daralır, intimadaki aterosiz ve vazospazmın bir sonucu olarak da intervillöz perfüzyon azalır. Trofoblast invazyonunda ve damar transformasyonundaki yetersizlikler, preeklampsi ve plasental kaynaklı intrauterin gelişme geriliği (İUGR)'nin fizyopatolojisinin altında yatan gerçektir (34).

Preeklampsi, plasental ve spiral arterlerin bozulmuş ekstravillöz trofoblast invazyonu ile başlar ve vasküler dilatasyonun olmaması, plasental perfüzyonun yeniden düzenlenmesinde başarısızlıkla sonuçlanır. Utero-plasental iskemi, preeklampsi gelişiminde temel noktadır ve fizyopatolojik değişikliklerin bu iskemi tarafından başlatıldığı ileri sürülmektedir. Utero-plasental iskemi, sistemik dolaşıma toksinlerin salınmasına, bu toksinlerde yaygın endotel disfonksiyonuna neden olur. Toksinlerin kaynağı tam olarak

bilinmemekle beraber, serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksidler sorumlu tutulmaktadır. Etiyolojisi henüz bilinmese de spiral arterlerdeki yetersiz endovasküler sitotrofoblast invazyonu ve endotelial hücre disfonksiyonu preeklampsinin iki anahtar mekanizması olarak belirtilmektedir. Tüm bu değişikliklerin etkisi olarak; plasental iskemi, hipoksik-iskemik harabiyet, arteriyel konstriksiyon sonucunda hipertansiyon ve fetal gelişme geriliği ortaya çıkar (24, 35, 36).

Gebeliğe bağlı hipertansif bozukluğu olanların bazılarında hematolojik bozukluklar olur. Bunlar arasında trombositopeni, bazı plazma pıhtılaşma faktörlerinde azalma ve eritrositin travmaya bağlı şekil bozukluğu ve hemolizi sayılabilir (21).

Komplikasyonlar

Preeklampsi maternal ve fetal komplikasyonlara neden olmaktadır. Tablo-3'de preeklampsinin komplikasyonları belirtilmiştir.

Tablo-3: Preeklampside maternal ve fetal komplikasyonlar.

PREEKLAMPSİNİN KOMPLİKASYONLARI	
1- Fetal komplikasyonlar	2- Maternal komplikasyonlar
Fetal gelişme geriliği (IUGR) Prematür doğum Oligohidroamnios Fetal asfiksi Prenatal ölüm (abruptio plasentaya bağlı)	Konvülsiyonlar Akut böbrek yetmezliği Kalp yetmezliği Pulmoner ödem İntrakraniyel kanama Serebral ödem Körlük Karaciğer subkapsüler hematomu ve rüptürü Akut karaciğer yetmezliği Abruptio placentae-DIC HELLP sendromu ARDS Maternal ölüm

DIC: Dissemine intravasküler koagülasyon.

HELLP: Hemoliz + karaciğer enzim yüksekliği + trombositopeni.

ARDS: Akut respiratuar distress sendromu.

Preeklampsi, birçok sistem ve organı etkilemektedir. Komplikasyonlar genelde akut dönemde ortaya çıkar. Kronik dönemde ise kalıcı hipertansiyon, böbrek yetmezliği, yenidoğanlarda ise prematürite sorunları görülür.

Gebeliğin hipertansif hastalığında perinatal prognoz iyi değildir. Preeklampside %5-14 arasında olan perinatal mortalite, eklampside %13-37,9 ve HELLP sendromunda %7,7-60 arasında değişmektedir. Perinatal mortalitenin başlıca nedenleri; İUGR, prematürite, abruptio plasenta, intrauterin asfiksi olarak sıralanabilir (37,38).

Preeklampside karşılaşılabilecek komplikasyonlar hem anneyi hem de fetusu etkileyebilir. Komplikasyonların sıklığı; preeklampsinin şiddetine, başladığı gebelik haftasına ve beraberinde diğer medikal problemlerin varlığına bağlıdır. Preeklampside maternal mortalite çok nadir olmasına karşın, bu oran eklampside %0-17,5, HELLP sendromunda ise %0-24 arasında değişmektedir (18,38).

Steegers, (39) yaptığı bir çalışmada diastolik kan basıncının ≥ 95 mm Hg olması durumunda fetal mortalitenin 4 kat arttığını saptamıştır. Hipertansiyonun belirgin proteinüri ile birlikte olması ise bu oranı 7 kat arttırmaktadır. IUGR ise şiddetli preeklampside sık rastlanılan bir komplikasyon olup, bir çalışmada fetusların %56'sında olduğu gözlenmiştir (40). Ağır preeklampitiklerde doğumun bir an önce yaptırılma zorunluluğu %40'lık bir prematürite oranına neden olmaktadır (41). Ancak kontrol altına alınamayan preeklampsinin tek tedavisi gebelik haftasına bakılmaksızın gebeliğin sonlandırılmasıdır (42).

Preeklampsi ile ailesel trombofililer arasındaki ilişki ilk olarak 1995 yılında Dekker ve arkadaşları (22) tarafından ortaya konulmuştur. Daha sonra yapılan bazı çalışmalarda preeklampitik olgularda faktör V Leiden mutasyonu sıklığının artmış olduğu bildirilirken (8,29), bazı çalışmalara göre preeklampsi ve faktör V Leiden mutasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (43,44). Tromboz riskini artıran hemostatik bozukluklar, ağır preeklampsi öyküsü olan hastaların % 40'ında mevcuttur ve kontrol grubuna göre 4 kat fazla görülmektedir. Bu bulgularla trombofilinin, preeklampsi etyolojisinde rol oynayabileceği ve sonraki gebeliklerinde ve tromboz ile ilgili uyarıcı olabileceği belirtilmiştir (44).

II. Hemostaz Mekanizması

Hemostaz; damar spazmı, trombosit tıkaç oluşumu, kanın koagülasyonu sonucu kan pıhtısının oluşumu ve fibrinin pıhtı içine doğru büyümesiyle sağlanır. Bunun için kan damarları, trombositler, koagülasyon faktörleri ve fibrinolitik sistemin etkin ve koordineli bir şekilde çalışması gerekmektedir. Arteriolar vazokonstrüksiyon, zedelenme esnasındaki lokal kan akışını azaltacak primer etkendir ve aynı zamanda fibrin tıkaç oluşumunu uyarır (primer tıkaç). Trombositlerin gerek plazma membranlarından, gerekse granüllerinden salgılanan çeşitli trombosit faktörleri, TXA2 ve adenosin difosfat (ADP), daha fazla trombositin hasarlı bölgeye çekilmesini sağlayarak trombosit aktivasyonunu sağlar. Bunu takiben aktive olmuş trombositler zedelenen bölgedeki damar cidarına yapışıp, agregasyona neden olur. Trombosit tıkaçı gevşektir ve hemen fibrin ile stabilize edilmelidir. Trombin oluşumuna neden olan vasküler bir zedelenme, ayrıca birbiri ile etkileşen koagülasyon faktörlerini de aktive eder. Trombin de çözülen bir plazma proteini olan fibrinojeni çözülmeyen fibrine dönüştürür. Böylece kan akışına ve fibrinolyze nispeten dirençli olan sekonder hemostatik tıkaç oluşur (Şekil 1).

Trombosit tıkaçı oluşumunu takiben, koagülasyon 3 ana basamakta meydana gelmektedir (45);

- A) Kandaki bir seri pıhtılaşma faktörünün rol aldığı kimyasal reaksiyonlar sonucu "protrombin aktivatörü" nün (PA) oluşması,
- B) Protrombin aktivatörünün protrombini trombine çevirmesi,
- C) Trombinin fibrinojeni fibrin iplikçiklerine dönüştürmesi.

lipoprotein kompleksinden oluşur. Daha sonra plazmada bulunan aktive faktör VII (F VIIa) ile “doku faktörü” kompleks yaparak faktör X (F X)’u aktif formu olan F Xa’ya çevirir. Pıhtılaşma süreci olmayan kanda az miktarda da olsa (0,5-8,4 ng/ml) F VIIa bulunmaktadır ve bunun mekanizması bilinmemektedir. F Xa, daha fazla F VII’nin F VIIa’ya dönüşümünü sağlayarak ekstrensek yolun aktivasyonunu hızlandırır. F Xa, gerek doku faktörünün parçası olan gerekse trombositlerden salınan fosfolipidlerle birlikte, kalsiyum (Ca^{+2}) varlığında F V’e bağlanarak “protrombin aktivatörü” özelliğini kazanır. Başlangıçta bu kompleks içindeki F V inaktiftir, fakat pıhtılaşma işlemi ve trombin oluşuktan sonra trombinin proteolitik etkisiyle F V aktive olur. Bu işlem bir kez başladıktan sonra trombin, F V üzerinden devamlı pozitif feedback ile koagülasyon kaskadını hızlandırır.

A.2) İntrensek yol: Kanın, damar duvarındaki kollajen veya cam gibi negatif yüzeylerin üzerindeki kallikrein ile teması, F XII ve trombositler gibi iki önemli pıhtılaşma faktörünün değişimine yol açar. Trombositlerden, daha sonraki pıhtılaşma mekanizmalarında rol oynayacak “trombosit faktör 3” (PF3) salınır. F XII ise aktif formu olan F XIIa’ya dönüşür. Yüksek molekül ağırlıklı kininogen (High-molecularweight-kininogen=HMWK) bu aktivasyonu kolaylaştıran bir faktördür. F XIIa, F XI’in F XIa’ya dönüşümünü katalizler. F XIa, F IX’un F IXa’ya dönüşümünü sağlar. F IXa ise, F VIII, trombosit fosfolipidleri ve PF3 ile birlikte Ca^{+2} varlığında F X’u F Xa’ya dönüştürür. F Xa da, aynen ekstrensek yolun son aşamasındaki gibi, trombosit ve doku fosfolipidleriyle birleşerek Ca^{+2} varlığında F V’e bağlanır ve “protrombin aktivatörü”nü oluşturur. Yukarıda da anlatıldığı gibi, damar hasarından sonra pıhtılaşma ekstrensek ve intrensek yolların aynı anda aktivasyonu ile başlatılır. Doku faktörü ekstrensek yolu başlatırken, F XII ve trombositlerin damar duvarındaki kollajenle teması intrensek yolu aktive eder (45).

Ekstrensek ve intrensek yollar arasındaki en önemli farklardan biri ekstrensek yolun “patlayıcı” doğasıdır; bir kez başlatıldıktan sonra gelişme hızı yalnızca travmatize dokulardan salınan doku faktörü ile kanda bulunan F X, F VII ve F V miktarları ile sınırlandırılabilir (45).

B. Protrombinin trombine çevrilmesi

Damar hasarı sonucunda ekstrensek veya intrinsek yolla oluşan “protrombin aktivatörü” ortamda yeterli Ca^{+2} varlığında, protrombinin trombine dönüşümünü sağlar. Bunu takiben trombin, 10-15 saniye içinde fibrinojen moleküllerinin fibrin iplikçiklerine polimerizasyonuna sebep olur. Buna göre kan pıhtılaşmasında hız sınırlayıcı faktör, genellikle protrombin aktivatörünün oluşumudur, çünkü bu noktadan sonraki reaksiyonlar pıhtı oluşturmak için hızlı bir şekilde gelişir (45).

Trombositler de protrombinin trombine dönüşümünde önemli rol oynarlar. Protrombinin çoğu, hasarlanan dokuya daha önceden bağlanmış olan trombositler üzerindeki protrombin reseptörleri ile birleşir. Bu bağlanma pıhtılaşmanın gerekli olduğu dokuda protrombinden trombinin oluşumunu hızlandırır (45).

C. Fibrinojenin fibrine dönüşümü

Trombin proteolitik etkisi olan protein yapısında bir enzimdir. Fibrinojen üzerine etkiyle, her bir fibrinojen molekülünden dört düşük molekül ağırlıklı peptidi ayırır ve diğer fibrin molekülleriyle kendiliğinden polimerize olma yeteneği taşıyan bir molekül olan fibrin monomerlerini oluşturur. Böylece fibrin monomer molekülleri saniyeler içinde uzun fibrin iplikçiklerine polimerize olurlar. Bu polimerizasyonun ilk aşamasında, fibrin monomer molekülleri zayıf nonkovalan hidrojen bağlarıyla bir arada tutulur ve yeni oluşan iplikçikler de diğerleriyle çapraz bağlar yapmaz. Bu yüzden oluşan pıhtı zayıftır ve kolayca çözülebilir. Sonraki birkaç dakika içinde fibrin ağını oldukça güçlendirecek diğer bir işlem gelişir. “Fibrin stabilize edici faktör” (F XIII) adı verilen, normalde plazma globulinlerinde az miktarda bulunan ama pıhtı içinde tutulan trombositlerden salgılanan bir madde bu işlemi sağlar. Bu faktörün fibrin iplikçikleri üzerine etki etmesi için öncelikle kendisinin aktive edilmesi gerekir (45).

Fibrin oluşumuna sebep olan trombin, aynı zamanda fibrin stabilize edici faktörü de aktive eder. Bu aktif madde daha sonra, fibrin monomer molekülleri arasında kovalan bağlar ile komşu fibrin iplikçikleri arasında çok sayıda çapraz bağlar kurulmasını sağlayan bir enzim görevi yapar. Böylece

fibrin ağının üç boyutlu yapısı kuvvetlendirilir. Fibrinin yıkımı da fibrinin oluşumu kadar hemostaz için önemlidir. Hemostaz sağlandıktan sonra “fibrinoliz” yani fibrinin plazmin tarafından yıkılması gerekir. Böylece aşırı fibrin oluşumu önlenir. Plazmin, “plazminojen aktivatörleri” tarafından plazminojenden oluşturulmaktadır. Bir pıhtı oluşturulduğunda çok miktarda plazminojen de diğer plazma proteinleri ile birlikte pıhtının içinde tutulur, fakat aktive olana kadar plazmine dönüşmez. Yaralanan dokular ve damar endoteli çok yavaş olarak doku plazminojen aktivatörü (tPA) adı verilen güçlü bir aktivatör salgırlar ve bu madde pıhtı kanamayı durdurduktan bir gün ya da daha sonra, plazminojeni plazmine çevirir ve pıhtıyı ortadan kaldırır (45).

