

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**GEBELİKTE SERBEST PROTEİN S DEĞERLERİNİN GEBELİK
KOMPLİKASYONLARI İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Ahmet Başaran
UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2006

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca tanınan imkanları ve eğitimimin en önemli basamağı olan tez çalışmamın en ideal koşullarda yapılmasını sağlamakta önderlik yapmış olan bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. Ali AYHAN'a, çalışmanın planlanma ve gerçekleştirme aşamalarında her zaman bilgi ve tecrübesini, bilimsel ve manevi desteklerini benden esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Özgür DEREN'e, eğitimime katkılarından dolayı ve çalışmanın yürütülmesine desteklerinden dolayı tüm saygı değer bölüm hocalarıma, çalışmamın önemli basamaklarının gerçekleşmesine öncülük eden ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Yahya Büyükaşık'a ve sevgili bölüm arkadaşlarıma teşekkürler.

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

Başaran, A., Gebelikte Serbest Protein S Değerlerinin Nomogramı Ve Gebelik Komplikasyonları İle İlişkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Tezi, 2006.

Ölü doğum, ciddi intrauterin gelişme kısıtlılığı (3 persentil altı), abruptio placenta, erken başlangıçlı ve ciddi preeklampsi tüm gebeliklerin %0.2-3 kadarında görülür ve perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerini oluşturmaktadır. Yapılan araştırmalarda bu tip komplikasyonların görüldüğü gebelerin büyük kısmında altta yatan sebebin kazanılmış veya herediter trombofili olduğu birçok retrospektif çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca mutasyon olmasına rağmen komplikasyon gelişmeyen gebeliklerin olması nihai sonuçta başka faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir. Gebelik sırasında endojen anti-koagülan faktör düzeylerinde değişiklikler meydana gelmektedir (protein S düzeyinde ise belirgin düşüş olduğu görülür). Gebelik sırasında total protein S ve serbest protein S düzeylerinde normal koşullarda meydana gelen düşmenin gebelik sonucuna olan etkisi bilinmemektedir. Bu düşmenin teorik olarak tromboza yatkınlık yarattığı da öne sürülmüştür. Hangi değer ve altında komplikasyonların ortaya çıktığı bilinmediği için ne zaman tedaviye başlanacağı da aşikar değildir. Fakat gebeliği sırasında serbest protein S düşüklüğü olan olgulara referans değerinin altında ampirik antikoagülan tedavinin başlanmasını öneren yazarlar da bulunmaktadır. Gebelikte ne miktarda bir düşme olduğunun belirlenmesi, gebelik için bir nomogram geliştirilmesi ve gebelikte meydana gelen serbest protein S düzeyinin komplikasyonlar ile ilişkisi bu çalışmada araştırılmıştır. Bu amaçla 2001-2004 tarihleri arasında ünitemize başvuran ve herhangi bir sebeple trombofili tarama testleri gebeliği sırasında istenilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir (herediter veya akkiz trombofilili olgular çalışma dışı bırakılmıştır). Hastaların bilgileri ve meydana gelen komplikasyonlar retrospektif olarak arşiv dahilinde çıkarılmıştır. Veriler SPSS 13 programına girilerek istatistiksel analizi yapılmıştır.

Gebelik sırasında serbest protein S değerleri gebelik haftası ile ters orantılı olarak belirgin azalma göstermektedir. Tüm olgulara bakıldığında gebelik sırasında

%78.3 oranında referans değerin altında sonuç elde edilmektedir. Bu sebeple gebelik sırasında serbest protein S değeri ölçülmemelidir. Serbest protein S değeri ile gebelik komplikasyonları arasında SGA ve ablatio placenta hariç ilişki saptanmamıştır. SGA açısından değerlendirildiğinde serbest protein S bu komplikasyonu predikte etmede yetersiz kalmaktadır. Ablatio placenta için ise serbest protein S değerleri düşükçe komplikasyonun ortaya çıkma ihtimali azalmaktadır. Bu sebeple protein S düzeyindeki azalmanın prediksiyon için kullanılması mümkün değildir, fakat negatif prediktif değerinden faydalanılabilir. Daha önceden ablatio placenta öyküsü olan gebelerin risklerini modifiye etmek için kullanılabilir. Bu şekilde bir kullanım için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Genel olarak bakıldığında ise serbest protein S ile gebelik komplikasyonları arasında güçlü bir ilişkiden bahsetmek mümkün olmadığı için düşük sonuç elde edilen gebelere ampirik anti-koagülan başlanması da uygun bir yaklaşım değildir ve hastalara önerilmemelidir.

Anahtar Sözcükler: Trombofili, herediter trombofii, serbest protein S, protein S eksikliği, antikoagülasyon, ampirik tedavi, preeklampsi, abruptio placenta, nomogram.

İNGİLİZCE ÖZET

Başaran, A., Free Protein S Level Nomogram and Association with Pregnancy Complications in Pregnancy, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Obstetrics & Gynecology , 2006.

Still birth, severe intrauterin growth retardation (IUGR; less than 3rd percentile), abruptio placenta, early onset and severe preeclampsia can be seen in 0.2-3% of all pregnancies. These as a group constitute the most important causes of perinatal mortality. When the patients with these types of complications were investigated, the underlying cause was found to be hereditary or acquired thrombophilia in many retrospective studies. However, not all patients carrying these mutations develop pregnancy complications, so it was thought that there should be other factors that play role leading to pregnancy complications. During pregnancy variation occurs in the levels of endogenous anti-coagulant proteins (protein S levels decrease significantly). The effect of physiologic decrease in total and free protein S levels under normal circumstances during gestational period on the pregnancy outcome is largely unknown. Theoretically this decrease has been offered to cause a predisposition to thrombosis. Below which value the pregnancy complications appear is unknown as is the timing and beginning of treatment. However there are also authors which advocate treatment in pregnant patients with free protein S level below the reference ranges. For the determination of the amount of decrease and nomogram in pregnancy, and the association between pregnancy complications and free protein S levels this retrospective study was planned. For this purpose pregnant patients that admit to out department between years 2001-2004 which had been ordered screening tests for thrombophilia during the gestational period was included into the study (patients with hereditary or acquired thrombophilia were excluded). Patient information and pregnancy complications were retrieved from patient records. Collected data were entered into SPSS® 13 program and statistical analysis were performed.

During pregnancy free protein S levels decrease significantly with advancing gestational age with an inverse relationship. When all patients were taken into

account 78.3% had a free protein S level below the reference ranges. Due to this finding free protein S measurement should not be ordered during pregnancy. Significant association with free protein S levels was only detected for SGA and ablatio placenta. When free protein S levels were evaluated for the prediction of SGA, both the sensitivity and specificity was low. When free protein S levels were evaluated for the prediction of ablatio placenta, with decreasing levels of protein S probability of ablatio placenta also decreases. Due to this decrease in free protein levels can not be used to predict ablatio placenta. However its negative predictive value might find use in the modification of risk in patients with history of ablation placenta. But this probable clinical use needs further investigation. After statistical analysis there was hardly any strong association between free protein S levels and pregnancy complications, for this reason empirical anticoagulant treatment of gravids with low levels of free protein S should not be recommended.

Keywords: Thrombophilia, hereditary thrombophilia, protein S deficiency, free protein S, anticoagulation, treatment, preeclampsia, abruptio placenta, nomogram.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER.....	x
TABLolar	xi
Giriş.....	1
Genel Bilgiler	4
Pıhtılaşma sistemi.....	4
Antikoagülan sistem.....	7
Fibrinolitik sistem	8
Gebelikte pıhtılaşma sistemi	9
Antifosfolipid antikor sendromu	11
Klinikte ilgili antikorların saptanması.....	12
Sendromun patofizyolojisi	12
Tanı kriterleri	15
Epidemiyoloji.....	16
Ayrıcı tanı ve klinik özellikler	17
Gebelik ve APA sendromu.....	18
Gebelik dışında tedavi.....	21
Hereditör trombofililer	23
Tanımlanmış diğer trombofililer	25
Antitrombin eksikliği	27
Protein C eksikliği.....	28
Protein S eksikliği	28
Aktive protein C (APC) rezistansı	29
Protrombin gen mutasyonu	30
Hiperhomosisteinemi	31
Preeklampsi ve trombofili	32

Rekürren gebelik kaybı ve trombofili	35
İntrauterin gelişme kısıtlılığı (IUGR) ve trombofili.....	35
Abruptio placenta ve trombofili	36
Fetal ve maternal trombofili birlikteliği	36
Gebelik komplikasyonlarının önlenmesi için tedavi.....	36
Tromboemboli ve trombofili.....	37
Gereç ve Yöntem	39
Amaç	39
Yöntem.....	39
Bulgular.....	40
Demografik bulgular	40
Gebelik komplikasyonları	43
Serbest protein S'in gebelik sırasındaki değerleri.....	44
Serbest protein S regresyon analizi, nomogramı.....	49
Serbest protein S'in gebelik komplikasyonlarına göre ROC grafikleri	53
Çok değişkenli lineer regresyon analizi ve logistik lineer regresyon analizi.....	57
Tartışma	60
Sonuç ve Öneriler.....	63
Öneriler	63
Kaynaklar	64