Plazmin fibrin iplikçiklerinin yanı sıra fibrinojen, F V, F VIII, protrombin, F XII gibi maddeleri de sindiren bir proteolitik enzim görevi yapar. Az miktarlarda plazmin kanda sürekli olarak yapılır ve pıhtılaşma sisteminin aktivasyonunu ciddi olarak engelleyebilir. Fakat kanda bulunan diğer bir faktör “alfa 2 antiplazmin” plazmini bağlayarak inhibe eder. Bu nedenle plazminin etkili olabilmesi için plazmin oluşum hızının kritik bir düzeyi aşması gerekmektedir. Aynı zamanda koagulasyon inhibitörleri de aşırı trombin oluşumunun ve trombozun (damarıçi pıhtılaşma) önlenmesinde önemli role sahiptirler. Normal damar sisteminde pıhtılaşmayı önleyen en önemli faktörler şunlardır:

1. Endotelin düzgünlüğü (intrensek yol aktivasyonunu engeller)
2. Glikokaliks tabakası (pıhtılaşma faktörlerini ve trombositlerin endotele yapışmasını engeller)
3. Trombomodulin (hem trombini bağlayarak onu ortamdaki uzaklaştırır hem de protein C yolunu aktivasyonunu sağlar)
4. Fibrin iplikçikleri (trombinin çoğunu içine hapsederek ortamdaki uzaklaştırır)
5. Antitrombin III (trombini bağlayarak fibrinojen üzerine etki etmesini engeller)
6. Heparin (Antitrombin III ile birleştiğinde antitrombin III'ün trombini uzaklaştırma yeteneğini 10 kat artırır. Ayrıca heparin-antitrombin III kompleksi F XIIa, XIa ve Xa'yı da ortamdaki uzaklaştırır)

7. Alfa 2 makroglobulin (pek çok pıhtılaşma faktörünü bağlayarak proteolitik etkilerini önler).

Trombofili, arteryel ve venöz dolaşımında tromboz oluşumuna yatkınlığın artması olarak tanımlanabilir. Trombofili herediter veya edinilmiş (akkiz) olabilir (Tablo-4). Herediter trombofililerin %50'sinin nedeni aktive protein C rezistansı (APCR = Faktör V Leiden mutasyonu) olarak bildirilmiştir. Fibrinojen, plazminojen, F XII ve prekallikrein eksikliği trombozlu hastaları %1'inden sorumlu iken, fibrinolitik sistem anomalileri çok nadirdir (46).

Tablo-4: Herediter (primer) hiperkoagülablite bozukluklar.

Hereditör (primer) hiperkoagülablite bozukluklar.
*Antitrombin III eksikliği
*Protein C ve Protein S sistemindeki anormallikler
Protein C eksikliği
Protein S eksikliği
Anormal trombomodulin
*APCR (Aktive protein C ye direnç)
F V Leiden mutasyonu
*Protrombin gen mutasyonu (G20210A)-hiperprotrombinemi
*Disfibrinojenemi
*Fibrinolitik sistemde anormallikler
Hipo-displazminojenemi
Plazminojen aktivatör inhibitör fazlalığı
Doku plazminojen aktivatör eksikliği
*Hiperhomosisteinemi
*Heparin kofaktör II eksikliği
*Histidinden zengin glikoprotein fazlalığı
*Faktör XII eksikliği

Gebelikte Koagulasyon Sistemindeki Değişiklikler

Venöz staz artışı, damar duvarı hasarı ve koagulasyon kaskadındaki değişiklikler, hiperkoagülatif durum oluşturarak gebelikte tromboembolik hastalıkların gelişme riskini artırmaktadır. Gebelikte birçok prokoagolan koagulasyon faktörleri artarken, koagulasyon doğal inhibitörlerinde de değişiklik olmaktadır. Ayrıca gebelikte dolaşımdaki plazminojen aktivatörlerinin seviyesi azalarak, fibrinolitik sistemde azalma meydana gelmektedir (46). Bu fizyolojik değişiklikler, peripartum kanamalara karşı savunma mekanizmalarından birini oluşturmaktadır.

Prokoagulan faktörlerden Faktör I, VII, VIII, IX ve X artmaktadır. Faktör II, V ve XII değişmez veya hafif artar. Faktör XI ve XIII seviyeleri azalır (46-48). Plazma fibrinojen (faktör I) seviyesi ilk trimesterde artmaya başlar ve üçüncü trimesterde tepe noktaya ulaşır ve bu değer gebelik öncesi değer % 50 fazlasıdır (Tablo-5). Fibrinojendeki bu artış, eritrosit sedimentasyon hızında artışa neden olur (49).

Tablo-5: Gebelikte koagulasyon sistemindeki değişiklikler.

ARTAN	DEĞİŞMEYEN	AZALAN
Fibrinojen (I) VII VIII IX X Fibrinopeptid A	II (*) V (*) XII (*) Antitrombin III	XI XIII Trombosit

(*): veya hafif artar

Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve trombin zamanı hafif azalır, ancak gebe olmayanlardaki normal limitler arasında kalır. Gebelikte kanama zamanı ve pıhtılaşma zamanı değişmez. Koagulasyon faktörleri postpartum 2. haftada normal düzeylerine döner (50).

III. Herediter Trombofiliye Neden Olan Başlıca Bozukluklar

1. Antitrombin III eksikliği

Antitrombin III (AT III) serin proteaz inhibitör (serpin) ailesinin bir üyesi olup karaciğerde sentezlenir ve plazmada 150 mikrogram/ml bulunur. AT III'ün inhibitör aktivitesi endojen heparan sülfat ve yapıcı ona benzeyen heparin tarafından artırılır (51). Antitrombin trombinle birlikte koagulasyon faktörleri Xa, IXa, XIa ve XIIa'yı inhibe ederek etki eder (52).

AT III eksikliği ilk bulunan herediter trombofili nedenidir ve toplumdaki prevalansı 1/2000-1/5000 arasında değişmektedir. Kalıtsal AT III eksikliği otozomal dominant geçişlidir ve etkilenen bireylerin çoğu heterozigottur

(29,53,54). AT III geni kromozom 1q23-25'te olup, 13,4 kb uzunluğunda, 7 ekzon ve 6 introndan oluşmaktadır (51).

Antitrombin kaogulasyon kaskadında önemli düzenleyici bir proteindir ve proteazların örneğin faktör X ve trombin inhibisyonunu sağlar. Genel olarak AT III'deki mutasyonlar iki tip defekte yol açmaktadır. Tip I herediter eksiklikte (daha siktir) AT III miktar olarak az ve aktivitesi normal proteinlerin yaklaşık % 50 kadardır. Tip II herediter eksiklikte normal miktarda bulunup, fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan düşük seviyede aktivite göstermektedir (55).

Antitrombin III eksikliği kalıtsal trombofilik hastalıkların en trombojenik olanıdır. Hastalar hayat boyu %50'den fazla oranda tromboembolik olay geçirme riski altındadır (56). Antitrombin III eksikliğinin, birçok gebelik komplikasyonu ile ilgili olduğuna dair yayınlar olsa da, en sık gebelik kayıplarıyla ilişkili bulunmuştur (57).

2. Protein C ve Protein S Sistemi

Protein C, Vitamin K'ya bağımlı 62 kD molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Karaciğerde sentezlenir ve yarıömrü 6-8 saattir (58,59). Trombinin endotelial bir reseptör olan trombomoduline bağlanması, Protein C aktivasyon hızını yaklaşık 20000 kat artırır (58). Protein C koagulasyon faktörleri Va ve VIII'yi inhibe eder.

Aktive olmuş protein C'nin temel kofaktörü, 69kD molekül ağırlıklı vitamin K'ya bağımlı bir glikoprotein olan Protein S'tir. Temel olarak karaciğer tarafından, daha az miktarlarda endotel ve megakaryositler tarafından sentezlenir ve yarı ömrü 42 saattir (60).

Protein S dolaşımında % 40 serbest, % 60 proteine bağlı olarak bulunur. Komplement 4b bağlayıcı protein (C4b-BP), Protein S için temel bağlayıcı protein görevini görür. Sadece serbest Protein S aktive olmuş Protein C ile kompleks oluşturduğu için, C4b-BP seviyesini artıran durumlar (gebelik, enfeksiyon, cerrahi stres), Protein S aktivitesini azaltır (61).

Protein C sistemi genetik bozuklukları otozomal dominant olarak geçer. Protein C eksikliği birçok mutasyon ile beraber olabildiği halde, iki temel fenotip gözlenmektedir. Tip I eksiklikte hem immünreaktif, hem de

fonksiyonel olarak aktif Protein C seviyesi düşmekteyken, Tip II eksiklikte immunreaktif seviyeler normalden aktivite büyük oranda düşmüştür (61). Protein C eksikliğindeki trombotik risk eksiklik tipine göre değişmemektedir. Protein C eksikliği görülme sıklığı sağlıklı kişilerde 1/200 ile 1/36000 gibi değişik oranlarda bildirilmiştir (62). Protein S eksiklikleri üç temel fenotip olarak gözlenir.

- Tip I: eksiklikte total ve serbest seviyeler düşüktür.
- Tip II: eksiklikte serbest Protein S seviyesi normaldir, fakat aktive olmuş protein C kofaktör aktivitesi azalmıştır.
- Tip III: eksiklikte ise total Protein S seviyesi normalden, serbest Protein S seviyesi düşüktür (61).

Protein S eksikliği görülme sıklığı sağlıklı kişilerde 1/33000 olarak bildirilmiştir (63). Gebelikte birçok koagülasyon faktörlerinin seviyeleri değişse de, fonksiyonel ve antijenik Protein C seviyelerinde değişme olmaz. İlk ve ikinci trimesterde total Protein S seviyesi değişmezken, serbest Protein S anlamlı olarak düşmektedir (64). Bu yüzden gebe bir kadında trombofili araştırılırken protein S seviyesinin gebelikte değişiminden haberdar olmak ve anormal sonuçların gebelik sonrasında tekrarlanması faydalı olacaktır. Gebelik ve puerperiumda, gebe olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında total Protein S seviyesi anlamlı olarak düşük bulunmuştur (65).

Protein C geni kromozom 2q14-21'de bulunmakta olup, 11 kb uzunluğunda, 9 ekzon ve 8 introndan oluşmaktadır. Protein S geni kromozom 3p11.1-11.2'de bulunmakta olup, 80 kb uzunluğunda, 15 ekzon ve 14 introndan oluşmaktadır (51).

Protein C ve Protein S eksikliklerinde, ölü doğum oranlarında bir miktar artış saptayan yayınlar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada, Protein S ve AT III eksikliği olanlarda 28 gebelik haftası sonrası ölü doğum riski kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (57). Dekker ve ark. (22) yaptığı bir çalışmada, ağır preeklampsi olgularında % 16 oranında PS eksikliği saptanmıştır.

3. Aktive protein C rezistansı

Faktör V, protrombinin trombine dönüşmesini sağlayan ve böylece hemostazda yer alan önemli bir kofaktördür. Aktive protein C ise, Faktör V'i inaktive edip antikoagulant etki göstererek bu süreçte rol oynar. Aktive protein C rezistansı (APCR) bir plazma örneğinin APC'ye azalmış antikoagülasyon cevap göstermesiyle tanımlanır ve protein C yolundaki pek çok anomaliye bağlı olabilir. Bu anomaliler defektif APC kofaktörleri, defektif APC substratları veya normal bir protein C yoluna karşı oluşmuş antikör veya diğer ajanlardan kaynaklanabilir. APC'ye karşı dirençle ilgili kalıtımın otozomal dominant olduğu belirtilmiştir.

F V, plazma yarı ömrü 12 saat (bazılarına göre 36 saat) olan büyük bir glikoproteindir. F V geni ise, kromozom 1q21-q25'te olup, 70 kb uzunluğunda ve 25 ekzon içermektedir. Bu gen lökosit adhezyon moleküllerinden selektin genlerine oldukça yakındır. İçerdiği 3 adet A domaini belirgin olarak seruloplazmine (Cu-bağlayan bir protein) homolog iken, C domainleri yağ globül proteinlerine homologdur. C2 domaini lipid membranlara bağlanmada rol alır. A ve C domainleri % 40 oranında F VIII'inkilere homolog olmalarına rağmen bu iki faktörün B domainleri arasında çok az homoloji olup, bu domainin F-V'in trombin tarafından aktivasyonunu kolaylaştırdığı bilinmektedir. FV'in asidik bölgeleri ise, yüksek oranda aspartat ve glutamin rezidüleri içermekte olup, trombinle etkileşimi sağlamaktan sorumludurlar.

Faktör V geninde var olan 1691. (G→A) pozisyonundaki nokta mutasyonu (leiden mutasyonu) neticesinde 506. pozisyonundaki arjinin aminoasidi yerine glutamin aminoasidi gelmektedir. Mutant faktör V, normaline göre on kat daha yavaş inaktive olmakta, dolaşımında daha uzun süre kalmaktadır. Bu da daha fazla trombin üretilmesine ve protrombin fragmanlarından faktör XII nin ve aktive olmuş koagülasyon faktörlerinin artışı yansıtan hafif hiperkoagülasyona neden olmaktadır. Bu durum, faktör V molekülüne, APC'nin proteolitik inaktivasyonuna karşı direnç kazandırmakta ve bunun neticesinde bu mutasyonu taşıyan bireyler venöz tromboza eğilimli hale gelmektedir (66,67).

Faktör V Leiden mutasyonu insidansı ırklar arası farklılık göstermektedir. Avrupa popülasyonunda % 4-5 oranında mutasyon saptanmaktadır. Ülkemiz ise mutasyonun sık görüldüğü yerler arasındadır ve insidans % 9,1 civarındadır (68).

Gebelik ve lohusalık, kadınlarda maternal ölümün başlıca nedenlerinden biri olan venöz tromboza eğilime neden olmaktadır (69). Artan riskin nedenleri belirsiz olmakla beraber gebelik, hemostazı indükleyici sebepler ile bağlantılı olabilir. Yapılan bir çalışmada kontrol grubunda % 4,3 ilk trimester düşüğü olanlarda % 5,7 bulunurken ikinci trimester kaybı olanlarda faktör V Leiden mutasyonu insidansı % 20 olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (70).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda kalıtsal risk faktörleri ile preeklampsi, açıklanamayan tekrarlayan fetus kaybı, abruptio plasenta, intrauterin gelişme geriliği gibi komplikasyonlu gebelikler arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (15,21,25). Prochazka ve ark. (71) abruptio plasenta olgularında, sağlıklı gebelere benzer oranda faktör V Leiden mutasyonu saptamışlardır.

4. Hiperprotrombinemi

Protrombin K-vitamini bağımlı ve karaciğerde sentezlenen bir glikoproteindir. 1996'da Poort ve ark. (53) protrombin geninin 3'-untranslated bölgesindeki "G20210A" polimorfizmini tanımlamışlar ve bunun plazmada artmış PT düzeyleri ve tromboza eğilimle birlikte olduğunu belirtmişlerdir. Protrombin geni 11. kromozomun sentromere yakın kısmında, 21 kb uzunluğunda, 14 ekzon ve 13 introndan oluşmaktadır (54). Protrombin FXa/Va kompleksi tarafından 271. ve 320. pozisyonlardan kesilir. Böylece katalitik domain olan "trombin" ve plazma protrombin aktivasyonunun bir belirteci olan "protrombin fragman 1.2" oluşur.

Trombin daha önce bahsedildiği gibi fibrinojenin fibrine dönüşümünü katalizler; FV, VIII, XI, XIII ve trombositleri aktive eder. Ayrıca trombomoduline bağlanarak protein C'yi aktive eder (54). Kupferminc ve ark. (29) yaptıkları bir çalışmada komplikasyonlu gebelerin % 13'ünde protrombin G20210A mutasyon taşıyıcılığı saptanırken kontrol grubunda taşıyıcılık % 3.2

olarak belirlenmiştir. Protrombin G20210A mutasyonu IUGR ve abruptio plasenta da anlamlı olarak daha sık bulunmuştur.

Rey ve ark (72) Many ve ark (73) 3. trimesterde intrauterin fetal ölümle sonuçlanan gebeliklerde, protrombin gen mutasyonunu anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır.

5. Hiperhomosisteinemi

Homosistein, esansiyel aminoasit metioninin metabolizması sırasında oluşan bir ara üründür. Homosistein plazmada çok az miktarda serbest (% 3), çoğunlukla proteine bağlı (% 75) ve geri kalanı da sisteine bağlı olarak disulfid formda (% 22) bulunur (74). Protein yıkımı ve besinlerle alınan metionin yeni protein yapımı için kullanılmasının yanında, enzimatik reaksiyonla S adenzimetionine dönüşür. Önce metil grubunu kaybeder ve sonra hidrolize uğrayarak adenzin ve homosisteine dönüşür. Homosistein transsulfurasyon veya remetilasyona uğrar. Transsulfurasyonla sistein oluşur. Remetilasyon ise tekrar metionin oluşmasını sağlar. Bu reaksiyonda metilen tetrahidrofolat reduktaz (MTHFR) enzimi etkin rol oynar ve B12 vitamini kofaktör olarak görev yapar.

Hiperhomosisteinemi genel toplumda % 5-7, aterosklerozlu hastalarda % 20-30 oranında bildirilmiştir (75). Normal plazma düzey aralığı 5-15 mol/L olarak verilmektedir. Hiperhomosisteinemi sebepleri arasında, kalıtsal enzim yetersizlikleri veya eksiklikleri (sistatyon sentaz, MTHFR), sistemik hastalıklar (kronik böbrek yetmezliği, Akut lenfoblastik lösemi, hipotiroidi, meme ve over kanserleri, SLE), ilaç kullanımı (metotroksat, nitröz oksit, fenitoin) ve diyete bağlı eksiklikler (B6, B12, folik asit) yer alır (76,77).

Son çalışmalar, homosistein plazma düzeyinin belirlenmesinde metabolizmasında görevli enzimleri kodlayan genlerin polimorfizmlerinin önemine işaret etmektedir. Sık görüldüğü yayınlarda belirtilen MTHFR geninin 677. nükeotidindeki sitozin-timin (C-T; C677T) değişikliği serum folat düzeylerinde düşüklüğe ve bu yüzden homosistein düzeyinde artışa neden olabilmektedir (78).

Yapılan iki çalışmada hiperhomosisteinemi, habituel abortus ve intrauterin fetal ölüm için risk faktörü olarak saptamışlardır (79,80).

6- Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T polimorfizmi

MTHFR geni 1. kromozom kısa kolunun 363. bölgesinde yer alır. Genin toplam büyüklüğü 1980 baz çifti, tahmini molekül ağırlığı 74,6 kDa'dur. Enzim, 5,10-metilentetrahidrofolat'ı 5- metiltetrahidrofolat'a dönüştürmede görevlidir. MTHFR enzim etkinliğinin düşük olduğu iki ayrı genetik polimorfizm saptanmıştır. 1995 yılında Frosst ve ark. (81) MTHFR geninin 4. ekzonunda, enzimin folat bağlanma yerini kodlayan dizide mutasyon tespit edilmiştir (C677T). Homozigot bireylerde etkinlik normalin % 35'ine kadar gerilemektedir. Aynı düzeyde olmasa da, heterozigot bireylerde de enzim etkinliği azalmakta, dolayısıyla homosistein düzeyi yükselmektedir.

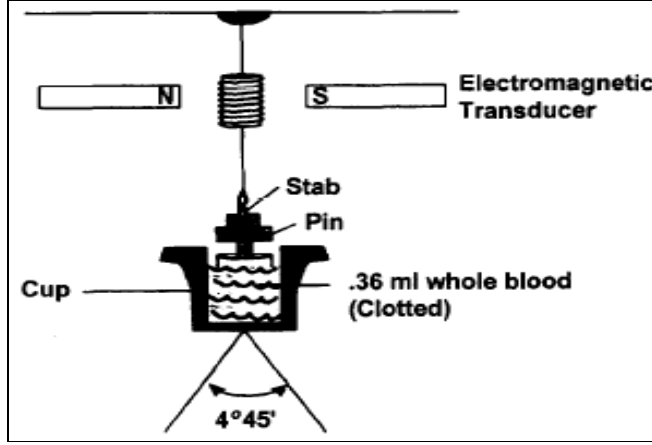
MTHFR C677T mutasyonunun toplumda görülme sıklığı % 12 olarak bildirilmektedir (63). Türkiye'de yapılan çalışmalarda sağlıklı bireylerde homozigot mutant oranı % 5, heterozigot mutasyon oranı ise % 35 olarak bildirilmiştir (82).

IV. Thrombelastography (TEG)

Kanın viskoelastik özelliklerini invitro gösteren monitorizasyon olarak thromboelastography (TEG) ilk kez 1948 yılında Hartert ve ark. (83) tarafından tanımlandı. Hematoloji laboratuvarlarında sık kullanılsa da böbrek ve karaciğer transplantasyonu ile kardiyak cerrahide koagulopati ve antikoagulan tedavinin monitorizasyonunda kullanılmaktadır (84). Son yıllarda preeklampsi yada takip eden major hemorajilerdeki koagulopatinin monitörize edilmesi ve regional blokaaj için uygunluğun belirlenmesinde az sayıda obstetrik ünitelerce kullanılmaktadır (85).

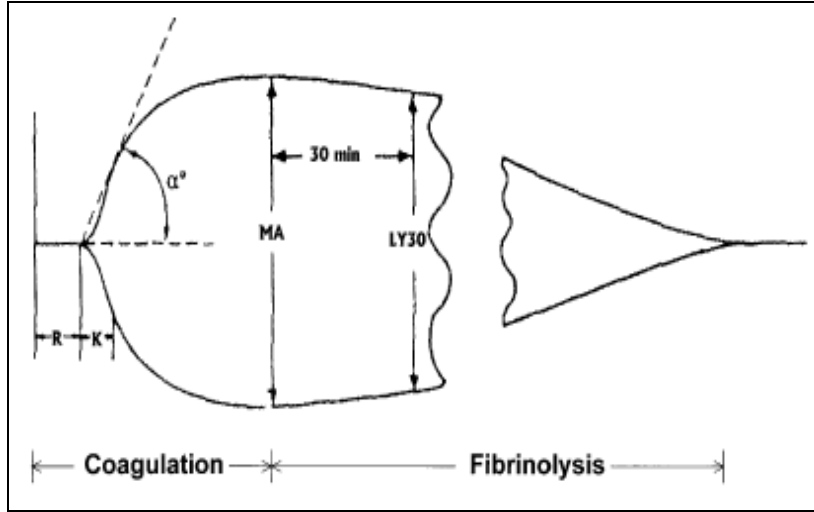
TEG kanın viskoelastisite özelliğini ölçer. TEG oluşan pıhtının sağlamlığını, dayanıklılığını ve kinetiğini belirleyebilir. Sağlamlık ve dayanıklılık, pıhtının hemostazdaki rolünü yerine getirip getirmediğini belirlerken, kinetiği ise pıhtı oluşumunun nicel faktörler açısından yeterli olup olmadığını gösterir ve pıhtının fiziksel özelliklerini ölçen ve gösteren bir grafikte sonuç verir. Koagulasyon başladığında fibrin parçalar termostatik

olarak kontrol edilen ısıtılmış $4^{\circ}45'$ açı ile dönen bir küvet ile dönme teline yerleştirilmiş bir toplu iğne arasında oluşur (Şekil-2)



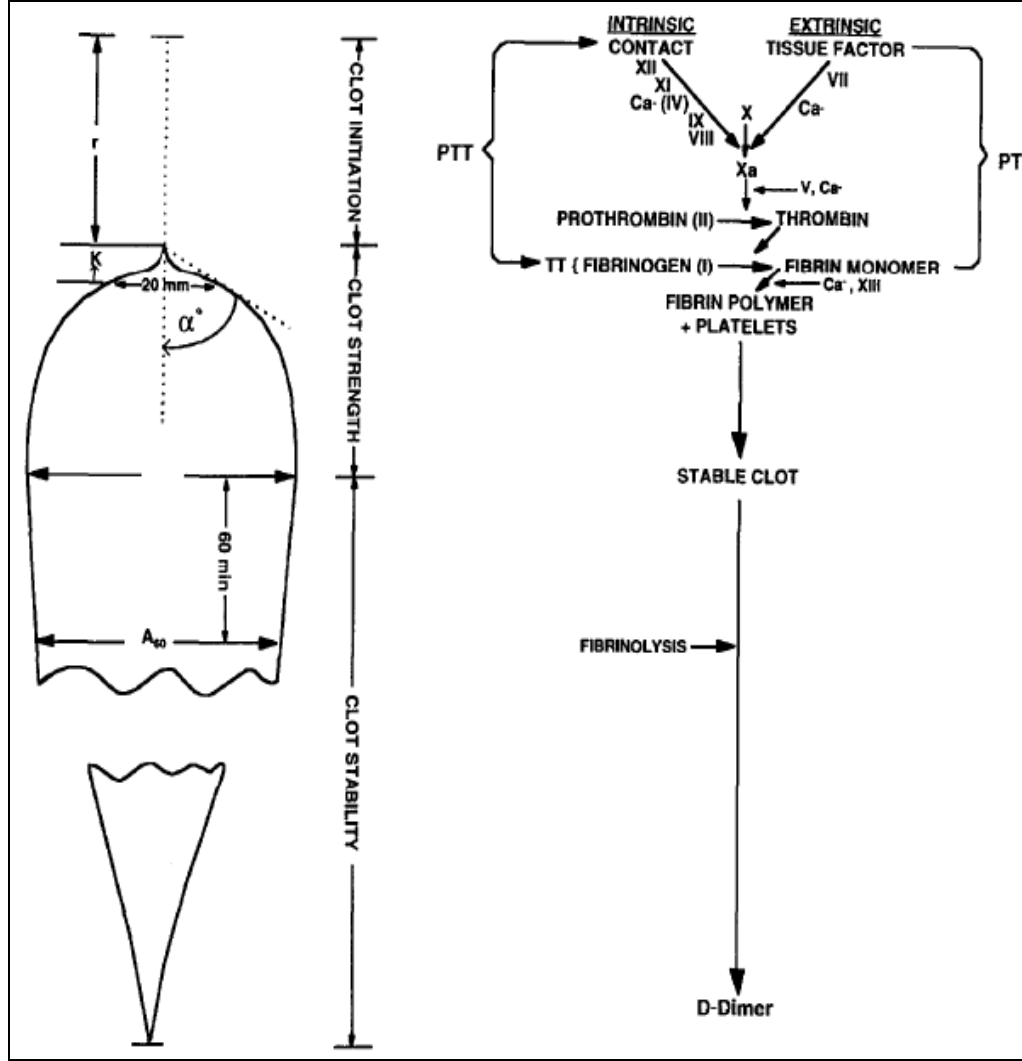
Şekil-2:TEG'in çalışma prensibi.

İkinci aşama, pıhtı oluşmaya başladığında gerimdeki değişime bağlıdır ve bu elektromagnetik olarak ölçülür (84). Bu ölçüm grafiksel görüntü olarak kaydedilir (Şekil-3).



Şekil-3: TEG parametrelerinin grafiksel görünümü.

Süreç koagülasyonun başlangıç aşamasını monitorize eder ve pıhtı oluşumu için hız ve gerim ile devamındaki fibrinolisiz hakkında bilgi verir. TEG® ile 0,36 ml tek bir kan örneğinden hem hiperkoagülobilite hemde hipokoagülobilite anormallikleri saptanabilir (85). Böylelikle koagülasyon kaskadının tümü değerlendirilmiş olur (Şekil-4) (86).



Şekil-4: TEG ile koagülasyon kaskadının ilişkisi.

TEG® Değişkenleri

TEG değişkenleri kullanılan örneğin tipine duyarlıdır. Pürüzlü yüzey koagülasyonu aktive ettiği için metal kap ve iğneler, tek kullanımlık plastik olanlardan daha düzenli analiz sağlar. Süreci hızlandırmak ve 'r' değerini düşürmek için silica partiküllerinden oluşan, 'Faktör XII direkt yüzey aktive edici' olarak rol alan 'celite' ve trombositler eklenebilir. Taze tam kan kullanıldığında örnek küvette 4 dakika bekletilmelidir. Bütün tekniklerin kendi normal sınır değerleri vardır (Tablo-6). Sonuçlar 20-30 dakikada görülebilir.

Tablo-6: TEG'de kullanılan farklı örneklerin normal aralıkları.

Örnek tipi	r (mm)	k (mm)	α angle (deg)	MA (mm)
Native	33.5-46,5	11.0-21,0	21.4-36,6	45,0-55,0
Celite	8,6-12,2	0-10	65,0-73,0	57,0-69,0
Citrated native	27,8-45,8	7,4-14,4	31,0-49,0	49,2-58,8
Citrated celite	7,5-12,5	2,6-4,6	61,0-72,6	55,3-64,7
Kaolin	4-8	1-4	47-74	55-73

Reaksiyon zamanı (r): Başlangıçtan erken pıhtı oluşumuna kadar geçen süredir (Grafiğin başlangıcından 2 mm'lik defleksiyonun olduğu noktaya kadar olan uzaklığın mm cinsinden değeridir). Faktör eksikliği ve antikoagulanlarla r değeri uzar.

'k': Sağlam bir pıhtının oluşum zamanıdır. 'r' den 20 mm'lik defleksiyonun olduğu noktaya kadar geçen süredir. k fibrinojen düzeyi ile ters orantılıdır. Fibrinojen yükseldikçe k kısalır. Trombosit fonksiyonlarıyla da ters orantılıdır. Antikoagulanlarla süre uzar. 'k' ve 'r' nin birimi dakikadır (dk).

α açısı: Pıhtı oluşumunun hızı ve gücünü gösteren parametredir. Grafiğin 20 mm defleksiyon noktasından ölçülür. k ile direkt ilişkilidir. İki de polimerizasyon hızını gösterir. Eğer genişlik 20 mm altında ise k belirlenemez. Fibrinojen düzeyi yüksek ise α açısı daha geniş olur, eğer trombosit fonksiyonları güçlü ise boyutu daha küçük olur. Antikoagulan etkisiyle azalır zira hem fibrinojeni hem de trombositleri etkiler.

Maksimum amplitüd (MA): Pıhtı oluşum gücünü ve sertliğini gösterir. Pıhtı maksimum genişliğe ulaştığı zamanda milimetre cinsinden değeridir.

MA'nın projeksiyonu (PMA): MA ölçümü bitmeden kendisi hakkında fikir verir ve bitimini beklemeden tedavi veya yorum yapılabilir. PMA ekranda amplitude 5 mm eriştiğinde başlar ve pıhtı oluşumu yavaşladığında sona erer. İki şekilde ekranda gözükür:

0 :MA mutemelen normalin alt sınırına erişecektir.

1 :MA mutemelen normalin alt sınırına erişmeyecektir.

MA zamanı (TMA): Numunenin çalışmaya başlamasından pıhtının en güçlü durumuna kadar olan süreyi ölçer.