SİMGELER VE KISALTMALAR

- AAS – Antifosfolipid antikor sendromu
TF – Doku faktörü (“Tissue factor”)
HMWK – Yüksek molekül ağırlıklı kininogen’in
TFPI – Doku faktör yolağı inhibitörü (“Tissue factor pathway inhibitor”)
TAT – Trombin-Antitrombin
PRCrec – Protein C reseptörü
APC – Aktive protein C
tPA – Doku plasminogen aktivatörü
PAI – Plasminogen aktivatör inhibitörü
TAFI – Trombin aktive edilebilir fibrinoliz inhibitörü
APA – Antifosfolipid antikor
oxLDL – Oksidize LDL
SLE – Sistemik lupus eritematozus
LAA – Lupus antikoagülan antikorları
TIA – Geçici iskemik atak
DVT – Derin ven trombozu
ACE – Angiotensin dönüştürücü enzim
Mr – “Relative molecular mass”
MTHFR – Metilen tetrahidrofolat redüktaz
IUGR – İntrauterin gelişme kısıtlılığı
SGA – Son adet tarihine göre küçük fetus
IUGR – İntrauterin gelişme kısıtlılığı
AFD – Akut fetal distress
GDM – Gestasyonel diyabet

ŞEKİLLER

Şekil 1: Fibrin tıkaç.....	4
Şekil 2: Protrombinase kompleksi	5
Şekil 3: Ekstrinsik pıhtılaşma sistemi	6
Şekil 4: İntrinsik pıhtılaşma sistemi.....	7
Şekil 5: Protein C'nin aktivasyonu	8
Şekil 6: Fibrinolitik sistem.....	9
Şekil 7: Trombositlerin aktivasyonu.....	13
Şekil 8: APA sendromunda komplemanın rolü (29).....	15
Şekil 10: PAİ-1 geni ve ACE geni polimorfizmi.....	25
Şekil 11: Faktör VIII kompleksi	27
Şekil 12: Aktive protein C rezistansı ve faktör V leiden mutasyonu.....	30
Şekil 13: Trombofili ve preeklampsi (51).....	33
Şekil 14: Yaş dağılım histogramı.....	41
Şekil 15: Hastaların doğum şekline göre dağılımı	42
Şekil 16: Sezaryen endikasyonlarının dağılımı.....	42
Şekil 17: Gebelik sırasında ortaya çıkan komplikasyon ve bulgular	43
Şekil 18: Serbest protein S değerinin gebelik haftasına göre dağılımı	45
Şekil 19: Serbest Protein S'in trimesterlere göre ortalama değerleri.....	46
Şekil 20: Tetkiğin istendiği gebelik haftasının trimesterlere göre dağılımı.....	47
Şekil 21: Gebe olmayan hastalarda kullanılan serbest protein S referans aralığına göre olguların dağılımı.....	48
Şekil 22: Gebelik dışı referans değere göre trimesterlerde elde edilen anormal sonuçların yüzdeleri	48
Şekil 23: Standardize edilmemiş tahmini değerler ve bunların %95 alt ve üst güven aralıklarına göre nomogram (lineer regresyon'a göre)	51
Şekil 24: Serbest protein S'in gebelik haftasına ters orantılı eğrisi ("Curve-fit")	52
Şekil 25: Standardize edilmemiş tahmini değerler ve bunların %95 alt ve üst güven aralıklarına göre nomogram (ters orantılı eğriye göre).....	53
Şekil 26: SGA için ROC eğrisi	54
Şekil 27: Ablatio placenta için ROC eğrisi.....	55

TABLOLAR

Tablo 1: Lupus antikoagülan antikorların saptanması (24).....	12
Tablo 2: APA sendromu tanı kriterleri (<i>1999 International Consensus Statement</i>) (22).....	15
Tablo 3: APA sendromu risk faktörleri (22).....	16
Tablo 4: APA sendromunun klinik belirtileri (22).....	17
Tablo 5: APA sendromunda gebelikte antikoagülan tedavi şeması (31).....	20
Tablo 6: Herediter trombofililer (9).....	23
Tablo 7: Herediter trombofililerde tromboz riski (42).....	24
Tablo 8: Preeklampsi risk faktörleri (51).....	32
Tablo IX: Hastaların demografik verileri.....	41
Tablo X: Serbest Protein S'in trimesterlere göre ortalama değerleri.....	45
Tablo XI: Serbest protein S persantil değerleri (per=persantil).....	46
Tablo XII: Trimesterlerin arasındaki serbest prot S değeri farkının post-hoc analizi (Bonferroni ve Tukey yöntemleriyle).....	46
Tablo XIII: Lineer regresyon analizi sonuçları.....	50
Tablo XIV: Tahmini ters orantılı eğri eldesi analizi.....	51
Tablo XV: SGA ROC eğrisinin değerler tablosu.....	56
Tablo XVI: Ablatio placenta ROC eğrisinin değerler tablosu.....	57
Tablo XVII: SGA için logistik regresyon değerlendirme sonuçları.....	58
Tablo XVIII: Ablatio placenta için logistik regresyon değerlendirme sonuçları.....	58

Giriş

Trombofilili terimi tromboza olan yatkınlığı anlatmak için kullanılan bir terimdir. Kelimenin sözlük anlamına bakacak olursak bu daha iyi anlaşılır; “**thrombo**”-pıhtı, “**philia**”-sevmek, yatkınlık anlamındadır. Bu nedenle artmış tromboza eğilimin görüldüğü kalıtsal veya akkiz bazı hastalıklar trombofilili terimi altında toplanmıştır ve bu iki ana grup altında incelenmektedir. Son 15 yıl içerisinde yapılan çalışmalarda trombozun genetik ve çevre faktörleriyle olan ilişkisi daha iyi anlaşılmuştur. Bu anlamda öncülük eden kişilerden biri de Dahlback ve arkadaşları olmuştur. 1993 yılında Dahlback ve arkadaşları akciğer embolisi olan bir hastanın plazmasına protein C eklenmesine rağmen APTT’de uzama olmadığını göstermişlerdir, bu durum “**aktive protein C rezistansı**” olarak isimlendirilmiştir. 1994 yılında Hollandalı Bertina ve arkadaşları ise aktive protein C rezistansı olan hastaların %90’ında faktör 5 leiden mutasyonunun tromboza eğilimden sorumlu olduğunu göstermişlerdir. (1, 2) Protrombin G20210A mutasyonu ise ilk olarak 1996 yılında tanımlanmıştır. (3)

Kazanılmış hiperkoagülabilité ise birçok durumla beraber karşımıza çıkmaktadır. Bunlara örnek vermek gerekirse diyabet, maligniteler, nefrotik sendrom, polisitemi, orak hücreli anemi sayılabilir. Fakat asıl konuyu oluşturan grup kendi patofizyolojisi pıhtılaşmaya eğilim yaratan durumlardır. Bunların en iyi örneği ise antifosfolipid antikor sendromudur (AAS). Meydana gelen antikorlar negatif yüklü fosfolipidler üzerindeki antijenlere bağlanırlar. Antikorlar başka otoimmün hastalıklarla da oluşabilmektedir. En sık karşılaşılan antikorlar **antikardiyolipin antikorları** ve **lupus antikoagülanıdır**. Bu sendromda hem arterial hem de venöz trombozlar görülmektedir.

Hereditér trombofilili terimi ise tromboza yatkınlık yaratan faktör 5 leiden mutasyonu, protrombin G20210A mutasyonu, protein C ve S eksikliği, anti-trombin III eksikliği, metilen tetrahidrofolat redüktaz eksikliği gibi hiperkoagülasyona yol açan kalıtsal genetik anormallikleri tanımlamada kullanılır. Bu grup içinde **en sık görüleni faktör 5 leiden mutasyonudur** ve aktive protein C rezistansı olgularının %90 kadarını oluşturmaktadır. (4) Prevalansı literatürde %5-15 arasında değişirken **ülkemizdeki görülme sıklığı %7** civarındadır. (5) Protrombin G20210A mutasyonu, sıklığının güney Avrupa’da %3, kuzey Avrupa’da ise %1.7 olduğu belirlenmiştir. Afrika ve Asya’da ise nadir olarak görüldüğü bildirilmektedir. Ülkemizdeki sıklığı %2.2’dir. Tüm hereditér trombofililer göz önüne alındığında ise beyaz ırkın %15 kadarında mutasyonlar bulunabilmektedir. (3)

Protein C ve S eksikliğinden birçok mutasyon sorumludur ve otozomal dominant geçişlidir, bu yüzden diğer hereditér trombofilili formlarında olduğu gibi genetik tanı imkanı kısıtlıdır. Ayrıca değişik mutasyonların farklı prokoagülan aktiviteleri olduğu için meydana gelebilecek komplikasyonları tahmin etmek oldukça güçtür. Tanıda bu proteinlerin aktiviteleri ölçülür ve ölçüm kofaktör aktivitesini gösterir. Fakat protein C kofaktör aktivitesinin faktör V leiden mutasyonu varlığında da yanlış olarak düşük çıkabileceği unutulmamalıdır. (6) Protein S eksikliği ise üç fenotip ile karşımıza çıkmaktadır:

- Tip I: Hem total hem de serbest protein S düzeylerinde belirgin azalma
- Tip II: Normal serbest protein S düzeylerine rağmen APC kofaktör aktivitesinde azalma
- Tip III: Total protein S düzeyleri normal olmasına rağmen serbest protein S düzeylerinde düşme. Heterozigot olgularda protein S düzeylerinde %15-50 oranında düşme meydana gelirken, homozigot olgularda düşme %95 veya daha fazladır. (7)

Protein S aktive olmuş protein C'nin kofaktörüdür ve onun etkinliğini artırır. Kofaktör özelliği dışında protein S direk antikoagülan etki de göstermektedir. Protein S'nin diğer faktörlerden farklı olarak aktif hali yoktur ve endotel, hepatositler ve megakaryositlerde sentezlenmektedir. Protein S'nin %60 kadarı C4b-bağlayıcı proteine (C4b-binding protein) bağlı olarak plazmada dolaşmaktadır. Geri kalan %40'lık serbest protein S, proteinin aktivitesinden sorumludur. Normal protein S değerleri %60-130 arasındadır. (6) C4b-bağlayıcı protein düzeyinde meydana gelen değişiklikler de protein S serbest fraksiyonunu etkilemektedir. (8)

Gebelik sırasında endojen anti-koagülan faktör düzeylerinde değişiklikler meydana gelmektedir (pıhtılaşma faktörlerindeki %20-200'lük artış da unutulmamalıdır). Gebelik sırasında "tissue factor pathway inhibitor" düzeyinde hafif artış meydana gelir; protein C ve antitrombin III düzeylerinde değişiklik meydana gelmez; protein S düzeyinde ise belirgin düşüş olduğu görülür. (9) Hem total protein S hem de serbest protein S düzeyinin en düşük olduğu dönem ikinci trimesterdir. Doğumdan birkaç gün sonra protein S değerleri hemen normale dönerken, serbest fraksiyonun normale dönmesi 1 haftayı geçmektedir. (10) C4b-bağlayıcı proteini akut faz reaktanıdır ve arttığı durumlarda protein S düzeyi düşük olarak ölçülebilmektedir. Gebelik sırasında C4b-bağlayıcı protein düzeylerinde artma görülür ve tepe noktasına doğum anında ulaşır. (10)

Kumpfermenc ve arkadaşları ciddi preeklampsisi olan hastaların %67'sinde herediter trombofili olduğunu saptamışlardır; aynı çalışmada protein S eksikliği olan olgularda 10.7 kat ciddi preeklampsisi riskinde artış olduğu gösterilmiştir. (11) Dekker ve arkadaşları ise ciddi preeklampsisi olan olgularda %24 oranında protein S eksikliği olduğunu göstermişlerdir. (12) Sanson ve arkadaşları protein S eksikliği olan olgularda gebelik kaybı riskinin 1.5 kat arttığını bildirmiştir. (13) Tek başına protein S eksikliği ölü doğum, intrauterin gelişme kısıtlılığı ve preeklampsisi için risk faktörüdür. (14) Serbest protein S düzeylerindeki azalma ayrıca derin ven trombozu riskini de artırmaktadır. (7)

Tanıdaki güçlük, birçok mutasyon bulunmasına ve bunların klinik etkilerinin heterojen olmasına, protein S düzeylerinin birçok faktöre bağlı olmasına ve gebelik sırasında meydana gelen fizyolojik düşmeye bağlıdır. Gebelik sırasında protein S düzeyleri için oluşturulmuş bir nomogram bulunmamakla beraber komplikasyonlar için bir sınır değer de saptanamamıştır. Hangi hasta grubunda tarama testlerinin yapılması gerektiğine dair literatürde bir görüş birliği

olmamasına rağmen ailesinde veya kendisinde derin ven trombozu veya pulmoner emboli öyküsü olanlar, obstetrik öyküsünde rekürren gebelik kaybı, intrauterin gelişme kısıtlılığı, abruptio placenta ve preeklampsi olan hastaların trombofili açısından taranması önerilmektedir. (7, 15)

Tarama testi olarak önerilen faktörler arasında antitrombin III aktivitesi, protein C aktivitesi, protein S aktivitesi (total ve serbest düzeyleri), aktive protein C rezistansı ve homosistein düzeyleri yer alır. Protein S eksikliğini saptamada serbest protein S değerinin daha değerli olduğu gösterilmiştir. (16) Bu tarama testlerinin sonuçlarına göre faktör V leiden, protrombin G20210A ve MTHFR enziminin mutasyonları araştırılmalıdır. Daha önce de belirtildiği gibi protein S eksikliği tanısında aktivite ölçümüne dayanılmaktadır, genetik konfirmasyon literatür yayınları ile kısıtlıdır. (15) Lefkowitz ve arkadaşları 37 gebede protein S ve serbest protein düzeylerini karşılaştırmıştır. Üçüncü trimesterinde bulunan 10 gebenin 10'unda protein S düzeyi referans değerinin altında çıkarken, sadece 3'ünde serbest protein S düzeyi düşük bulunmuştur. (17) Gebelik sırasında daha iyi bir değerlendirme için aylara veya haftalara göre nomograma ihtiyaç vardır.

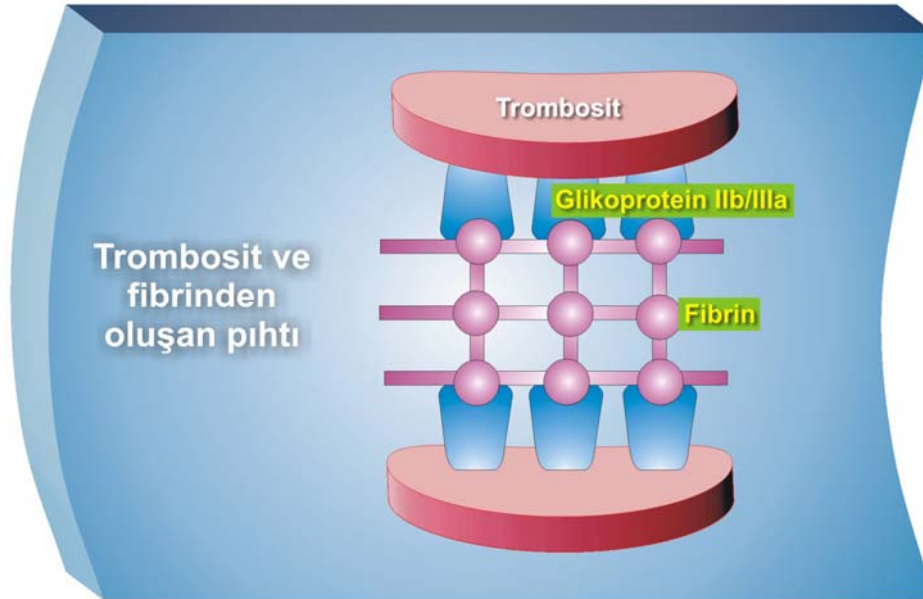
Tanıda olduğu gibi serbest protein S veya protein S düşüklüğü olan gebelerde tedavi için de tartışmalar söz konusudur. Gebelik sırasında plasental tromboz veya ciddi komplikasyon gelişen hastaların nasıl tedavi edileceği konusunda kontrollü prospektif çalışmalar bulunmamaktadır. (18) Gebeliği sırasında serbest protein S düşüklüğü olan olgularda (her ne kadar bu durumun normal gebelik fizyolojisi içinde gerçekleştiği düşünülmese rağmen) referans değerinin altında ampirik antikoagülan tedavinin başlanmasını öneren yazarların da bulunduğu akılda tutulmalıdır. (9) Gebelik sırasında total protein S ve serbest protein S düzeylerinde normal koşullarda meydana gelen düşmenin gebelik sonucuna olan etkisi bilinmemektedir. Bu düşmenin teorik olarak tromboza yatkınlık yarattığı da öne sürülmüştür. (10) Hangi değer ve altında komplikasyonların ortaya çıktığı bilinmediği için ne zaman, nasıl ve hangi dozda tedaviye başlanacağı da aşikar değildir. Daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunması nedeniyle araştırma yapılmıştır.

Genel Bilgiler

Pıhtılaşma sistemi

Sağlıklı kişilerde kan sıvı halinde dolaşır ve herhangi bir travma durumunda jel şeklindeki pıhtıya dönüşerek kanamayı önler. Endotel zedelendiğinde trombositler açığa çıkan damar duvarındaki kollajen liflerine bağlanır ve kaogülasyon sistemi aktive olarak fibrin üretir. Fibrin ve trombositler bir arada sağlam bir tıkaç oluşturarak hasar bölgesini kapatırlar (bkz Şekil 1). Beraberinde salınan kemokinlerle de lökositler bölgeye çekilir, enfeksiyon gelişimi önlenirken yara iyileşmesi de hızlandırılmış olur. Kan kaybını önlemek için pıhtılaşmanın patlarcasına çok hızlı meydana gelmesi gerekmektedir fakat kontrolsüz olduğunda bu patlama durdurulamayabilir ve trombotik komplikasyonlarla sonuçlanabilir. Koagülasyonu sınırlandırmak için sağlam endotel antitrombotik yüzey oluşturur, aynı zamanda fibrinolitik sistemde uyarılır ve pıhtı oluşumunu hasarlı bölgeye sınırlandırmaktadır.