Amplitüd (A): Çalışılan örneğin genişliğinin herhangi bir zaman dilimindeki ölçümüdür. Pıhtının fonksiyonu ve elastisitesi gösterir ve mm ile ölçülür. A değeri pıhtının sertliğinin gerçek ölçümüne dönüştürebilir (SEMS= Shear Elastic Modulus Strangth). Birimi dyn/cm² dir. Ekranda d/sc olarak gösterilir. Mutlak SEMS değeri G değeridir.

G=5000A/ (100-A): 50 mm bir amplitüd değeri ki bu normal tam kan değeridir. SEMS olarak 5000 dyn/cm² denk gelir. A deki 50 mm den 67 mm bir atış SEMS değerini iki katı artırır, bundan dolayı G parametresi sadece bir pıhtı sertlik derecesini ölçen değer olmayıp aynı zamanda pıhtı formasyonunda en küçük değişiklikleri de yansıtabilmektedir.

E: G değerinin normalize edilmiş halidir ve bir elastisite sabitesi gibi düşünülür. 5000 A yerine 100A koyarsak formül şu şekli alır. $E = (100 \cdot 50) / (100 - 50) = 100 \text{ dyn/cm}^2$.

Trombodinamik potansiyel indeks (TPI): $TPI = EMX / K$ şeklinde ifade edilir. E at maksimum amplitüd (EMAX) = $(100 \cdot MA) / (100 - MA)$ 'a eşittir. K değeri mm ile ölçülür. TPI normal değerleri 6-15 arasındadır. Sodyum sitratlı tam kan kullanıldığında Hipokoaguloblite için sınır $TPI < 6$ ve Hiperkoaguloblite için $TPI > 15$ olarak alınır.

Koagulasyon indeksi (CI): Tüm parametreleri içinde barındıran koagulasyon indeksidir (R, K, MA, ALPHA). CI normal değerleri -3,0 ile +3,0 arasında değişmekte, bu da 0 baz alınarak 3 standart sapma değeri olarak belirlenmiştir. -3,0 altında bir değer hipokoaguloblite ve +3,0 üstü bir değer ise hiperkoaguloblite olarak değerlendirilecektir. Kanseri ve DVT li hastalarda bu değer 5,0 üzerindedir. Çalışılan örneğin sitratlı olup olmayışı bu değeri etkilemez hemen hemen aynıdır.

Pıhtı lizis parametreleri: Fibrinolitik sistem doku plasminojen aktivatörüne (t-PA2) ihtiyaç duyar. Fibrinolitik evre matematikselleştirilebilir. MA'dan sonra sahanın azalması LY30 ve LY60 olarak gösterilir. Amplitud

azalması ise A30 ve A60 olarak ve pıhtı çözülme zamanı CLT olarak belirlenir. MA'dan sonra 30 ve 60'ci dakika da pıhtı çözünürlüğünü yüzde olarak LY30 ve LY60 parametreleri ile gösterilir. A30 ve A60 parametreleri başka bir şekilde de gösterebilir ve buna Whole blood clot lysis index (CL30 ve CL60) denir. Formülü şu şekildedir:

$$CL30 = 100 * (A30/MA)$$

$$CL60 = 100 * (A60/MA)$$

CL30 ve 60 küçük olması fibrinolitik prosedürün daha şiddetli olduğunu gösterir. CL30, 60 fibrinolizis ölçümü LY30 ve 60 ölçümünün tersidir. LY30, 60 yüksek olduğunda yani fibrinolitik aktivite yüksek olduğunda CL30, 60 düşüktür ve tersi de geçerlidir.

Tahmin edilen lizis yüzdesi (EPL= Estimated percent lysis): MA dan 30saniye sonra başlar ve 30. dakikada biter, bu değer tam kesin LY30 elde edilmeden çözünürlük yüzdesi için bir fikir vermektedir.

Pıhtı lizis zamanı (CLT): MA dan 2mm amplitude kadar geçen zaman dilimidir.

Kan örnek çeşitleri

TEG de çalışılabilecek örnek çeşitleri tablo-7'de belirtilmiştir.

Tablo-7: TEG'de kullanılabilen kan örnekleri.

Örnek çeşitleri	Kan/Reaktifler	Amaç
Doğal	NWB (doğal tam kan)	Genel koagülasyonun değerlendirilmesi
Aktive edilmiş	NWB&celite, Kaolin, trombin, Dapttin.	Hızlı analiz
Antifibrinolitik ilaçlar	Tam kan ve εACA, aprotinin	Revers fibrinolysis
Heparinazlı	Tam kan ve Heparinaz	Revers heparin etkisi
Sitratlı	Sitratlı tam kan (CWB)	Saklama süresini uzatma
Aktive edilmiş Sitratlı	CWB&celite, kaolin, trombin Dapttin,	Hızlı analiz
PRP	Sitratlı PRP	Zenginleştirilmiş platelet etkisi
PPP	Sitratlı PPP	Plazma koagülasyonu
Trombosit blokörleri	Tam kan &reoPro, integrilin, aggrastat, plavix	Azaltılmış veya yok edilmiş trombosit fonksiyonu.

PRP: Trombositten zengin plazma

PPP: Trombositten fakir plazma

εACA: ε-Amino kaproik asit

TEG analizinde kullanılacak kan örneği, doğal tam kandır. Bu yöntem hiperkoagülasyon veya fibrinolitik şartlarda en uygun olanıdır. Doğal tam kan modifiye edilebilir, bazı reaktifler tam kana ilave edildiğinde koagülupatide bir düzelme gözükmekte ve bundan yola çıkarak tedavi yönlendirilebilmektedir.

- Aktivator ilavesi: Celite, kaolin, TF, dapttin.
- Heparin nötralize edici: Heparinaz, protamin.
- Trombosit blokörü: Peppo, Integrilin, Aggrastat, Plavix.
- Antifibrinolitik ilaçlar: ε amino-kaproik asid, tranexamik asid, aprotinin.

Celite veya Kaolin reaksiyon hızını yükseltir ve değişkenliğini azaltır (87). İstisna olarak Aprotinin (Trasyolol) alan hastalarda etkisizdir (intrinsik

yol). Kaolin (Hidrate aluminium silikat) ve Celite temas yüzey aktivatörü gibi rol oynar ve faktör XII ve trombositleri aktive eder. TF ise faktor VII ile birlikte olan bir enzim olup, faktor IX, X aktive ederek koagülasyon zamanını kısaltır (ekstresek yol). Trombin de trombositleri ve fibrinojeni etkileyerek koagülasyon zamanını kısaltan bir enzimdir (ortak yol).

Bilindiği gibi hemostaz dinamik ve çok kompleks bir prosedürdür. Koagülasyon ve fibrinolitik proteinler, aktivatörler, inhibitörler ve hücre elemanları gibi birçok faktör bu işleme girmektedir. Koagülasyon prosedürü aktifleştğinde, ekstresek/ intrinsik veya her iki yoldan hangisini kullanırsa kullansın sonuçta trombin oluşur. Oluşan trombin çözünmüş fibrinojeni parçalayarak fibrin monomerlerini oluşturur. Fibrin monomerler spontan polimerize olmuş ve dalanmış fibrin fiberlerini ortaya çıkarırlar. Oluşan bu fibrin fiberleri katı sert elastisiteye sahip yapılarıdır ve kan akışını durdurabilmekteler. Bu yapı ilerde trombinin etkisiyle trombositlerin birleşmesiyle daha da güçlenir (88). Trombositler fibrin bağlarının belli noktalarında yerleşerek ve/veya glikoprotein IIb/IIIa resptörleriyle trombosit hücresi iskeletinin aktini fibrin bağlarına bağlanarak yapıya sağlamlık kazandırır.

Pıhtının fiziksel özelliği; kinetiği, sağlamlığı ve çözünme hızıdır (stabilitesi). Pıhtının işlevselliğini yani kanamayı durdurabilmesi veya trombozdan koruyabilirliğini bu özellikler belirler. TEG analizörü ise özetle pıhtının bu kabiliyetini ölçer. TEG analizörü bir damla tam kan kullanarak fibrin oluşumunun başlangıcı, oranı, sağlamlığını, fibrin trombosit bağını ve nihai lizisi ölçer. Bu kriterler bir insanın normal veya hasta olduğunu gösterebilir.

TEG'deki her parametre R, K, α , MA ve LY30 pıhtının değişik özelliklerini ifade eder. Örneğin;

- Uzamış bir R değeri ilk fibrin oluşumunda bir aksaklık olduğunu ve koagülasyon faktörlerinde, inhibitörlerde ve /veya aktivatörlerde bir eksiklik olduğunu ve bundan dolayı trombin oluşumunda yavaşlamaya işaret eder.

- 'α' parametresi ise Fibrin oluşumun ve çapraz bağlanma çabukluğunu (kinetiğini) ölçer.
- 'k' veya k zamanı pıhtı ipliklerinin bazı düzeylere (20 mm amplitude) erişme hızını ölçer. K ve α her ikisi benzer değerleri ölçerler ve her ikisi de fibrinojenin durumundan ile etkilenirler. Daha az olarak trombositlerden de etkilenirler. Bundan dolayı uzanmış bir k değeri ve azalmış bir α değeri düşük seviye fibrinojenin belirtisidir.
- MA ise pıhtının mukavemeti ve sağlamlığı ölçer. MA trombositlerin sayısı ve fonksiyonundan etkilenir, az da olsa fibrinojen düzeyinden de etkilenir. Böylelikle küçük bir MA ve normal R,K,α bir Trombositopeni veya trombosit fonksiyon bozukluğuna işaret eder.
- K, MA ve α birbirleriyle tamamen ilişkilidirler. Düşük fibrinojen düzeyi bir miktar platelet fonksiyonlarıyla kompanse edilebilir ve bunun tam terside geçerlidir.
- LY 30un değeri %7,5 en büyük ise bir hiperfibrinolizisten bahsedilebilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Mart 2003 ile Aralık 2008 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde doğum yapan gebelerde yerel etik kurul onayı alınarak yapıldı. Ağır preeklampsi tanısı alan 92 hasta, daha önce trombofili tanısı alan 73 hasta ve kontrol grubu olarak da 31 kadın çalışmaya dahil edildi. Hastalar en erken postpartum 4. ayında değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen 92 ağır preeklampsi hastasından 18'i çalışmaya katılmak istemedi, 11 hasta kayıtlardaki eksiklik, 5 hastaya da adres/telefon değişikliği nedeniyle ulaşılamadı. Gebe olduğu için 11 ve ağır preeklampsi kriterlerini karşılamadığı için ise 12 hasta çalışma dışı bırakıldı. Toplam 35 ağır preeklampsi tanılı hasta çalışmaya dahil edildi.

Trombofili grubundaki 73 hastadan; 6'sı gebe olduğu için, 9'u kayıtlardaki eksiklik ve adres/telefon değişikliği nedeniyle, 7'si halen aspirin ve/veya düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi aldığı için, 22'si ise katılmak istemediği için çalışmaya dahil edilmedi. Toplam 29 hasta çalışmaya alındı. Bu grup tekrarlayan gebelik kayıpları olan ve beraberinde;

- Antitrombin III, Protein S ve Protein C eksiklikleri,
- MTHFR, Protrombin ve Faktör V Leiden gen mutasyonu ve
- Lupus antikoagulan, Antifosfolipit antikör pozitifliğinden bir veya birkaçının pozitif olduğu hastalardan oluştu.

Kontrol grubu ise gebelik öncesi ve sonrasında sağlık problemi olmayan doğum yapmış 31 gönüllüden oluştu.

Çalışmaya katılmak istemeyen ya da katılıp sonradan vazgeçenler ile koagülasyon sistemi ve trombosit fonksiyonunu bozan ilaç kullanan hastalar ve çalışma sırasında gebe olduğu saptananlar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm vakalardan ayrıntılı anamnez (önceki gebelik anamnezi, sistemik hastalık, kullanmakta olduğu ilaçlar, ilaç alerjisi, geçirilmiş operasyon varlığı, soygeçmişi)alınıp fizik muayene yapıldı. Sonrasında tüm hastalardan 2ml kan alınıp en fazla 30 sn içinde kaolinli tüpe 1ml koyulup karıştırıldıktan sonra

kan örneğinden 0,36ml pipetle alınıp Thrombelastograph® Hemostasis (TEG®) Analyzer (Haemoscope™) cihazına yerleştirilen küp'e koyularak analiz edildi. Analizler 37⁰C'de kalibrasyondan sonra TEG el kitapçığına uygun olarak yapıldı (89). Ayrıca hastaların tümünün dosyası incelenerek doğumdaki tanıları, gebelik haftaları, labaratuvar bilgileri, yenidoğan verileri incelendi.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, İstatistiksel analizler için SPSS for Windows 13.0 (Chicago, IL) paket programı kullanılmıştır. Çalışmada sürekli değer alan değişkenler ortalama, standart sapma, maximum değerleriyle birlikte verilmiştir. Sürekli değişkenlerden normal dağılım gösteren değişkenlerde iki grup arası karşılaştırmalarda parametrik testlerden bağımsız örneklem t testi, ikiden fazla grup için karşılaştırmalarda ANOVA testi; normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grup karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılmıştır.

Kategorik değer alan değişkenlerin gruplarla olan karşılaştırmalarında Pearson Ki-kare kullanılmış ve çapraz tablolarda (crosstab) gösterilmiştir. Çalışmada %95 anlamlılık seviyesi benimsenmiştir.

Trombofili grubunda r, angel, CI, TMA, CLT değerlerine ilişkin cut off değerlerini belirlemek amacıyla ROC analizi kullanılmış, özgüllük, duyarlılık değerleri ve eğri altında kalan alanlar verilmiştir. ROC eğrisi altında kalan alanlar anlamlı bulunmuştur.

BULGULAR

Çalışmaya ağır preeklampsi tanılı 35, trombofili tanılı 29 hasta ve kontrol grubu 31 sağlıklı kadın çalışmaya dahil edildi.

Hastaların demografik özellikleri ve doğuma ait bilgileri tablo-8'de verilmiştir. Üç grup arasında ortalama yaş karşılaştırıldığında preeklampsi grubu ($28,9 \pm 5,9$) ile trombofili grubu ($33,6 \pm 5,8$) ve kontrol grubu ($33,6 \pm 4,9$) arasında istatistiksel olarak fark vardı ($p=0,002$).