Şekil 1: Fibrin tıkaç



• Koagülasyonun başlatılması

Klasik olarak iki yolak vardır:

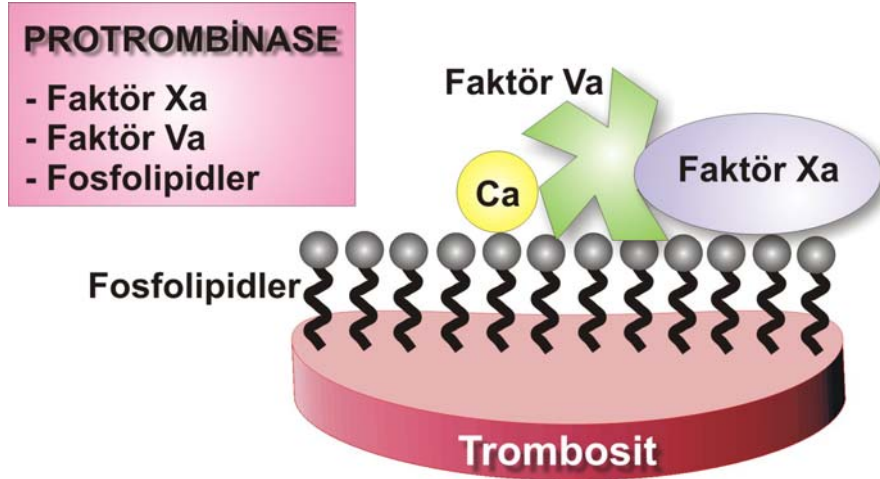
- İntresik sistem (Temas-“contact” yolağı)
- Ekstrinsik sistem (Doku faktörü-“tissue factor” yolağı)

Bu iki yolağın eşit önemde ve değerinde olduğu sanılmaktaydı, fakat faktör XII eksikliğinde kanama diyatezi gelişmediği de unutulmamalıdır. Ayrıca faktör IX her iki sistem tarafından da aktive hale getirilebilmektedir. Bu özelliklerden dolayı intrinsik sistemin daha çok koagülasyon sisteminin amplifikasyonunda görev aldığı sanılmaktadır.

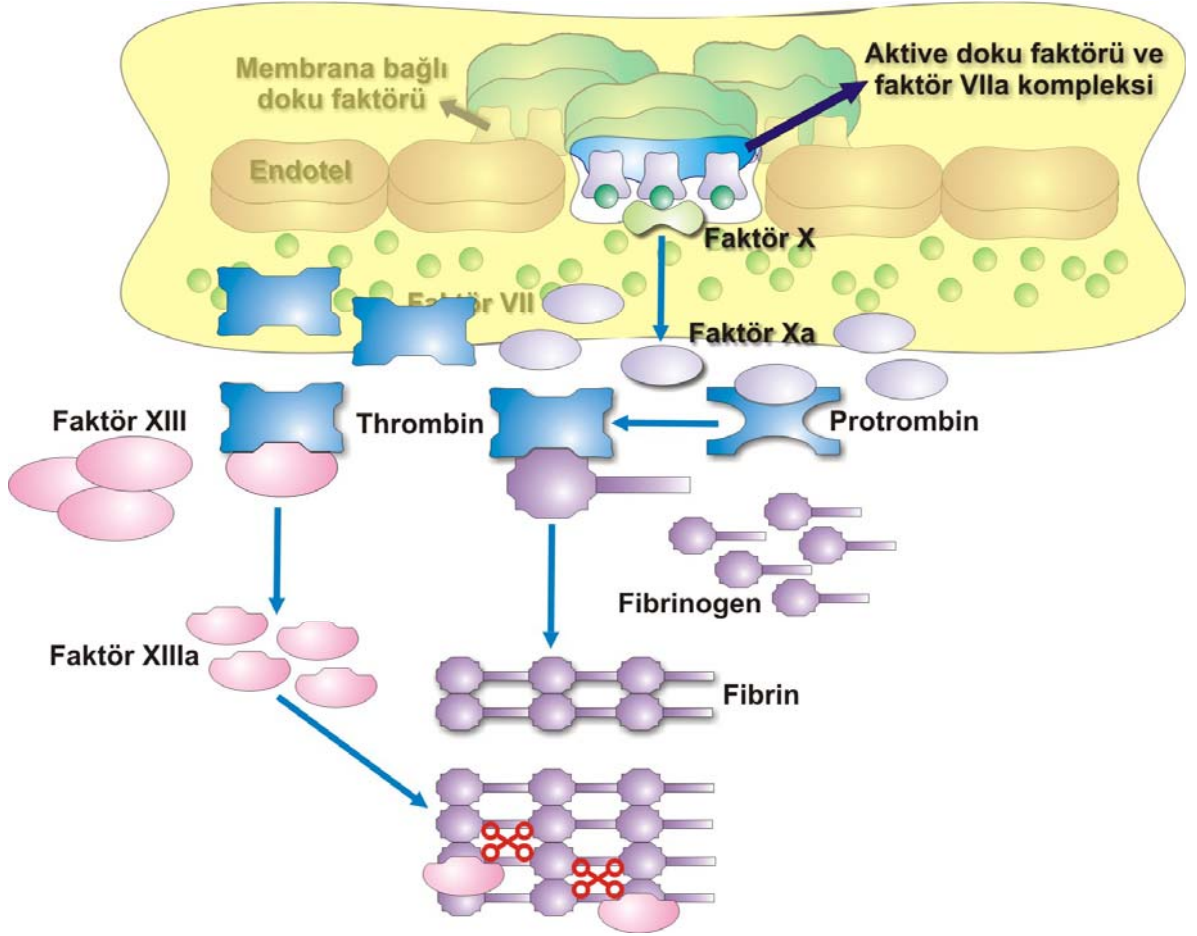
• **Ekstrinsik sistem**

Bu yolak membran bağımlı bir protein olan doku faktörünün (diğer adları **tromboplastin**, faktör III, CD142'dir) faktör VII ile etkileşmesi sonucu uyarılır. Doku faktörü endotelde bulunmamaktadır. Fakat zedelenme sonrası açığa çıkan ve plazma ile direk olarak ilk defa temasa geçen doku hücrelerinin membranında bulunan bir proteindir. Ayrıca sitokinlerin etkisi altında düz kas hücreleri ve monositlerde de doku faktörü (TF) sentezlenebilmektedir. Faktör VII hücre membrandaki doku faktörüne bağlandığında koagülasyon sisteminin bilinen güçlü aktivatörü oluşmaktadır. Faktör VII karaciğer tarafından üretilir ve sentezi vitamin K bağımlıdır. TF ve faktör VII kompleksinin iki substratı vardır, bunlar faktör X ve IX'dur. Aktive olan faktör X (faktör Xa) protrombini, trombine dönüştürür, fakat bu reaksiyon çok yavaş meydana gelmektedir. Protrombinase kompleksinin meydana gelmesiyle protrombin dönüşümü hızlanır (bkz Şekil 2). Meydana gelen trombin aynı zamanda faktör VIII ve V'i aktive hale getirir. Trombin fibrinogen monomerlerini fibrine çevirmesi yanında faktör XIII'ü de aktive etmektedir. Faktör XIII'ün diğer bir adı da "fibrin stabilizing factor"dür.

Şekil 2: Protrombinase kompleksi



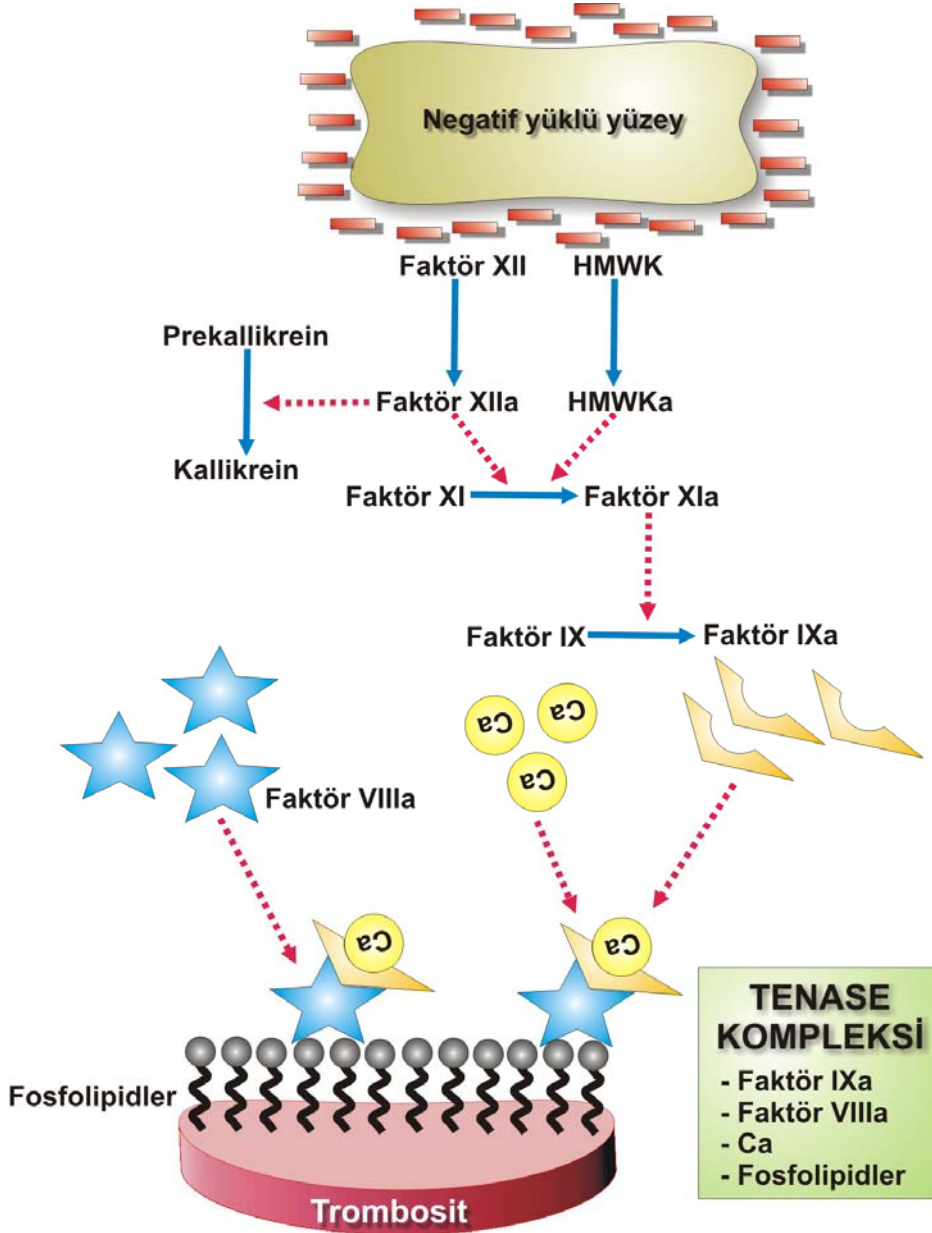
Şekil 3: Ekstrinsik pıhtılaşma sistemi



• ***Intrinsik sistem***

Faktör XII (Hageman faktörü) negatif yüklü yüzeylere bağlandığında aktive olur. Faktör XIIa faktör XI aktivasyonunu, prekallikrein-kallikrein dönüşümünü ve yüksek molekül ağırlıklı kininogen'in (HMWK) parçalanmasını sentezler. Tüm bunlar da faktör XI aktivasyonuna yol açar. Bu faktörlerin eksikliğinde parsiyel tromboplastin zamanında uzama görülür. Faktör XI dışındakilerde klinikte kanama diyatezi bulunmamaktadır. Bu yolağın ürünü olarak tenase kompleksi meydana gelir ve faktör X'u aktive eder.

Şekil 4: İntrinsik pıhtılaşma sistemi



Antikoagulan sistem

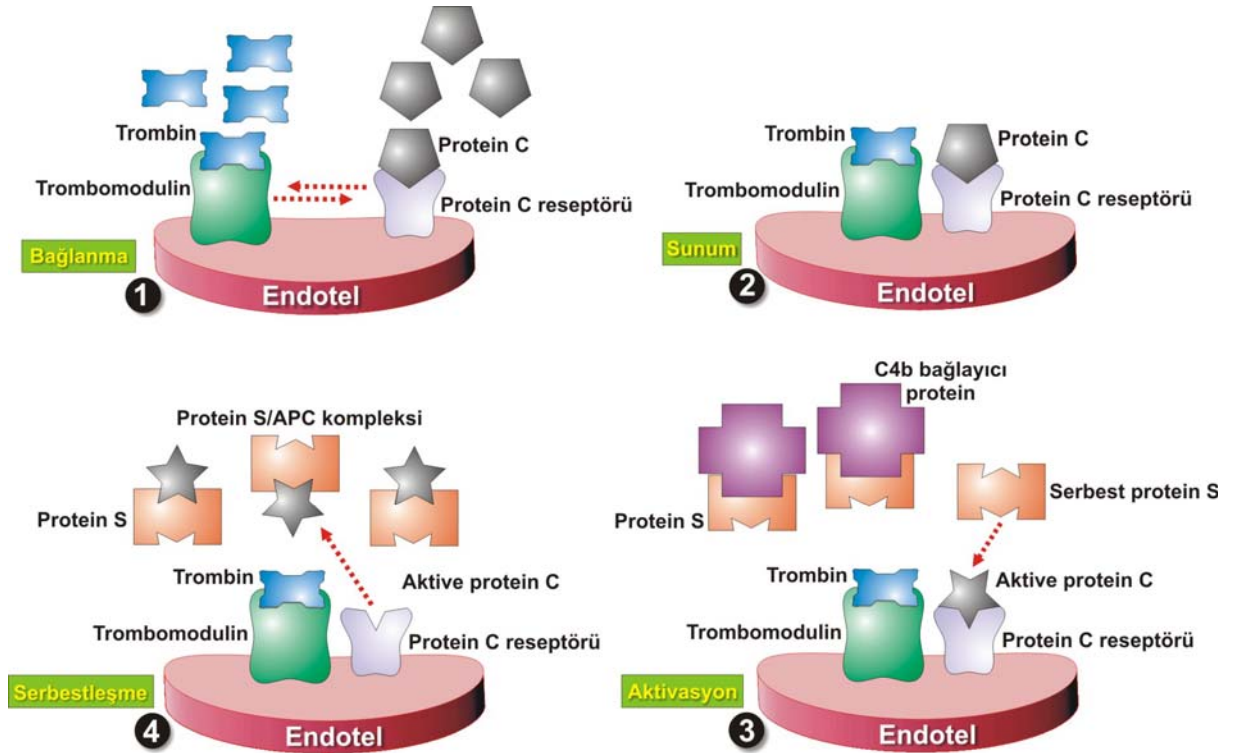
Pıhtılaşma sisteminin etkin olabilmesi için reaksiyonun sadece hasar bölgesinde meydana gelmesi gereklidir, bunu ise antikoagulan sistem sağlar ve fibrin oluşumunu hasar bölgesine sınırlandırır. Görev alan bazı antikoagulan proteinler arasında doku faktör yolağı inhibitörü (TFPI-Tissue factor pathway inhibitor), antitrombin, protein C antikoagulan yolağı, intrinsik sistem inhibitörleri yer alır. TFPI sürekli olarak endotelial hücrelerden salgınır. TFPI faktör Xa'ya bağlandıktan sonra TF-VIIIa kompleksine bağlanabilme özelliği kazanır, böylece ekstrinsik sistem hızlıca inhibe edilmiş olur. Antitrombin ise bir serin proteaz inhibitörüdür. Koagülasyon yolağı üzerindeki önemli noktalarda görev alan faktör Xa, faktör IXa, faktör VIIIa, faktör II'ya (faktör II=Protrombin) bağlanır ve nötralize eder. Antitrombin daha çok

serbest haldeki trombin ve faktör Xa'ya bağlanır, yani dolaşımdaki fazla trombin ve faktör Xa'yı nötralize etmektedir. Oluşan trombin-antitrombin (TAT) kompleksi dolaşımdan hemen temizlenir.

• **Protein C antikoagülan yolağı**

Bu yolak mikrodolaşımdaki pıhtılaşmanın önlenmesinde büyük rol oynamaktadır. Protein C aktivasyonu için iki şey gereklidir, bunlar trombin ve protein C'nin membran bağlanması (bkz Şekil 5). Aktivasyon için protein C önce endotel üzerinde eksprese olan protein C reseptörüne (PCRec) bağlanır. Trombinin protein C'yi aktif hale getirebilmesi için yine endotel yüzeyinde bulunan trombomodulin'e bağlanması gereklidir. PCRec'ü protein C'yi trombomodulin'e bağlanan trombine sunma görevini yapmaktadır. Aktive Protein C'nin (APC) antikoagülan görevini yerine getirebilmesi için ise PCRec'ünden ayrılması gereklidir. Bunu sağlamak için protein S kofaktörü devreye girer, bu proteinin enzimatik aktivitesi yoktur. Protein S/APC kompleksi faktör Va ve faktör VIIIa'yı inaktive eder. Böylece tenase ve protrombinase aktivitesi sonlandırılmış olur ve trombin kendi kendisinin üretimini sınırlandırır. İşte tam bu noktada faktör V mutasyonları önemli rol oynamaktadır.

Şekil 5: Protein C'nin aktivasyonu



Fibrinolitik sistem

Fibrinoliz pıhtı büyümesini kontrol eden son mekanizmadır. Fibrin oluşuktan sonra yıkılır ve fibrin yıkım ürünleri oluşur ("fibrin degradation products").

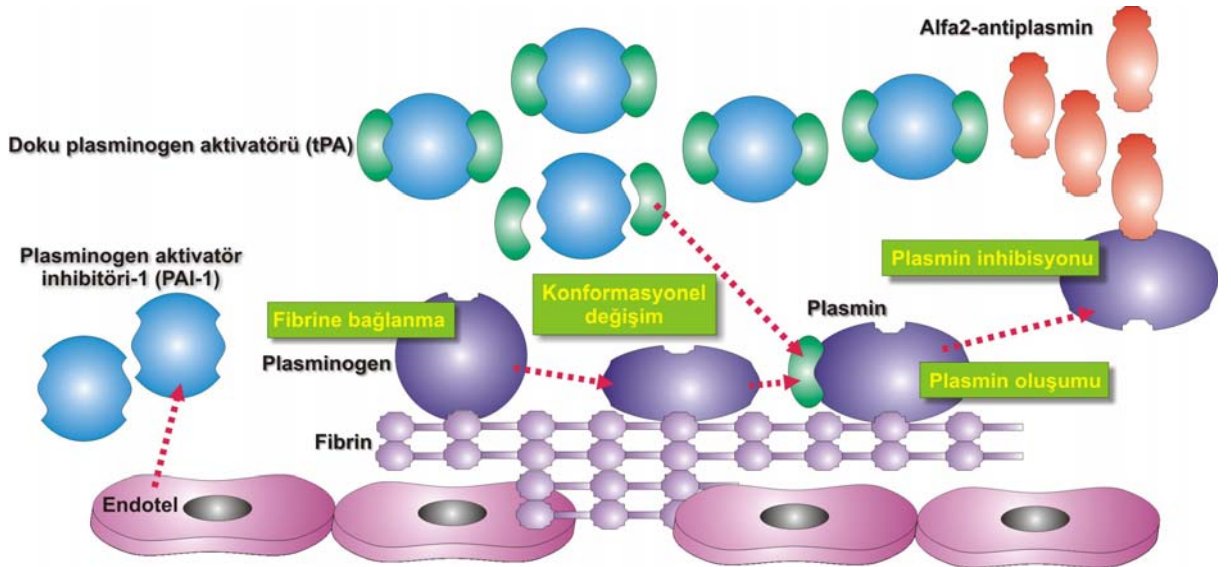
• **Plasminogen ve plasmin**

Fibrin yıkımını gerçekleştiren enzim plasmin'dir. İnaktif formda, yani plasminogen olarak dolaşımında bulunur. İlk olarak plasminogen fibrine bağlanır, müteakiben plasminogen aktivatörü bağlanır ve ardından plasmin sentezlenir. Plasminogen aktivatörü olarak görev yapan birçok faktör vardır, bunlar arasında faktör XIIa, faktör XIa, kallikrein, urokinaz veya üriyer plasminogen aktivatörü (uPA), doku plasminogen aktivatörü (tPA) yer alır. İn vivo ortamda aktivasyondan esas sorumlu olan tPA'dır.