Tablo-8: Grupların demografik özellikleri ve doğum bilgileri

Grup	Preeklampsi (Ort. \pm SD)	Trombofili (Ort. \pm SD)	Kontrol (Ort. \pm SD)	P
Yaş	$28,9 \pm 5,9$	$33,6 \pm 5,8$	$33,6 \pm 4,9$	0,002 * ¥
Gravida	$1,9 \pm 1,2$	$4,2 \pm 1,6$	$2,0 \pm 0,9$	<0,001 * §
Parite	$1,4 \pm 0,6$	$1,1 \pm 0,5$	$1,6 \pm 0,6$	0,012 §
Abortus	$0,4 \pm 0,8$	$2,9 \pm 1,5$	$0,5 \pm 0,7$	<0,001 * §
Yaşayan	$1,1 \pm 0,6$	$1,0 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,6$	0,001 ¥ §
SAT (gün)	$16,6 \pm 15,1$	$14,9 \pm 9,3$	$14,5 \pm 7,7$	0,985
Gebelik haftası	$33,4 \pm 3,0$	$37,4 \pm 2,6$	$38,9 \pm 1,4$	<0,001 * ¥ §
Doğum kilosu	1813 ± 749	2936 ± 870	3321 ± 440	<0,001 * ¥
APGAR-1	5 ± 3	7 ± 2	9 ± 1	<0,001 * ¥ §
APGAR-5	7 ± 2	9 ± 2	$10 \pm 0,3$	<0,001 * ¥ §

Ort: ortalama, SD: standart deviasyon, SAT: TEG'in çalışıldığı zamandaki adet gününü,

* : Preeklampsi grubu - Trombofili grubu

¥ : Preeklampsi grubu - Kontrol grubu

§ : Trombofili grubu - Kontrol grubu

Üç grup karşılaştırıldığında gravida preeklampsi ve kontrol grubunda benzerken trombofili grubunda daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Parite trombofili grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken ($p=0,003$), preeklampsi ile trombofili ve kontrol grupları arasında fark saptanmadı

($p>0,05$). Abortus oranları ise beklendiği gibi trombofili grubunda kontrol ve preeklampsi gruplarına göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$). Yaşayan çocuk sayısı kontrol grubunda trombofili ve preeklampsi gruplarına göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,001$).

Doğumdaki gebelik haftaları kontrol grubunda en yüksek iken preeklampsi grubunda en düşük saptandı ve üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Bebeğin kilosu trombofili ile kontrol grubunda benzer iken preeklampsi grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,001$). APGAR skorları değerlendirildiğinde 1. ve 5. dakika APGAR skorları en düşük preeklampsi grubunda, en yüksek kontrol grubunda saptandı. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Ancak TEG'in çalışıldığı zamandaki adet gününü açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

TEG parametrelerinin gruplara göre dağılımı tablo-9 da verilmiştir. Buna göre üç grup karşılaştırıldığında MA, G, EPL, A, LY30, A30, CL30, A60, CL60, LY60, TPI, E, SP ve LTE değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

'r' değeri trombofili grubunda ($10,7 \pm 2,8$ dak) kontrol grubuna ($7,8 \pm 3,7$ dak) göre anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p=0,003$). Preeklampsi grubu ($9,5 \pm 3,0$ dak) ile kontrol grubu ve preeklampsi ile trombofili grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

'k' değeri de trombofili grubunda ($3,4 \pm 1,4$ dak) kontrol grubuna ($2,6 \pm 1,1$ dak) göre anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p=0,025$). Preeklampsi grubu ($2,9 \pm 1,2$ dak) ile kontrol grubu ve preeklampsi grubu ile trombofili grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Trombofili grubunda α angel değeri ($49,8 \pm 10,2$) preeklampsi grubu ($54,6 \pm 9,7$) ($p=0,045$) ve kontrol grubuna ($57,4 \pm 9,2$) ($p=0,04$) göre anlamlı derecede düşük bulunurken preeklampsi ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo-9: TEG parametreleri.

Grup	Preeklampsi Ort. ± SD	Trombofili Ort. ± SD	Kontrol Ort. ± SD	P
R (dak)	9,5 ± 3,0	10,7 ± 2,8	7,8 ± 3,7	0,003 §
K (dak)	2,9 ± 1,2	3,4 ± 1,4	2,6 ± 1,1	0,025 §
α angel	54,6 ± 9,7	49,8 ± 10,2	57,4 ± 9,2	0,010 * §
MA (mm)	66,5 ± 6,3	66,5 ± 6,2	66,1 ± 5,6	0,963
G (dyn/cm ²)	10,5 ± 3,1	10,3 ± 2,8	10,2 ± 2,6	0,993
EPL (%)	1,9 ± 2,4	4,3 ± 18,4	1,4 ± 1,9	0,311
A (mm)	61,5 ± 7,1	60,2 ± 8,2	60,7 ± 6,8	0,758
CI	-2,7 ± 3,6	-4,2 ± 3,4	-1,7 ± 3,7	0,019 §
LY30 (%)	1,7 ± 2,3	2,7 ± 8,9	1,2 ± 1,6	0,421
A30 (mm)	63,8 ± 7,1	63,3 ± 8,2	63,7 ± 5,8	0,823
CL30 (%)	95,6 ± 4,1	95,4 ± 8,5	96,4 ± 3,5	0,441
A60 (mm)	58,3 ± 13,4	61,2 ± 6,6	60,4 ± 6,9	0,706
CL60 (%)	88,4 ± 18,1	92,0 ± 5,1	91,8 ± 6,4	0,836
LY60 (%)	3,5 ± 3,4	2,8 ± 2,4	3,1 ± 3,1	0,967
CLT (dak)	41,4 ± 14,8	49,3 ± 14,0	49,7 ± 14,3	0,040 * ¥
TPI	44,6 ± 28,9	36,3 ± 20,6	45,9 ± 23,4	0,314
TMA (dak)	31,4 ± 5,7	34,5 ± 4,4	29,4 ± 5,9	0,002 §
E (dyn/cm ²)	210,7 ± 64,3	202,3 ± 56,4	199,5 ± 52,2	0,972
SP (dak)	7,9 ± 2,5	8,2 ± 2,9	6,7 ± 3,3	0,128
LTE (dak)	162,2 ± 32,5	164,1 ± 30,3	162,8 ± 33,9	0,997

Ort: ortalama, SD: standart deviasyon

* : Preeklampsi grubu - Trombofili grubu

¥ : Preeklampsi grubu - Kontrol grubu

§ : Trombofili grubu - Kontrol grubu

Gruplar TMA açısından karşılaştırıldığında trombofili grubu (34,5 ± 4,4 dak) kontrol grubuna (29,4 ± 5,9 dak) göre anlamlı olarak yüksek değerlere sahip iken (p=0,001), preeklampsi grubu (31,4 ± 5,7 dak) ile kontrol grubu ve preeklampsi ile trombofili grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Koagulasyon indeksi (CI) trombofili grubunda ($-4,2 \pm 3,4$) kontrol grubuna ($-1,7 \pm 3,7$) göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,006$). Ancak preeklampsi grubu ($-2,7 \pm 3,6$) ile kontrol grubu ve preeklampsi ile trombofili grupları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

CLT, preeklampsi grubunda ($41,4 \pm 14,8$ dak) trombofili grubu ($49,3 \pm 14,0$ dak) ($p=0,028$) ve kontrol grubuna ($49,7 \pm 14,3$ dak) ($p=0,032$) göre anlamlı olarak düşük saptandı. Trombofili grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Grupların doğum sırasındaki ortalama laboratuvar değerleri tablo-10'da verilmiştir. Preeklampsi grubunda ortalama ESBACH değeri $4,5 \pm 5,3$ gr/gün iken kreatin klirensi $69,9 \pm 29,5$ ml/dak olarak bulundu. Gruplar arasında hematokrit, trombosit sayısı ve glukoz değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Ortalama hemoglobin değerleri preeklampsi grubunda ($12,0 \pm 1,6$ gr/dL) trombofili grubu ($11,3 \pm 1,1$ gr/dL) ($p=0,033$) ve kontrol grubuna ($11,2 \pm 0,9$ gr/dL) ($p=0,018$) göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Trombofili ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Ortalama lökosit değerleri preeklampsi grubunda ($12,75 \pm 4,7$ K/ μ L) trombofili grubu ($9,64 \pm 2,69$ K/ μ L) ($p=0,008$) ve kontrol grubuna ($8,68 \pm 2,07$ K/ μ L) ($p<0,001$) göre anlamlı derecede yüksek saptanırken trombofili ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

İdrarda protein beklendiği gibi preeklampsi grubunda diğer iki gruba göre anlamlı oranda yüksek saptandı ($p<0,001$). Preeklampsi grubunda (1015 ± 7) idrar dansitesi trombofili grubu (1011 ± 5) ($p=0,012$) ve kontrol grubundan (1009 ± 3) ($p<0,001$) anlamlı derecede yüksek bulundu.

Üre trombofili ve kontrol grubunda benzer değerlere sahipken ($p>0,05$) preeklampsi grubunda bu iki gruba göre daha yüksekti ($p=0,001$). Yine benzer şekilde kreatininde preeklampsi grubunda daha yüksek saptandı ($p=0,021$). Sodyum ise preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,001$). Trombofili grubunda ise preeklampsi grubuna göre istatistiksel anlamlılığa yakın olacak şekilde yüksek saptandı ($p=0,055$). Trombofili ile kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu

($p>0,05$). Potasyum değeri de trombofili ve kontrol grubunda benzer değerlere sahip iken ($p>0,05$), preeklampsi grubunda bu iki gruba göre daha yüksek bulundu ($p=0,008$).

Tablo-10: Grupların laboratuvar değerleri.

Grup	Preeklampsi Ort. \pm SD	Trombofili Ort. \pm SD	Kontrol Ort. \pm SD	P
Hemoglobin (g/dL)	12,0 \pm 1,6	11,3 \pm 1,1	11,2 \pm 0,9	0,03 * ¥
Hematokrit (%)	35,9 \pm 4,4	34,3 \pm 3,4	33,9 \pm 2,7	0,66
Trombosit (K/ μ L)	230,34 \pm 111,38	216,86 \pm 75,22	223,19 \pm 59,6	0,872
Lökosit(K/ μ L)	12,75 \pm 4,7	9,64 \pm 2,69	8,68 \pm 2,07	0,001 * ¥
TİT protein	288 \pm 125	23 \pm 42	5 \pm 22	<0,001 * ¥ §
Dansite	1015 \pm 7	1011 \pm 5	1009 \pm 3	0,001 * ¥
Glukoz (mg/dL)	89,0 \pm 20,6	84,2 \pm 10,9	86,3 \pm 12,1	0,739
Üre (mg/dL)	33,5 \pm 26,2	21,9 \pm 5,9	20,6 \pm 4,3	0,001 * ¥
Kreatinin (mg/dL)	0,9 \pm 0,7	0,6 \pm 0,2	0,7 \pm 0,6	0,021 * ¥
Na (mEq/mL)	136 \pm 3,4	138 \pm 2,7	139 \pm 2,7	0,004 * ¥
K (mEq/mL)	4,3 \pm 0,5	4,1 \pm 0,3	3,9 \pm 0,3	0,008 * ¥
Ca (mg/dL)	8,8 \pm 0,6	8,9 \pm 0,6	9,1 \pm 0,5	0,038 ¥
ALT (IU/L)	58,8 \pm 88,6	38,7 \pm 25,2	25,2 \pm 16,8	0,016 ¥
AST (IU/L)	82,2 \pm 154,7	35,8 \pm 15,9	32 \pm 11	0,006 * ¥

Ort: ortalama, SD: standart deviasyon

* : Preeklampsi grubu - Trombofili grubu

¥ : Preeklampsi grubu - Kontrol grubu

§ : Trombofili grubu - Kontrol grubu

Kalsiyum değeri de trombofili ve kontrol grubunda benzer değerlere sahip iken ($p>0,05$), preeklampsi grubunda bu iki gruba göre daha düşük saptanırken ($p=0,038$) ALT ve AST değerleri beklenildiği üzere preeklampsi grubunda diğer iki gruba göre daha yüksek saptandı ($p<0,05$).

Çalışmaya dahil olan 95 hasta IUGR ve oligohidroamnios varlığı ve yokluğu açısından karşılaştırıldığında TEG'in hiçbir parametrelerinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışmadaki hastalar DVT öyküsü, abruptio plasenta, IUGR, oligohidroamnios, HELLP Sendromu, eklampsi, ailede tromboz ve preeklampsi öyküsü gibi risk faktörlerinden bir ya da birkaçını taşıyıp taşıyamamasına göre (Tablo-11) yapılan değerlendirmede her iki grup arasında thrombelastogram parametreleri arasında istatistiksel anlamlı fark çıkmadı ($p>0,05$).

Tablo-11: Vakalardaki risk faktörleri.

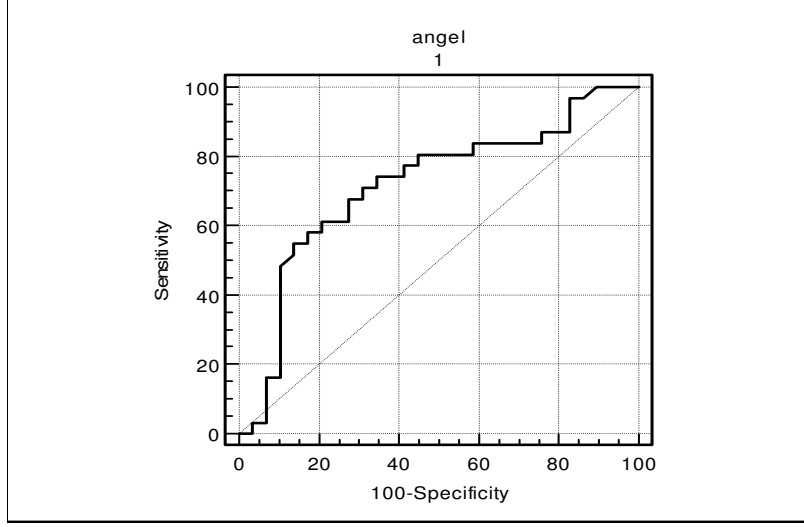
Grup	Preeklampsi		Trombofili		Kontrol		Toplam	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Tromboz (DVT)	1	2,9	2	6,9	-		3	3,2
Abruptio plasenta	2	5,7	1	3,4	-		3	3,2
IUGR	20	57,1	7	24,1	-		27	28,4
Oligohidroamnios	14	40	1	3,4	-		15	15,8
HELLP Sendromu	9	25,7	-	-	-		9	9,5
Eklampsi	3	8,6	-	-	-		3	3,2
Ailede Preeklampsi öyküsü	3	8,6	1	3,4	-		4	4,2
Ailede tromboz öyküsü	3	8,6	5	17,2	-		8	8,4

IUGR: İntrauterin Gelişme Geriliği

HELLP: Hemoliz + Karaciğer enzim yüksekliği + Trombositopeni

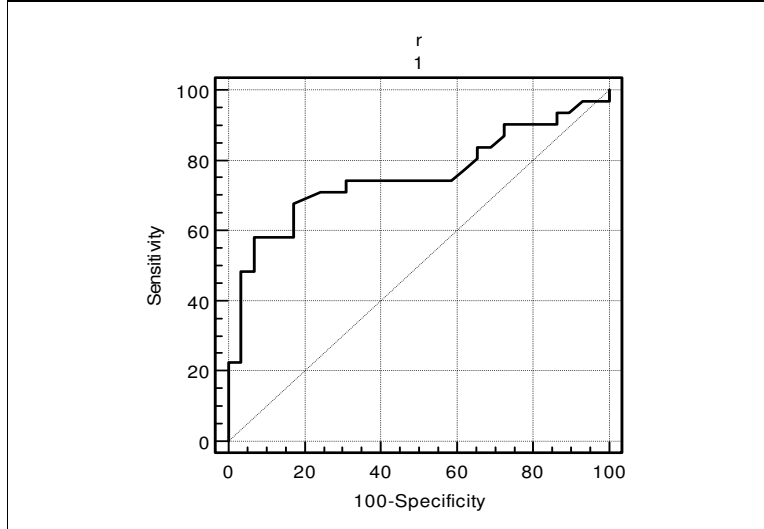
DVT: Derin Ven Trombozu

TEG'in trombofiliyi belirlemedeki etkinliğini saptamak için ROC eğrisi kullanıldı. Kontrol grubu ile trombofili grubu karşılaştırıldığında angel için eşik değeri 58,4 iken sensitivite %54,8 ve spesifisite %86,2 olarak hesaplandı. Angel değeri 58,4'ün üzerinde olması trombofili olasılığını 3,98 kat artırırken altında olması %52 oranda trombofili ihtimalini azaltır (Şekil-5).