• **Fibrinoliz inhibitörleri**

Plasmin'in ana inhibitörü α 2-antiplasmin'dir. Plasmada α 2-antiplasmin plasmin'e geri dönüşümsüz olarak bağlanır ve stabil bir bileşik oluşturur. Diğer minör inhibitörler arasında α 2-makroglobulin, α 1-antitripsin, antitrombin, C1-inaktivatörü yer alır. tPA inhibitörlerinin de fibrinoliz düzenlenmesinde önemli görevi vardır. tPA inhibitörleri arasında plasminogen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), PAI-2, PAI-3, trombin aktive edilebilir fibrinoliz inhibitörü (TAFI; diğer adı plazma karboksipeptidaz B) ve proteaz nexin yer alır. Bunlar içinde en önemli olan PAI-1'dir. PAI-1 endotel hücrelerinde sentelenir ve salınımı sıkı kontrol altındadır. PAI-1'in dolaşımdaki konsantrasyonu tPA'dan fazladır, bunun sebebi meydana gelmekte olan fibrinin hemostazı sağlamadan yıkılmasını önlemektir. Böylece tPA'nın büyük bir kısmı PAI-1'e bağlı olarak bulunmaktadır. PAI-2 sadece gebe kadınlarda bulunur ve plasentada sentezlenir. TAFI ise trombomoduline bağlanmış trombin tarafından aktive edilmektedir.

Şekil 6: Fibrinolitik sistem



Gebelikte pıhtılaşma sistemi

Gebelik sırasında prokoagulan faktörlerin düzeyleri belirgin ölçüde değişir. Protrombin (faktör II), faktör VII, faktör VIII, faktör X, faktör XII düzeyleri artar. Gebelik boyunca prekallikrein

seviyeleri yavaş artarken, doğum başlangıcında düşme görülür ve kallikrein yükselmeye başlar. Gebelik sırasında yüksek molekül ağırlıklı kininogen düzeyleri de artar. Faktör VIII ile beraber vonWillebrand faktörü ve ristosetin kofaktörü de artar. Gebelik sırasında dolaşımdaki fibrinogenin düzeyi gebelik öncesine göre iki kat artış gösterir; bu sayede plazma hacmindeki artışlar hemostaz açısından kompanse edilmiş olur. (19)

Hem protein S hem de protein C karaciğerde vitamin K'ye bağımlı olarak sentezlenir. Protein C'nin yarı ömrü 6-8 saat iken protein S'nin yarı ömrü 42 saattir. Protein S'nin %40'ı serbest, geri kalanı da kompleman-4b bağlayıcı proteine bağlı olarak dolaşır. Sonuç olarak kompleman-4b bağlayıcı protein düzeyini değiştiren olaylar (gebelik, inflamasyon, cerrahi stres gibi) protein S aktivitesini değiştirmektedir. Gebelikte protein C seviyeleri stabil olarak seyrederek, çok az değişikliğe uğrar. Gebelik sırasında hem total hem de serbest protein S seviyelerinde belirgin azalma görülür. Gebelik sırasında aktive protein C rezistansında ilerleyici bir artış söz konusudur ve bu durum diğer faktör düzeylerindeki değişikliklere bağlıdır. (19)

Gebelikte doku plasminogen aktivatörü ve üriner plasminogen aktivatörünün düzeyleri artar. Fakat gebelikte plasminogen aktivatör inhibitörü-1 ve -2'nin seviyeleri daha fazla arttığı için fibrinolizde azalma söz konusudur. Doğumda plasenta ayrıldıktan sonra ise fibrinolitik aktivitede belirgin artış meydana gelir, bunun sebebi plasenta tarafından üretilen PAI-2'nin olmayışıdır. Gebelik süresi boyunca D-Dimer düzeyleri de sürekli olarak artış göstermektedir. (19)

• ***Uteroplazental dolaşım***

Fetomaternal yüzeyde kanın akışkanlığı sağlanırken doğumda meydana gelecek olan kanamaya karşı da hemostatik önlemler alınmaya başlanır. Bu ikisini birden sağlamak zordur. Plasental yataktaki spiral arterler intimal tabakası sitotrofoblastlar tarafından işgal edilirken internal elastik lamina da fibrin ve sitotrofoblastlar içeren bir matriks ortamı ile yer değiştirir. Bu değişim arterlerin desidual bölümlerinden myometrial bölümüne kadar uzanır ve düşük dirençli, neredeyse venöz sisteme benzer bir yapı ortaya çıkar. Patolojik gebeliklerde ise bu yapı bozulur. Trofoblastik invazyon yetersiz kalır ve yüksek dirençli sistemde kan akımının da düşmesi ile doppler bulguları ortaya çıkar. (19)

Antifosfolipid antikor sendromu

Tekrarlayan arterial veya venöz tromboz, tekrarlayan gebelik kaybı veya immün sitopeni ile beraber lupus antikoagülanı veya antifosfolipid antikorların bulunduğu hastalık grubuna antifosfolipid antikor (APA) sendromu denir. Klinikte kabaca iki grupta incelenebilir:

- Primer APA sendromu: Beraberinde kollajen vasküler veya otoimmün bir hastalık bulunmamaktadır.
- Sekonder APA sendromu

Antifosfolipid antikorları birçok hedefe karşı farklı afinitelerle üretilmiş fosfolipid bağlayıcı proteinlerdir. Antikorlarla olan ilişkiyi ve klinikte meydana gelen hiperkoagülabilité sendromunu, devam eden hastalık sürecini anlatabilmek için durum APA sendromu olarak isimlendirilmiştir.

Antifosfolipid antikorlar ilk olarak sifiliz hastalarında bulunmuştur, sığır kalbi ekstreleriyle karşılaştırıldığında antikorun kompleman fiksasyonuna yol açtığı 1906'da saptanmıştır. Daha sonra ekstrelerdeki antijenin kardiyolipin (mitokondrial fosfolipid) olduğu anlaşılmıştır. Bu bulgu VDRL testinin temelini oluşturmuş ve sifiliz tanısında çığır açmıştır. Test tarama amaçlı kullanıldığında asemptomatik ve/veya lupus hastası olan kişilerde de pozitif olduğu görülmüştür. (20) Böylece antikorlar ilk olarak sifilis enfeksiyonu belirtileri olmamasına rağmen sifilis testi pozitif olan hastalarda saptanmıştır. Bunun ardından lupus hastalarında APA'lar ve pıhtılaşmaya olan eğilim saptanmıştır. Lupus antikoagülanı 1960'larda daha iyi tanımlanmış ve 1972'de **lupus antikoagülanı** (*labarotuar testlerinde pıhtılaşmayı engellediği için bu isim verilmiştir, fakat klinikte ve in vivo ortamda pıhtılaşmaya eğilim yaratmaktadır*) olarak isimlendirilmiştir. 1983 yılında ise Dr.Graham Hughes venöz/arterial tromboz ve APA'lar arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır. (21) Bu nedenle APA sendromunu aynı zamanda "**Hughes sendromu**" olarak da isimlendirilmektedir. 1986 yılında ise "APA sendromu" terimi formalize edilmiştir.

1990'larda ise antikorların direk olarak kardiolipin'e değil de önce **β 2-glikoprotein-1'e** bağlandığı ardından fosfolipidle etkileşime girdiği saptanmıştır. Bu aşamadan sonra dikkatler fosfolipidlerden çok fosfolipid bağlayıcı proteinlere çevrilmiştir. Ve hemen ardından bazı antikorların sadece β 2-glikoprotein-1'e fosfolipid olmadan bağlandığı saptanmıştır. (22) İlginç olan bir nokta da sifiliz ve diğer enfeksiyonlarda oluşan antifosfolipid antikorların β 2-glikoprotein-1 kullanmadan direk fosfolipidlere bağlanmasıdır. Bu sebepten dolayı β 2-glikoprotein-1'in APA sendromunun patofizyolojisinde çok önemli rolü olduğu sanılmaktadır.

Klinikte ilgili antikorların saptanması

En sık saptanan antikorlar arasında **lupus antikoagulan antikorları**, **antikardiolipin antikorlar** ve **β 2-glikoprotein-1 antikorları** yer almaktadır. Antikorların bu şekilde ayrımı ölçüm yöntemlerine göre yapılmıştır. Lupus antikoagulan antikorları pıhtılaşma testlerindeki uzamaya göre saptanmaktadır (bkz Tablo 1), diğer ikisi ise immunoassay'ler ile ölçülmektedir. Ölçüm yöntemleri nedeniyle bazen örtüşebilmelerine rağmen antikorlar birbirinden farklıdır. Antifosfolipid antikorlar negatif yüklü fosfolipidlere karşı üretilmektedir, bunlar arasında kardiolipin, fosfatidilkolin, fosfatidilinositol, fosfatidilserin ve sfingomyelin yer alır; içlerinde en önemli olan **kardiolipindir**. (23) Genel olarak bakıldığında lupus antikoagulan antikorları sendrom için daha spesifik görünmesine rağmen, antikardiolipin antikorları (ACA) sendrom için daha sensitiftir. Antikorlar hem antikoagulan hem de prokoagulan etkileri engelleyebilirler. In vitro ortamda prokoagulan inhibisyon ön plandadır ve test zamanlarında uzama görülür, in vivo ortamda ise sağlam hücre membranları antikoagulan inhibisyonu ön plana çıkarabilmekte ve bu nedenle klinikte tromboz görülebilmektedir. (22)

Tablo 1: Lupus antikoagulan antikorların saptanması (24)

<ul style="list-style-type: none"> ▪ En az bir fosfolipid bağımlı pıhtılaşma testinde uzama meydana gelmesi <ul style="list-style-type: none"> ○ Plateletten fakir plazma ile test yapılır ○ Testler ölçülen pıhtılaşma sisteminin bölgesine göre değişiklik gösterir <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ekstrinsik sistem-PT ▪ İntrinsik sistem-aPTT ▪ Son ortak yolak <ul style="list-style-type: none"> • Russell's viper venom time • Taipan venom time • Textarin, acarine time ▪ Örnek normal plazma ile karşılaştırıldığında uzama düzelmemelidir ▪ Fosfolipid veya dondurulmuş-eritilmiş ("frozen & thawed") trombosit eklenmesiyle uzama düzeliyor veya kısalıyorsa antikorların varlığı konfirme edilir ▪ Diğer koagülopatiler ekarte edilmelidir
--

Sendromun patofizyolojisi

APA sendromu otoimmün bir hastalıktır ve bazı moleküllere karşı vücut antikor sentezlemektedir. Antifosfolipid ve antikardiolipin antikorların tam olarak nasıl tromboza yol açtıkları bilinmemektedir. In vivo ortamda bu antikorların hangi hücersel fosfolipidler ve fosfolipid bağlayıcı proteinlerle etkileşime girdiği tam olarak bilinmemektedir. Fakat bu konuda birçok hipotez öne sürülmüştür. Normal koşullarda APA'lar sağlam hücrelerle reaksiyona girmemektedir, yani sadece üretilmesi ve antikorların saptanması yeterli değildir. Bu nedenle normal hücre ve membran yapısının bozulması sendromun klinikte ortaya çıkması için gerekli gibi görünmektedir.

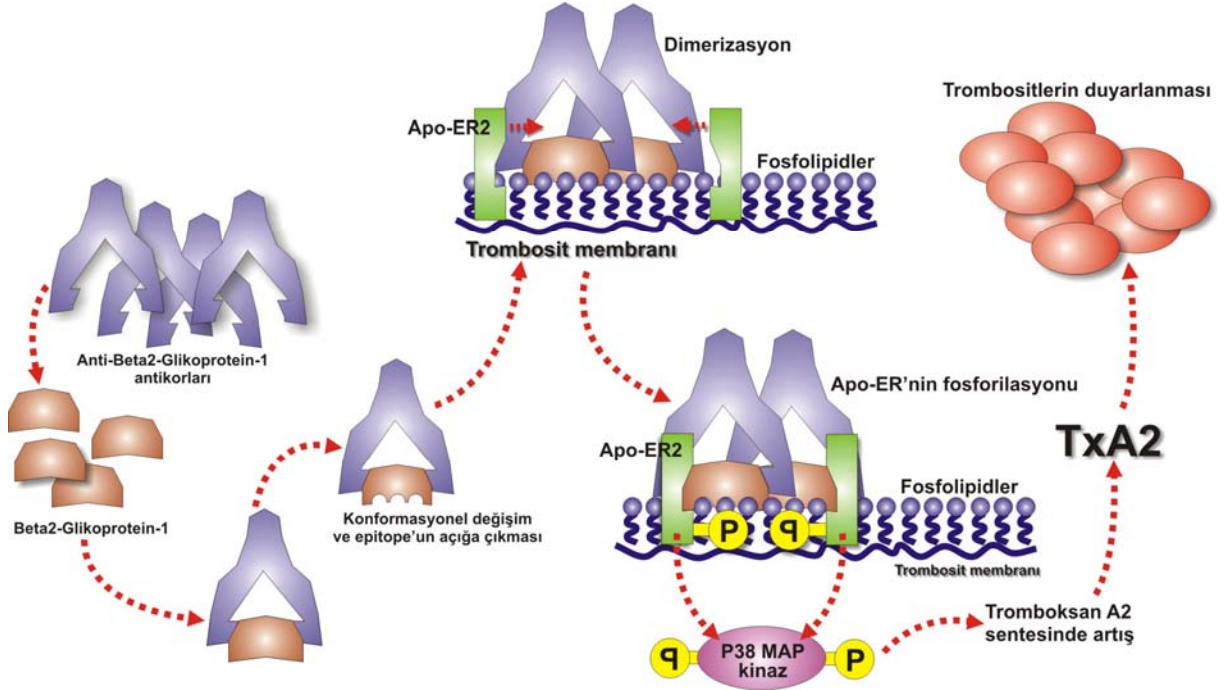
• Endotel hücrelerin ve diğer hücrelerin aktivasyonu teorisi

Antifosfolipid antikorları endotel hücre membranındaki veya serbest haldeki β 2-glikoprotein-1'e bağlanır. β 2-glikoprotein-1'e antikorlar bağlandığında konformasyonel değişime uğrar, dimerize olur ve fosfolipid bağlayıcı "epitope" açığa çıkar. Böylece

endotel hücresi, plateletler ve diğer hücreler uyarılmış olur, adezyon molekülü sentezi, sitokin salınımı ve prostaglandin metabolizmasında artış meydana gelir. Anti-endotelial hücre antikorları APA sendromu olan gebeliklerin %67'sinde pozitif olarak bulunmaktadır. Ayrıca APA sendromu olan olgularda serumda ICAM ve VCAM düzeylerinin arttığı bulunmuştur. Bu iki bulguda endotelial hücre aktivasyonunun sendromun gelişiminde katkısı olabileceğini düşündürmektedir. (25)

β 2-glikoprotein-1 ve antikor kompleksi trombositler üzerinde bulunan Apo-ER2 (trombositler üzerinde bulunan tek LDL reseptörü) ile etkileşime girmektedirler (bkz Şekil 7). Ardından sırasıyla Apo-ER2, p38 MAPkinase fosforile olur ve tromboksan A2 üretimi artar. Fakat bu aktivasyon tek başına tromboz için yeterli değildir, sadece diğer uyarılara olan sınır değeri düşürür ve tromboz gelişimini kolaylaştırır. Bu da zaten APA sendromunun temel özelliklerinden biridir. (26)

Şekil 7: Trombositlerin aktivasyonu



• Oksidize LDL aracılı hücre hasarı teorisi

Oksidize LDL (oxLDL) makrofajlar tarafından alınır ve bu hücreler uyarılır (aterosklerozda olduğu gibi), sonucunda endotel hasarı meydana gelmektedir. Oksidize LDL'lere karşı üretilen otoantikorlar arasında antikardiolipin antikorlarda bulunmaktadır. oxLDL'lere antikardiolipin ve anti- β 2-glikoprotein-1 antikoların bağlanması sonucu opsonize olurlar ve makrofajlar tarafından fagosite edilirler. Bu uyarımda Fc-gamma reseptörleri görev alırlar (klasik ateroskleroz teorisinden farklı olarak). Antikardiolipin antikorlar oksidize kardiolipine bağlanır, bu da oksidize fosfolipidlere bağlanabildiğini göstermektedir. Nihai

olarak LDL-antikor aracılı uyarılan makrofajlar tarafından endotel uyarımı ve zedelenmesi meydana gelir ve bu durum trombozu tetikleyebilmektedir. (27)

• ***Pıhtılaşma sistemindeki fosfolipid bağlayıcı proteinlerin fonksiyonu***

β 2-glikoprotein-1 biyolojik görevi hakkında çok az şey bilinmesine rağmen doğal bir antikoagülan olduğu sanılmaktadır. Diğer bir adı da **apolipoprotein H**'dir Ayrıca APA'ların Protrombin, protein C, faktör VIII, protein S, "platelet aggregation factor", apolipoprotein A-1, annexin V ve doku faktörü (tromboplastin) üzerine etkileri olduğu da gösterilmiştir. Tüm bu proteinler **APA sendromu kofaktörleri** olarak da nitelendirilebilmektedir. (23)