Şekil-5: Trombofiliyi belirlemede angel değeri.

'r' için eşik değer 7,3 iken sensitivite %58,1 ve spesifisite %93,1 olarak hesaplandı. 'r' değeri 7,3'ün üzerinde olması trombofili olasılığını 8,42 kat artırırken altında olması %45 oranda trombofili ihtimalini azaltır (Şekil-6).



Şekil-6: Trombofiliyi belirlemede 'r' değeri.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Preeklampsi, eklampsi, HELLP sendromu, abruptio plasenta ve intrauterin gelişme geriliği ciddi obstetrik komplikasyonlardır ve fetomaternal morbidite ve mortalitenin temel nedenlerindedir. Etyolojileri üzerine yapılan çalışmalar, tedaviye yönelik net sonuçlar vermemektedir. Bu komplikasyonların tedavisi genellikle gebeliği sonlandırmaya yönelik olmaktadır. Altta yatan temel faktör uteroplasental yetmezliktir. Feto-maternal immünolojik reaksiyondaki bozukluğa bağlı olarak trofoblastik invazyonun yetersizliği, uteroplasental yatakta trombin-antitrombin komplekslerinin salınması, fibrin birikimi ve yetersiz yıkımı trombotik tıkaçlara ve sonuçta endotel hasarına neden olması sonucu uteroplasental yetmezlik gelişir (24).

Gebelerde koagulasyon peripartum hemorajiye karşı korunmak için artar. Bu, derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli riskini artırır (90). Artmış koagulasyonun nedeni, artmış trombosit agregasyonu, koagulasyon faktörlerinin konsantrasyonunda artış, koagulasyon inhibitörlerinin (AT III, protein C) konsantrasyonunda azalma, aktive protein C rezistansı, düşük fibrinolitik kapasitedir (22). Gebeliğe bağlı koagulasyon sistemindeki bu değişiklikler, kalıtsal trombofilili nedeniyle sahip olunan trombojenik eğilimi kuvvetlendirerek klinik hastalık oluşumuna neden olabilir (91,92).

Kalıtsal trombofililer ve gebelik komplikasyonları arasındaki ilişkileri araştıran birçok çalışma vardır. Biz de çalışmamızda da ciddi obstetrik komplikasyonlardan biri olup feto-maternal mortalite ve morbiditenin önemli nedeni olan ağır preeklampsi ile trombofilili arasındaki ilişkiyi araştırdık. Bunu yaparken koagulasyon sisteminin sadece bir basamağını değerlendiren laboratuvar testlerinin yerine koagulasyon sistemini tümüyle değerlendiren TEG'i kullandık. TEG pıhtının Kinetiğini, sağlamlığını ve çözünme hızını (stabilitesi), yani pıhtının işlevselliğini kanamayı durdurabilmesini veya trombozdan korunabilirliği ölçer. Bunlar bir insanın normal veya hasta olduğunu göstermektedir.

TEG'deki her parametre R, K, α , MA, CI ve LY30 pıhtının değişik özelliklerini ifade eder. Örneğin R değeri ilk fibrin oluşumunda ve koagülasyon faktörlerinde, inhibitörlerde/aktivatörlerde bir eksiklik, olup olmadığını gösterir. Bu da thrombin oluşumu hakkında bilgi verir. ' α ' parametresi ise Fibrin oluşumun ve çapraz bağlanma çabukluğunu (kinetiğini) ölçer. K pıhtı ipliklerinin bazı düzeylere (20 mm amplitude) erişme hızını ölçerken K ve α her ikisi benzer değerleri ölçerler ve ikisi de fibrinojenin durumundan ve az olsa plateletlerden etkilenirler. Bundan dolayı uzanmış bir K değeri ve azalmış bir α değeri düşük seviye fibrinojenin belirtisidir. MA ise pıhtının mukavemeti ve sağlamlığı ölçer. MA trombositlerin sayısı ve fonksiyonundan az da olsa fibrinojen düzeyinden etkilenir. Böylelikle Küçük bir MA ve normal R, K, α bir trombositopeni veya fonksiyon bozukluğuna işaret eder.

TEG ile normal koagulasyon testlerinin karşılaştırıldığında; bu güne kadar 25 yıllık süre içinde TEG major hemorajilerin eşlik ettiği transplantasyonlarda dilüsyonel koagulopati, DIC ve fibrinolizisin tanısında kullanılmıştır. Aynı şekilde obstetrik hemorjilerde de kullanılabilir. Ayrıca bugüne kadar çok kullanılmasa da hiperkoagulasyon durumunun belirlenmesinde de kullanılabilir (93).

Koagulasyon testleri ilk fibrin oluşuktan sonra test sona erer ve sonuç verir, buna karşılık TEG devam eder pıhtının kinetiği (oluşum hızı), dayanıklılığı, sağlamlığı ve yıkımını ölçer. Yani tek bir test ile koagulasyon prosesi hakkında genel bilgi sahibi olunur (94,95). TEG normal koagulasyonun dışında hiperkoagulasyondan hipokoagulasyona ve potansiyel fibrinolize kadar koagulasyonun geneli hakkında bilgi verir. Laboratuvar koagulasyon testleri izole olarak koagulasyon sürecinin spesifik noktalarını ölçer. Bütün sürecin ölçülmesi birçok testi gerektirir. Bu da zaman, para ve emek kaybına neden olur. PT, aPTT, INR, trombosit sayısı, fibrinojen, kanama zamanı hipokoagulasyonu; Antitrombin III, protein-C ve S, faktör V Leiden ve faktör II mutasyonu ile lupus antikoagulanı hiperkoagulasyonu gösterir. Sadece TEG ile bu iki durum belirlenebilir (96).

TEG ile konvansiyonel testler karşılaştırıldığında ikisinin de aynı koagulasyon değişikliklerini ölçtükleri bilinmelidir. Fakat hiperkoagulasyon açısından ilişki yeterince araştırılmamıştır. Orlikowski ve ark. (97) 'MA' ile trombosit sayısı arasındaki korelasyonu gösterdi. Zuckerman ve ark. (98) kanserle ilişkili hiperkoagulasyonun değerlendirilmesinde TEG'in daha sensitif olduğunu belirledi. Zayıf çalışma dizaynının olduğu başka bir çalışmada gebelikteki TEG değişiklikleri ile laboratuvar testler arasında ilişki kurulamamıştır (99,100).

TEG parametreleri ile gebelikteki hiperkoagulabilite gösterilebilir (101-103). Bu özellikle doğum sırasında daha belirgindir (99). Bu hiperkoagulasyon durumu postpartum 6. hafta civarında normale döner (104). Gebelikte TEG'de 'r' ve 'k' azalırken, α açısı ve MA artar (99,100). Bu değişikliklerin hangi gestasyonel haftada olduğu belli değildir. Bunun için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda TEG parametreleri değerlendirildiğinde; trombosit agregasyonunu gösteren MA değeri, pıhtının sertlik derecesini ölçen G değeri, pıhtının fonksiyonu ve elastisitesi gösteren A değeri ve hipokoagulabilite ve hiperkoagulabiliteyi gösteren trombodinamik potansiyel indeks (TPI) değeri üç grupta da benzer bulundu.

Pıhtı lizis parametrelerinden, MA'dan sonra belli bir zaman diliminde; çözülen pıhtının yüzdeler dilimi (LY30 ve LY60) ve amplitüd azalmasını (A30 ve A60) gösteren değerler ile pıhtı çözünme indeksleri (CL30 ve CL60) açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında yine istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Uzamış bir 'r' değeri ilk fibrin oluşumunda bir aksaklık olduğunu ve koagulasyon faktörlerinde, inhibitörlerde ve /veya aktivatörlerde bir eksiklik olduğunu ve bundan dolayı trombin oluşumunda yavaşlamaya işaret eder. Çalışmamızda da 'r' değeri trombofili grubunda ($10,7 \pm 2,8$ dak) kontrol grubuna ($7,8 \pm 3,7$ dak) göre anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p=0,003$). Preeklampsi grubu ($9,5 \pm 3,0$ dak) ile kontrol grubu ve preeklampsi grubu ile trombofili grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

' α Angel' parametresi fibrin oluşumun ve çapraz bağlanma çabukluğunu (kinetiğini) ölçer. Eğer trombosit fonksiyonları güçlü ise boyutu daha küçük olur. Çalışmamızda trombofili grubunda angel değeri ($49,8 \pm 10,2$) preeklampsi grubu ($54,6 \pm 9,7$) ($p=0,045$) ve kontrol grubuna ($57,4 \pm 9,2$) ($p=0,04$) göre anlamlı derecede düşüktü. Preeklampsi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

'k' pıhtı ipliklerinin 20 mm amplitüde erişme hızını ölçer. K değeri ağırlıklı olarak fibrinojenin durumundan daha az olarak da trombositlerin fonksiyonlarından etkilenir. Bundan dolayı uzanmış bir k değeri ve azalmış bir α değeri düşük seviye fibrinojenin belirtisidir. K fibrinojen düzeyi ve trombosit fonksiyonlarıyla ters orantılıdır. Fibrinojen yükseldikçe k kısalır. Çalışmamızda 'k' değeri de trombofili grubunda ($3,4 \pm 1,4$ dak) kontrol grubuna ($2,6 \pm 1,1$ dak) göre anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p=0,025$). Preeklampsi grubu ($2,9 \pm 1,2$ dak) ile kontrol grubu ve preeklampsi grubu ile trombofili grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Kan numunesinin çalışmaya başlamasından pıhtının en güçlü durumuna kadar olan süreyi ölçen TMA değeri açısından gruplar karşılaştırıldığında trombofili grubu ($34,5 \pm 4,4$ dak) kontrol grubuna ($29,4 \pm 5,9$ dak) göre anlamlı olarak yüksek değerlere sahipti ($p=0,001$). Fakat preeklampsi grubu ($31,4 \pm 5,7$ dak) ile kontrol grubu ve preeklampsi grubu ile trombofili grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tüm parametreleri (r, k, MA, alfa) içinde barındıran koagülasyon indeksi (CI) trombofili grubunda ($-4,2 \pm 3,4$) kontrol grubuna ($-1,7 \pm 3,7$) göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,006$). Ancak preeklampsi grubu ($-2,7 \pm 3,6$) ile kontrol grubu ve preeklampsi grubu ile trombofili grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Pıhtı çözülme zamanı (CLT) preeklampsi grubunda ($41,4 \pm 14,8$ dak) trombofili grubu ($49,3 \pm 14,0$ dak) ($p=0,028$) ve kontrol grubuna ($49,7 \pm 14,3$ dak) ($p=0,032$) göre anlamlı olarak düşük saptandı. Trombofili grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Çalışmaya dahil olan 95 hasta IUGR varlığı ve yokluğu açısından karşılaştırıldığında TEG'in tüm parametrelerinde anlamlı farklılık saptanmadı

($p>0,05$). Yine aynı şekilde oligohidramnios için de bulgular benzerdi. Ayrıca çalışmadaki hastalar DVT öyküsü, abruptio plasenta, IUGR, oligohidroamnios, HELLP Sendromu, eklampsi, ailede tromboz ve preeklampsi öyküsü gibi risk faktörlerinden bir ya da birkaçını taşıyıp taşınamasına göre yapılan değerlendirmede her iki grup arasında thrombelastogram parametreleri arasında istatistiksel anlamlı fark çıkmadı ($p>0,05$).

Literatürde TEG ile trombofili ilişkisini araştıran birçok çalışma vardır. TEG gebelerde artmış preeklampsi riskini ve trombositopeniyi araştırmada kullanılabilir (97). Ayrıca tekrarlayan gebelik kayıpları için riski belirleyebilir (95). TEG tekrarlayan gebelik kaybı, intrauterin gelişme geriliği (IUGR) veya preeklampside kazanılmış ve kalıtsal trombofiliyi belirleyerek tedavide yardımcı olabilir (105).

Erken trombozu olan veya aile öyküsünde tromboz olan 87 hasta ile yapılan çalışmada TEG ile biyokimyasal testler karşılaştırılmış. TEG ile %45 hastada trombofili gösterilirken, biyokimyasal testlerle tromboz için artmış risk %34 olarak saptanmış. Ancak biyokimyasal trombofilisi olan hastaları hepsinde TEG paterni ile uyum sağlamadı (106). Başka bir çalışmada cerrahi süresince $MA>68$ mm olan hastalarda anlamlı oranda trombotik olay ve myokard infarkt riski yüksek bulundu (107).

Rai ve ark. (95) yaptığı geniş prospektif çalışmada TGK olan hastalar TEG ile değerlendirildiğinde, bunlarda gebelik dışında protrombotik bir durum olduğu ortaya konmuş ve TEG indeksi düşük olanlarla kıyaslandığında anlamlı oranda ileride düşük yapma riski artmıştır.

Miall ve ark. (108) yaptığı bir çalışmada PT, aPTT ve plazma Antitrombin seviyeleri ile TEG parametreleri arasında anlamlı ilişki saptandı. Fakat TEG parametreleri ile diğer trombofilik faktörler (protein C, protein S, Faktör V Leiden mutasyonu, Prothrombin G20210A mutasyonu, MTHFR C677T mutasyonu ve Lupus Antikoagulanı) arasında ilişki saptanamadı. Ayrıca TEG parametreleri ile 2. trimester kayıpları arasında anlamlı ilişki saptanırken diğer gebelik komplikasyonları arasında ilişki saptanamadı.

Sharma ve ark. (109) alışmasında doğumda hafif preeklampsi saptadığı gebelerde MA değeri sağlıklı gebelere göre anlamlı derecede yüksek ıktı. Ayrıca ağır preeklampsi ve trombositopeni (<100,0 K/μL) saptadığı gebelerin hepsinde tüm TEG parametreleri anlamlı olarak hipokoagulobilitate ile uyumlu saptandı. Başka bir çalışmada TEG'de hiperkoagulobilitate saptandığında abortus ve abruptio plasenta riskinin arttığı saptandı (110).

Regan ve Rai (111), öyküsünde açıklanamayan TGK olan, gebe olmayan kadınlarda TEG ile yaptığı çalışmada MA değeri TGK grubunda anlamlı olarak yüksek saptanırken k zamanı ikinci trimester kaybı olanlarda anlamlı olarak ysek saptandı. Gebelik ncesi MA değeri gebelik komplikasyonlarını tahmin etmede kullanılabilir (112). Erken gebelik haftalarında seri TEG değerlendirilmesinde TGK da MA'daki artış ilerleyen haftalarda gebelik kayıplarıyla ilişkili bulunurken, aksine MA değerinde 5 ve 12. gebelik haftaları arasında değişiklik saptanmayan vakalarda gebelik canlı doğumla sonuçlanmıştır (113).

Miall ve ark. (108), herediter trombofililer ile yaptığı çalışmada sadece plazma antitrombin seviyesi ile TEG parametreleri (r, k ve MA) arasında anlamlı ilişki saptanmış. Fakat TEG değişkenleri ile protein C ve S seviyeleri ve Faktör V Leiden, prothrombin veya MTHFR gen mutasyonu arasında ilişki kurulamamıştır.

O'Donnell ve ark. (106) TEG ile trombofili testlerini karşılaştırdıkları çalışmada, önceki çalışmalarda en az bir trombofilik faktör saptanma oranı %34 iken, geçirilmiş tromboz öyküsü olan hastalarda protrombotik eğilimi %54 oranında saptamıştır. Genel olarak hastaların %45'inde koagulasyona meyilli bir TEG gösterilmiştir, fakat TEG ve standart trombofili ölümü kişilerde aynı alt grupları tanımlayamadı. Trombofilinin ilk tarama testinde TEG'in henüz kullanılamayacağı belirtilmiş, fakat homojen olmayan hasta grubunda erkek ve kadın ayrımı yapılmadan geniş yaş aralığında yapılmış olması çalışmanın eksik yanlarıdır.

Literatürde preeklampsi ve komplikasyonları ile trombofili arasındaki ilişkiyi belirlemek için konvansiyonel laboratuvar testleriyle yapılan

çalışmalarda farklı sonuçlar vardır. Bu durumun nedeni popülasyon farklılıklarına, çalışma dizaynına ve preeklampsi tanımındaki farklılıklara bağlı olabilir, örneğin F V Leiden mutasyonu Kafkas ırkında oldukça sık görülürken, Asya ve Japon topluluğunda yok denecek kadar az görülmektedir (114). Plasental trombozise ve dolayısıyla preeklampsideki ağır klinik tabloya anneden fetüse kalıtılan trombofilinin de bir katkısı söz konusu olabilir.

Preeklampside ve diğer gebelik komplikasyonlarında, venöz ve arteriyel trombozise ile plasental trombozise oranları, etnik grup ve ırklara göre farklılık göstermediğinden (21), henüz rolleri tam olarak anlaşılammış diğer trombofilik faktörlerin de klinik tabloda önemli rolleri olabilir. Bazı trombofilik kadınlar bir veya daha fazla gebelik geçirmelerine karşın, hiçbirinde bir tromboembolik komplikasyon gelişmemiştir. Bu gözlem bize preeklampsi gelişebilmesi için ilave faktörlere ihtiyaç olduğunu göstermektedir, örneğin preeklampsi ve plasental lezyon gelişimine, fetustaki anneden kalıtılan trombofilinin katkısı hakkında çok az şey bilinmektedir.

Plasenta dekolmanı ile trombofili ilişkisini değerlendiren çok az çalışma vardır, bunların çoğu da küçük vaka sayıları içermektedir. Kupfermanc ve ark. (8) normal gebeliğe sahip kadınlarda en az bir trombofilik bozukluk saptanma oranını % 17 olarak bulurken, abruptio plasenta gelişen kadınların % 60'ında en az bir trombofilik bozukluk tespit etmiştir (F V Leiden mutasyon oranı: % 25 idi). Başka bir çalışmada ise, kontrol grubu hastalarının % 3.4'ünde F V Leiden mutasyonu saptanmasına karşın, plasenta dekolmanı gelişen kadınlarda, % 30 gibi yüksek F V Leiden prevalansı bulunmuştur (115).

Normal gebelikte protein C seviyeleri etkilenmez (64). Gebeliğin ilk trimesterinde protein S aktivitesi normale göre % 40-60 azalmakta ve gebeliğin geri kalan kısmında düşük olarak kalmaktadır (64). Kupfermanc'ın 2000 yılında ağır preeklampşik hastalardan oluşan çalışmasında, protein S ölçümü için kan postpartum ikinci aydan itibaren alınmış, protein S eksikliği yaş ve etnik orjine göre karşılaştırılmış kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (29). Dekker ve ark. (22) erken gelişen ağır preeklampşiklerde Protein S düşüklüğünün önemli olduğunu, sonraki gebeliklerde farmakolojik tedavi ve gebelikle ilgili görüşme için erken

başlayan preeklampside, Protein S aktivitesinin taranması gereken bir parametre olduğunu bildirmişlerdir. Türkiye'den iki literatürün birinde, preeklampitik gebelerde Protein S aktivite düşüklüğü anlamlı iken (116), diğer çalışmada preeklampsi ile Protein S aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (117).

Çalışma gruplarının büyük bir kısmını, preeklampitik hastaların oluşturduğu, Tranquilli ve ark. (118) yaptığı çalışmada ise, tek trombofilik faktör taşıyan kadınlar ile kıyaslandığında, multipl trombofilik faktör taşıyan kadınlar, daha düşük doğum ağırlığına ve ikinci trimesterde daha yüksek uterin arter rezistan indekslerine sahip oldukları görülmüştür. Taramada trombofili için pozitif bir sonuç bulunması, sonraki gebeliklerde ve gebe olunmadığı dönemlerde tedavi için gerçek bir klinik çıkmaz oluşturur. Günümüzde, tromboemboli hikayesi olmayan, fakat pozitif bir trombofili taraması sonucu olan kadın için tromboprofilaksiyi destekleyen hiçbir kanıt yoktur. Maternal bir hiperkoagulabilite durumunda, düşük basınçlı intervillöz kan akımı ve trofoblastik disfonksiyon; plasentada fibrin depolanmasına ve plasental infarktlara sebep olarak hastalığa ait patofizyolojik mekanizmaların gelişmesini tetikleyebilir. Preeklampside, endotelial hasar ve aktivasyonun temel değişkenlerden biri olduğunu gösteren birçok kanıt vardır (13), örneğin sellüler fibronektin, von Willebrand faktörü, doku plazminojen aktivatör ve plazminojen aktivatör inhibitör gibi endotelial markerlar, preeklampitik kadınların serumlarında yüksektir (119). Plasental infarktus ve trofoblast hasarının preeklampsideki temel patofizyolojik değişikliklerden biri olduğu düşünülmektedir (120).

Ağır preeklampsi ve F V Leiden mutasyon sıklılığının ilişkisi plasental trombozis artışına bağlı olabilir. Plasental fizyopatolojik çalışmalara göre, gebeliğin ilk yarısı esnasında, trofoblastik invazyon defekti ve normal bir plasental damarlanmanın gelişmemesi, kötü bir gebelik prognozunun erken bir göstergesidir. Defekt büyükse ve erken gelişirse ilk trimesterde abortus olarak, defekt daha küçük ve nispeten geç başlarsa, 20. haftadan sonra preeklampsi, fetal gelişme geriliği ve intrauterin fetal ölüm gibi geç gelişen gebelik komplikasyonları şeklinde karşımıza çıkacaktır (1). Mousa ve ark.

(92) geç gebelik komplikasyonu geliŒen 79 kadında trombofili durumu ile plasental histoloji arasındaki iliŒkiyi araŒtırdılar ve trombofili pozitif kadınların %70'inin, trombofili negatif kadınların ise %78'inin anormal plasental histolojiye sahip olduğunu buldular. Böylece bu araŒtırmacılar, ağır gebelik komplikasyonları olan kadınlarda plasentadaki patolojik deĐiŒiklikler ile trombofilik durum arasında zayıf bir korelasyon olduğunu söylediler.

Gebelik esnasında, bütün tromboembolik komplikasyonların toplam insidansı % 0.018 ile % 0,1 arasında olup, bu değer gebe olmayan kadınlardaki insidanstan aŒaĐı yukarı 50 kat daha fazladır (121,122).

AĞır preeklampsinin bildirilen rekürrens oranı % 20'dir (123) ve trombofilili bir kadının bir rekürrense sahip olmasının daha büyük bir olasılık olup olmadığı bilinmemektedir. Kupferminc ve ark. yaptığı (8,29) bir alıŒmada rekürren gebelik komplikasyonu geçiren multipar kadınların % 67'si, diğer bir alıŒmasında ise % 57'si bir trombofilik faktöre sahipti. Ancak komplikasyonların tipi bir gebelikten diğerine deĐiŒebilmektedir. AĞır preeklampsinin rekürrens oranı ise yüksektir ve hatta önceki gebeliğinde preeklampsi öyküsü olan özellikle faktör 5 Leiden ve/veya faktör 2 mutasyonulu trombofilili kadınlarda rekürrens riski daha da artmıŒtır (124).

Son dönemde konvansiyonel testlerle yapılan yapılan alıŒmalarda preeklampsi ile trombofili iliŒkisi gsterilememiŒtir (124,125).

alıŒmamızda 'r', 'k' ve TMA değerleri trombofili grubunda kontrol grubuna göre anlamlı Œekilde yüksek saptanırken ($p < 0,01$); preeklampsi ile kontrol grubu ve preeklampsi ile trombofili grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Cl ve α angel trombofili grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak dŒk saptanırken ($p < 0,05$), preeklampsi ile kontrol grubu ve preeklampsi ile trombofili grupları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). CLT ise preeklampsi grubunda hem trombofili grubu ($p = 0,028$) hem de kontrol grubuna ($p = 0,032$) göre anlamlı olarak dŒk saptandı. Trombofili grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). TEG'de r, k, angel, Cl, TMA parametreleri trombofili grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı çıkarken bu fark preeklampsi ile kontrol

gurubu arasında gösterilemedi. Sadece CLT preeklampsi grubunda diğeri iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük çıktı.

Trombofilili homojen olmayan ve koagülasyon kaskadının farklı basamaklarında görevli faktörlerin eksikliği sonucu ortaya çıkmaktadır. Laboratuvar olarak trombofilili saptanan her kadında, bozukluğun homozigot/heterozigot oluşu, faktör aktivitesi ve mutasyonun şekline göre tromboza eğilim aynı olmadığı bilinmektedir. Koagülasyon kaskadının farklı basamaklarındaki bu eksiklikler TEG'e farklı yansıtılabileceği için subgrupları da içeren daha geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak TEG hipokoagülasyonda 25 yıldır kullanıldığı gibi hiperkoagülasyonu belirlemede de kullanılabilir. Fakat her toplumun kendi normogamlarının oluşturulması için daha geniş randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca daha önceki çalışmalarda ortaya konulan preeklampsi ve trombofilili ilişkisi son dönemdeki çalışmalarda gösterilemedi. Bu çalışma da preeklampsi ile trombofilili ilişkisi sanıldığı kadar güçlü olmadığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Driul L, Damante G, D'Elia A, Ianni A, Springolo F, Marchesoni D. Genetic thrombophilias and uterine artery Doppler velocimetry and preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 88: 265-70.
2. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: Pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood* 1996; 87: 3531-44.
3. Girling J, de Swiet M. Inherited thrombophilia and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998; 10: 135-44.
4. Griffin JH, Evatt B, Wideman C, Fernandez JA. Anticoagulant protein C pathway defective in majority thrombophilic patients. *Blood* 1993; 82-9.
5. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briet E, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993; 342: 1503-11.
6. Fainoi EM, Franchi F, Asti D, Sacchi E, Bernardi F, Mannucci PM. Resistance to activated protein C in nine thrombophilic families: Interference in a protein S functional assay. *Thromb Haemost* 1993; 70: 1067-71.
7. Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 517-22.
8. Kupferminc M, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A et al. Increase frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340: 9-13.
9. Dizon-Townson D, Meline L, Nelson LM, Varner M, Ward K. Fetal carriers of the factor V Leiden mutation are prone to miscarriage and placental infarction. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 402-5.
10. Saftlas AF, Olson DR, Franks AC. Epidemiology of pre-eclampsia in United States 1979-1986. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 460-5.
11. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 77: 67-75.
12. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins GDV, Clark SL. *Williams Obstetrics*. 20th edition. Connecticut, Appleton & Lange, 1997; 693-745.
13. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. *Am. J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1359-75.

14. Feinberg BB. Preeclampsia: the death of Goliath. *Am J Reprod Immunol* 2006; 55: 84-98
15. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330: 565.
16. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esteritz JR, Sibai BM, Curet LB, Morris CD. Pregnancy outcomes in healthy nullipar who developed hypertension. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 24-28.
17. August P. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Burrow GN, Duffy T (eds). *Medical complications during pregnancy. Fifth edition.* Philadelphia, WB Saunders Company, 1999: 53-79.
18. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *Am. J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1408-12.
19. Stone JL, Lockwood CJ, Berkowitz GS, Alvarez M, Berkowitz RL. Risk factors for severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 357-61.
20. Brown MA, Lindheimer MD, de Sweit M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society of the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy*. 2001; 20: IX-XIV.
21. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics. 21th edition.* McGRAW-HILL, 2001; 584-8.
22. Dekker GA, de Vries JI, Doelitzsch PM, et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1042-8
23. Sibai BM. Imitators of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 956-66.
24. Redman CW, Sargent IL. The pathogenesis of preeclampsia. *Gynecol Obstet Fertil* 2001; 29: 518-22.
25. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69: 1-7.
26. Dekker G. The partner's role in the etiology in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2002; 57: 203-15.
27. Matthiesen L, Berg G, Ernerudh J, Jonsson Y, Sharma S. Immunology of preeclampsia. *Chem Immunol Allergy* 2005; 89: 49-61.
28. Chesley LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: Possible single gene control of preeclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93: 898.

29. Kupferminc MJ, Fait G, Many A, Gordon D, Eldor A, Lessing JB. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 45-9.
30. Schjetlein R, Abdelnoor M, Haugen G, Husby H, Sandset PM, Wisloff F. Hemostatic variables as independent predictors for fetal growth retardation in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol* 1999;78: 191-7.
31. Many A, Schreiber L, Rosner S, Lessing JB, Eldor A, Kupferminc MJ. Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 1041–1044.
32. Sargent IL, Germain SJ, Sacks GP, Kumar S, Readman CV. Trophoblast deportation and the maternal inflammatory response in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2003; 59: 153-60.
33. Readman CV, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005; 308: 1592-94.
34. Crocker IP, Cooper S, Ong SC, Baker PN. Differences in apoptotic susceptibility of cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts in normal pregnancy to those complicated with preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Pathol* 2003; 162: 637- 43.
35. Van Wijk MJ, Kublickiene K, Boer K, Van Bavel E. Vascular function in preeclampsia. *Cardio Vasc Res.* 2000; 47: 38-48.
36. Ong SS, Baker PN, Mayhev TM, Dunn WR. Remodeling of myometrial radial arteries in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 572-79.
37. Tjoa ML, Oudejans CB, Van Vugt JM, N-Blanckestein MA, Van Wijk IJ. Markers for pre-symptomatic prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Hypertens Pregnancy* 2004; 23: 171-89.
38. Sibai BM, Taslimi MM, El-nazar A. Maternal–perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 155: 501-506.
39. Steegers EAP, Van der Post JAM. Hypertension in pregnancy. *Textbook of Perinatal Medicine*, London, Parthenon, 1998; 1889.
40. Martin TR, Tupper WRC The management of severe toxemia in patients at less than 36 weeks gestation. *Obstet Gynecol* 1999; 54: 602.
41. Silver H. Hypertensive disorders. In: Niswander KR, Evans AT (eds.). *Manual of Obstetrics*. Boston: Little, Brown and Company 1996; 283.
42. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary and tertiary prevention of preeclampsia. *Lancet* 2001; 357: 209-215.

43. Lindoff C, Ingemarsson I, Martinsson G, Segelmark M, Thysell H, Astedt B. Preeclampsia is associated with reduced response to activated protein C. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 457-60.
44. Van Pampus MG, Dekker GA, Wolf H, et al. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1146-50.
45. Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rods GM, Paraski F. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Eleventh edition. Lippincot Williams 2004; 677-715.
46. Lockit G. Clinical biochemistry of pregnancy. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1997; 34: 67,
47. Hytten F, Lind T. Volume and composition of the blood. In Hytten FE, Lind T (ed): *Diagnostic Indices in Pregnancy*. Basel, Documenta Geigy, 1973: 36.
48. Johnson RL: Thromboembolic disease complicating pregnancy. In Foley MR, Strong TH (ed): *Obstetric Intensive Care: A Practical Manual*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1997, p 91.
49. Ozanne P, Linderkamp O, Miller F, et al: Erythrocyte aggregation during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 576.
50. Gordon MJ. Maternal physiology in pregnancy. In Gabbe GG, Niebyl JR, Simpson JL, eds. *Obstetrics Normal and problem pregnancies*. 4th ed. 2002: 63-92.
51. Griffin JH. Control of coagulation reactions. In: Beutler E, Lichtman MA. eds. *Williams Hematology*. 6th ed. McGraw-Hill, 2000: 1435-49.
52. Lane DA, Caso R. Antitrombin: Structure, genomic organization, function and inherited deficiency. In: Tuddenham EGD (Ed). *The Molecular Biology of Coagulation*. Baillere's Clinical Hematology. London, UK, Bailliere Tindall, 1989: 961
53. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'- untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-703.
54. Goodnight SH, Griffin JH. Hereditary thrombophilia. In: Beutler E, Lichtman MA. eds. *Williams Hematology*. 6th ed. McGraw-Hill, 2000: 1697-1714.
55. Kobayashi T. Antithrombin abnormalities and perinatal management. *Curr Drug Targets*. 2005; 6: 559-66.

56. Finazzi G, Caccia R, Barbui T. Different prevalence of thromboembolism in the subtypes of congenital antithrombin III deficiency: Review of 404 cases. *Thromb Haemost* 1987; 58: 1094-9.
57. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348: 913-6.
58. Dahlback B. The protein C anticoagulant system: Inherited defects as basis for venous Thrombosis. *Thromb Res* 1995; 77: 1.
59. Ebstein DJ, Bergum W, Bajaj SP, Rapaport SI. Radioimmunoassays for protein C and factor X. Plasma antigen levels in abnormal hemostatic states. *Am J Clin Pathol* 1984; 82: 573-7.
60. D'Angelo A, Vigano-D'Angelo S, Esmon CT, Comp PC. Acquired deficiencies of protein S. Protein S activity during oral anticoagulation, liver disease and disseminated intravascular coagulation. *J Clin Invest* 1988; 81: 1445-52.
61. Charles JL. Heritable coagulopathies in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54: 754-765.
62. Griffin J, Evatt B, Zimmerman T, Kleis A, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68: 1370.
63. Briet E, Broekmans AW, Engesser L. Hereditary protein S deficiency. In: Bertina RM (ed) *protein C and related proteins*. Edinburgh, UK, Churchill Livingstone, 1988: 203.
64. Faught W, Garner PJ, Jones G, Ivey B. Changes in protein C protein S levels in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 72: 147-50.
65. Comp PC, Thurnau GR, Welsh J, Esmon CT. Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy. *Blood* 1986; 68: 881-5.
66. Beauchamp NJ, Daly ME, Hampton KK, Cooper PC, Preston FE, Peake IR. High prevalence of mutation in the factor V gene within the U.K. population: relationship to activated protein C resistance and familial thrombosis. *British Journal of Hematology* 1994; 88: 219-22.
67. Price DT, Ridker PM, Factor V Leiden mutation and risks for Thromboembolic Disease: A clinical Perspective. *Annals of Internal Medicine* 1997; 127: 895-903.
68. Özbek U, Tangün Y. Frequency of factor V Leiden (Arg506Gln) in Turkey. *Br J Haematol.* 1997; 97: 504-5.

69. Walker MC, Garner PR, Keely EJ, Rock GA, Reis MD. Changes in activated Protein C resistance during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 162-7.
70. Price DT, Ridker PM. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic diseases: a clinical perspective. *Ann Intern Med* 1997; 127: 895-903.
71. Prochazka M, Hapach C, Marsal K, Dahlbach B, Lindqvist PG. FV Leiden in pregnancies complicated by plasental abruption. *BJOG* 2003; 110: 462-6.
72. Rey E, Kahn SR, David M, shier I. Trmbophlic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 901-8.
73. Many A, Elad R, Yaron Y, Eldor A, Lessing JB, Kuphermenc MJ. Third trimester unexplained intrauterine fetal death is associated with inherited thrombophilia. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 684-7.
74. Mayer EM, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J American College of Cardiology* 1996; 27: 517-27.
75. Kang SS, Wong PWK, Malinow MR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vaskuler disease. *Ann Rev Nutr* 1992; 12: 279-98.
76. Gupta A, Robinson K. Hyperhomocysteinemia and end stage renal disease. *Journal of Nephrology* 1997; 10: 77-84.
77. Perna AF, Castaldo P, Ingrosso D, Santa NG de. Homocysteine, a new cardiovascular risk factor, is also a powerful uremic toxin. *Journal of Nephrology* 1999; 12: 230-40.
78. Goyette P, Sumner JS, Milos R, Duncan AM, Rosenblatt DS, Matthews RG, Rozen R. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nature Genetics* 1994; 7: 195-200.
79. Quere I, Bellet H, Hoffet M, Janbon C, Mares P, Gris JC. A women with five consecutive fetal deaths: case eport and retrospective analysis of hyperhomocysteinemia prevalence in100 consecutive women with recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 1998; 152-4.
80. Nelen WLDM, Blom HJ, Steegers EAP, et al. Hyperhomocyteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000; 74: 1196-9.
81. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995; 10: 111-3.

82. Güleç S, Aras O, Akar E, Tutar E, Omurlu K, Avcı F, Dinçer I, Akar N, Oral D. MTHFR gene polymorphism and risk of premature myocardial infarction. *Clinical Cardiology*. 2001; 24: 281-4.
83. Hartert H. Blutgerinnungstiden mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr* 1948; 26: 511-583.
84. Mallett SV, Cox DJA. Thrombelastography. *Br J Anaesth* 1992; 69: 307-313.
85. Gorton H, Lyons G. Is it time to invest in a thromboelastograph? *International Journal of Obstetric Anesthesia* 1999; 8: 171-178.
86. Sharma SK, Vera RL, Stegall WC, Whitten CW. Management of a Postpartum Coagulopathy Using Thrombelastography. *J Clin Anesth* 1997; 9: 243-247.
87. DiCera E. Thrombin as procoagulant and anticoagulant. *J Thromb Haemost* 2007; 1: 196-202.
88. Bombeli T, Spahn DR. Updates in perioperative coagulation physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. *Crit Care* 2004; 93: 275-87
89. Haemoscope S. Thromboelastograph® haemostasis analyser user manual (version 3 software). 2001.
90. Department of Health and others. Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom 1991-1993. London. HMSO 1996.
91. Higgins JR, Walshe JJ, Darling MR, Norris L, Bonner J. Hemostasis in uteroplacental and peripheral circulations in normotensive and preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 520-6.
92. Mousa HA, Alfirec Z. Do placental lesions reflect thrombophilia state in women with adverse pregnancy outcome? *Hum Reprod* 2000; 15: 1830-3.
93. Wasowicz M, Srinivas C, Meineri M, et al. Technical report: Analysis of citrated blood with thromboelastography: comparison with fresh blood samples. *Can J Anesth*. 2008; 55: 284-289.
94. Salooja, N. and Perry, D.J. Thrombelastography. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 2001; 12; 327-337.
95. Rai R, Tuddenham E, Backos M, Jivraj S, El'Gaddal S, Choy S, Cork B and Regan L. Thromboelastography, whole-blood haemostasis and recurrent miscarriage. *Human Reproduction*. 2003; 18: 2540-2543.

96. Reikvam H, Steien E, Hauge B, Liseth K, Hagen KG, Størkson R, Hervig T. Thrombelastography. *Transfusion and Apheresis Science* 2009; 40: 119-123.
97. Orlikowski CEP, Rocke DA, Murray WB et al. Thromboelastographic changes in preeclampsia and eclampsia. *Br J Anaesth* 1996; 77: 157-161.
98. Zuckerman L, Cohen E, Vagher JP, Woodward E, Caprini JA. Comparison of thrombelastography with common coagulation tests. *Thrombosis and Haemostasis* 1981; 46: 752-756.
99. Steer PL, Krantz HB. Thromboelastography and sonoclot analysis in the healthy parturient. *Journal of Clinical Anesthesia* 1993; 5: 419-424.
100. Sharma SK, Philip J, Wiley J. Thromboelastographic changes in healthy parturients and postpartum women. *Anesth Analg* 1997; 85: 94-98.
101. Gorton HJ, Warren ER, Simpson NA, Lyons GR, Columb MO. Thromboelastography identifies sex-related differences in coagulation. *Anesth Analg* 2000; 91: 1279-81.
102. Wong C A, Liu S, Glassenberg R. Comparison of thromboelastography with common coagulation tests in preeclampsia and healthy parturients. *Reg Anesth* 1995; 20: 521-527.
103. Sharma SK, Vera RL, Stegall WC, Whitten CW. Management of postpartum coagulopathy using thromboelastography. *J Clin Anesth* 1997; 9: 243-247.
104. Maybury HJ, Gornall A, Kurinczuk JJ, Konje JC, Pavord S. Use of thromboelastography to assess haemostatic function in postpartum women. *Br J Obstet Gynaecol* 2003; 110: 960-1.
105. Benedetto DI, Baciarello M, Cabetti L, et al. Thrombelastography, present and future perspectives in clinical practice. *Minerva Anesthesiol* 2003; 69: 501-15.
106. O'Donnell J, Riddell A, Owens D, et al. Role of the Thrombelastograph as an adjunctive test in thrombophilia screening. *Blood Coagul Fibrin* 2004; 15: 207-11.
107. McCrath DJ, Cerboni E, Frumento RJ, et al. Thromboelastography maximum amplitude predicts postoperative thrombotic complications including myocardial infarction. *Anesth Analg* 2005; 100: 1576-83.
108. Miall FM, Deol PS, Barnes TA, et al. Coagulation status, thrombelastography and complications occurring late in pregnancy. *Thrombosis Research*. 2005; 115: 461-467.

109. Sharma SK, Philip J, Whitten CW, Padakandla UB, Landers DF. Assessment of changes in coagulation in parturients with preeclampsia using thromboelastography. *Anesthesiology* 1999; 90: 385-90.
110. Franz RC, Coetzee WJ. The thromboelastographic diagnosis of haemostatic defects. *Surg Annu* 1981; 13: 75-107.
111. Regan L, Rai R. Thrombophilia and pregnancy loss. *J Reprod Immunol* 2001; 55: 163-80.
112. Rai R, Chilcott I, Tuddenham E, Regan L. Computerized thromboelastographic parameters amongst women with recurrent miscarriage-evidence for a pro-thrombotic state. *Hum Reprod* 1999; 14: 73-78.
113. Rai R, Tuddenham E, Backos M, Regan L. Pre-pregnancy thrombophilic abnormalities are associated with subsequent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2000; 15: 168.
114. Kupferminc MJ. Thrombophilia and pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1: 111.
115. Wiener-Megnagi Z, Ben-Shlomo I, Goldberg Y, Shalev E. Resistance to activated protein C and the Leiden mutation: high prevalence in patients with abruptio placentae. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1565-1567.
116. Sayin M, Varol FG, Sayin NC. Evaluation of natural coagulation inhibitor levels in various hypertensive states of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005; 123: 183-7
117. Osmanagaoglu MA, Topcuoglu K, Ozeren M, Bozkaya H. Coagulation inhibitors in preeclamptic pregnant women. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 271: 227-30.
118. Tranquilli AL, Giannubilo SR, Dell'uomo B, Grandone E. Adverse pregnancy outcomes are associated with multiple maternal thrombophilic factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 117:144-7.
119. Friedman SA, Schiff E, Emeis JJ, Dekker GA, Sibai BM. Biochemical corroboration of endothelial involvement in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 202-3.
120. Dizon-Townson DS, Nelson LM, Easton K, Ward K. The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 902-5.
121. Sipes SL, Weiner CP. Venous thromboembolic disease in pregnancy. *Semin Perinatol* 1990; 14: 103-118.

- 122.**Rosendaal FR. Thrombosis in young: Epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1-6.
- 123.**Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer MD, et al. Low dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. *N Eng J Med* 1998; 338: 701-5.
- 124.**Facchinetti F, Marozio L, Frusca T, et al. Maternal thrombophilia and the risk of recurrence of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 46.e1-e5.
- 125.**Kahn SR, Platt R, McNamara H, et al. Inherited thrombophilia and preeclampsia within a multicenter cohort: the Montreal Preeclampsia Study. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 151.e1-e9.

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda aldığım uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, başta tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ahmet Esmer olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Candan Cengiz, Prof. Dr. Mehpare Tüfekçi, Prof. Dr. Şakir Küçükkömürcü, Prof. Dr. Tufan Bilgin, Prof. Dr. Yalçın Kimya, Prof. Dr. Gürkan Uncu, Prof. Dr. Osman Haldun Develiođlu, Doç. Dr. Hakan Ozan'a ve uzmanlarımız Dr. Kemal Özerkan, Dr. M. Aral Atalay ve Dr. Bilge Demir'e, çalışmam sırasında bana yardımcı olan Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Gürkan Türker'e, tüm çalışma arkadaşlarıma, rotasyonlarım sırasında emeği geçen tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Ayrıca gösterdikleri büyük fedakârlıklar için canım anneme, babama, sevgili eşime ve kızıma teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

4 Temmuz 1980 yılında Trabzon'da doğdum. İlkokulu eğitimimi Trabzon Merkez Sayvan Köyü İlkokulu'nda, ortaokulu Zonguldak Uzunmehmet Lisesi'nde ve lise eğitimimi Trabzon Affan Kitapçıoğlu Lisesi'nde tamamladım. 1997 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım ve 2003 yılında mezun oldum. Tıpta uzmanlık sınavı ile 2004 Nisan döneminde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım. Evliyim ve bir kız babasıyım.