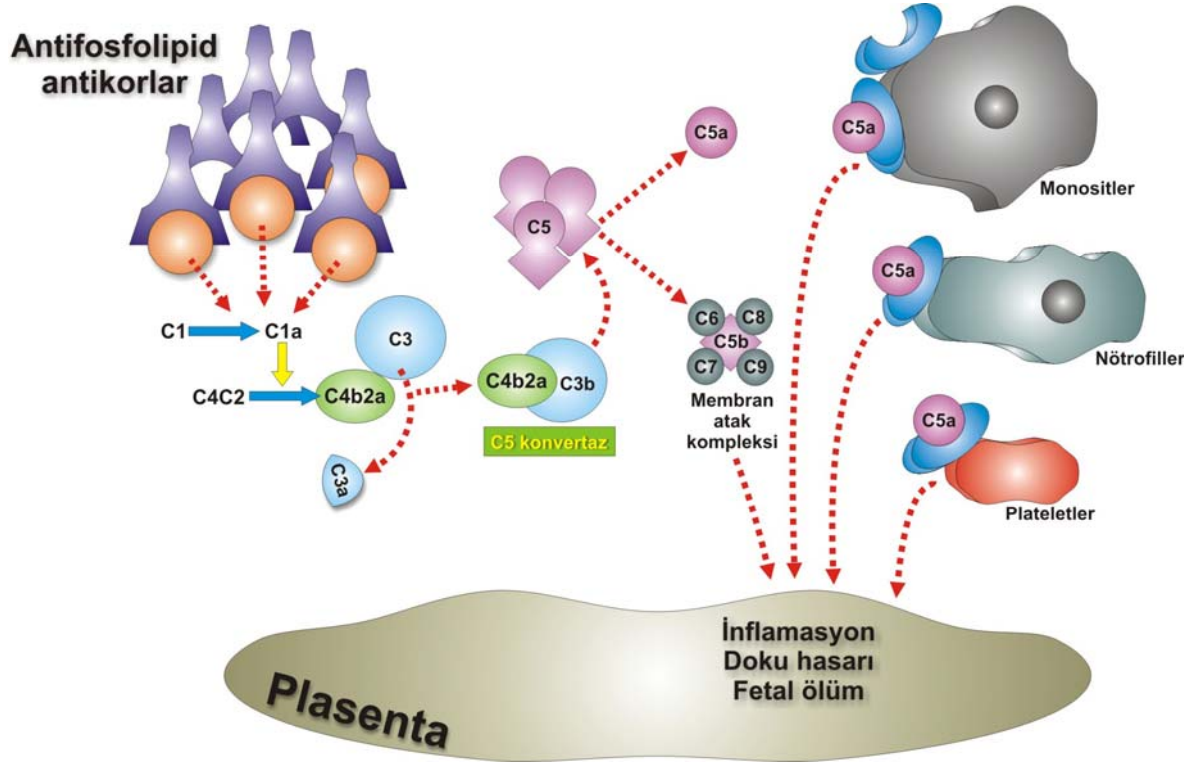
• ***"Heparin-induced thrombocytopenia" homolojisi***

Her iki durumda da hem arterial hem de venöz tromboz görülmektedir. Üretilen otoantikorlar vardır. Benzer trombotik komplikasyonların tekrarı görülür.

• ***Kompleman sisteminin aktivasyonu***

Özellikle gebelik komplikasyonlarında önemi olduğu sanılmaktadır. Fare deneylerinde C3 aktivasyonu ile gebelik kaybı arasında ilişki olduğu görülmüştür. Salmon ve arkadaşları APA'ları pasif olarak gebe farelere vermişlerdir ve sendromun belirtilerini ortaya çıkarmışlardır. C3 geni silinen farelerde ve C3-Konvertaz inhibitörü verilenlerde bu komplikasyonlar görülmemiştir. Burada plasentada kompleman aktivasyonu sonucu gebelik komplikasyonlarının meydana geldiği öne sürülmüştür. (28) Girardi ve arkadaşları da benzer bir şekilde C5 ve nötrofilleri değerlendirmiştir. Farelerde C5a-C5a reseptör ilişkisi engellendiğinde gebelik kaybı olmadığı görülmüştür. Ayrıca C4 geni eksik farelerin de etkilenmediği görülmüştür, bu da komplemanın klasik yoldan aktive olduğunu göstermektedir. (29) Kompleman aktivasyonu sonucu nötrofiller uyarılmakta ve bir inflamatuvar reaksiyon başlamaktadır. Girardi ve arkadaşları nötrofil eksik farelerin de komplikasyonlardan korunduğunu göstermişlerdir. (29)

Şekil 8: APA sendromunda komplemanın rolü (29)



Tanı kriterleri

Sendromun tanısının konulabilmesi için klinik kriterlerden en az birinin ve laboratuvar kriterlerinden en az birinin olması gereklidir. Diğer hastalıklarda da görülen trombositopeni gibi belirtiler kriterlere dahil edilmemiştir. Daha öncede belirtildiği gibi APA sendromu iki grupta incelenir (primer ve sekonder). **Beraberinde APA'ların en sık görüldüğü hastalık sistemik lupus eritematozus'tur.** Bu nedenle SLE ve APA iç içe girmiş gibi görünebilir. Sekonder ve primer formların ayrımı tedavi açısından çok önemlidir. APA'ları enfeksiyon, kanser, ilaç kullanımı ve hemodializ hastalarında da görülebilir, bu durumlarda sıklıkla IgM formu düşük titrede görülür ve beraberinde trombotik olaylar yoktur.

Tablo 2: APA sendromu tanı kriterleri (1999 International Consensus Statement) (22)

Klinik kriterler

- Vasküler tromboz
 - Bir veya daha fazla trombotik olay (arterial, venöz veya küçük damar)
- Gebelik komplikasyonları
 - Bir veya daha fazla 10.gebelik haftasından sonra açıklanamayan gebelik kaybı
 - Bir veya daha fazla 34.gebelik haftasında önce preterm eylem
 - 10.gebelik haftasında önce ardışıl 3 veya daha fazla açıklanamayan gebelik kaybı

Laboratuvar kriterleri

- Antikardiolipin antikörlar
 - IgG veya IgM
 - Orta veya yüksek titrede
 - 6 hafta arayla yapılan en az 2 ölçüm
- Lupus antikoagülan antikörlar
 - 6 hafta arayla en az 2 ölçüm; yukarıdaki kriterlere göre

Tanı kriterlerinde de görüldüğü gibi artık sadece iki tür antikor kullanılmaktadır, bunlar lupus antikoagülanı ve antikardiolipin antikorlarıdır. APA sendromu olan hastalarda ikisi birden %70 oranında örtüşür (lupus antikoagülanına sadece pıhtılaşma testleri ile tanı konulduğu için böyle bir durum ortaya çıkmaktadır). Lupus antikoagülanı pozitif veya negatif olarak rapor edilirken, antikardiolipin antikorları uluslararası ölçülerle rapor edilmektedir. IgG formundaki antikardiolipin antikorların **normal değeri 0-15IU arasındadır**. Antikardiolipin antikorları tanıda daha sensitif olmasına rağmen, lupus antikoagülanı daha spesifiktir. Antikardiolipin antikorları sendrom tanısı konulan hastaların %80-90'ında pozitif olarak bulunmaktadır. (25) Antikardiolipin antikorların IgG, IgM ve yeni olarak IgA formu tanımlanmıştır. En sık olarak IgG formu bulunur. Antikardiolipin antikorların titresi arttıkça spesifitesi de artar. Bu nedenle antikardiolipin antikorlar düşük titrede saptandığında şüphe ile yaklaşılmalı ve toplumda sağlıklı kişilerde de antikor pozitifliğinin olabileceği akla gelmelidir. IgG formu 30IU üzerinde olduğunda daha sık olarak komplikasyonlarla birlikte (**>30IU orta derecede yükselme**). (23) Tek başına IgM veya IgA yüksekliği genellikle tromboz ve komplikasyonlarla birlikte değildir. İzole IgM yükseklikleri enfeksiyonlarla birlikte sık görülebilmektedir ve genellikle geçicidirler. (23)

Epidemiyoloji

Hem antifosfolipid antikorları hem de lupus antikoagülan antikorları (LAA) sağlıklı ve genç kişilerde toplumda %1-5 oranında bulunabilmektedir. Diğer antikorlarda olduğu APA'ların da prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında APA'lar %12-30, LAA ise %15-34 oranında bulunabilmektedir. Sağlıklı kişilerde de APA'ları pozitif olabilmektedir, bu kişilerin hangi alt grubunda trombotik olaylar veya gebelik komplikasyonları gelişeceği konusunda elde yeterli veri bulunmamaktadır. Rekürren gebelik kaybı olan hastalar değerlendirildiğinde ise olguların %20 kadarında APA'larına rastlanmaktadır. (30) SLE ve antifosfolipid antikor pozitifliği olan kişilerde ise 20 yılın sonunda %70 oranında APA sendromu geliştiği görülür. Prospektif çalışmalarda venöz tromboz, ilk miyokard enfarktüsü ve rekürren serebrovasküler olay ile APA'ları arasında ilişki bulunmuştur. Klinik açıdan en önemli olan antikor pozitifliği saptandığında trombotik komplikasyonların gelişeceği risk altında olan grubu ayırt etmektir. En önemli risk faktörü önceden geçirilmiş tromboz atağıdır ve tek tedavi endikasyonu yaratan risk faktörüdür.

Tablo 3: APA sendromu risk faktörleri (22)

- Tromboz öyküsü
- Lupus antikoagülan antikorlarının varlığı
- Yüksek IgG antikardiolipin antikorları
- Antikorların persistansı

Ayrıcı tanı ve klinik özellikler

APA sendromu venöz ve arterial trombozun birlikte görüldüğü, kazanılmış trombofili diye nitelendirdiğimiz hastalıklardandır. Bur grupta yer alan hastalıklardan ve diğer sebeplerden ayrılması gereklidir. Trombozla gelen bir hastada parsiyel tromboplastin zamanının normal olması APA'ların olmadığı anlamına gelmez, bu nedenle bu hastalarda spesifik yöntemlerle APA'lar araştırılmalıdır. Diğer bir noktada primer ve sekonder APA sendromları arasında klinik semptom ve belirtiler açısından fark olmamasıdır. Herhangi bir damar veya organ tutulabilmektedir (bkz Tablo 4).

Tablo 4: APA sendromunun klinik belirtileri (22)

Organlar	Büyük damar tromboembolisi	Trombotik mikroanjyopati
Arterial	Aorta ve aksiller, karotid, hepatik, iliofemoral, mezenterik, pankreatik, popliteal, splenik, subklavian arterler	
Kalp	Angina, myokard enfarktüsü, valvuler vejetasyonlar, non-bakterial trombotik (Limbmann-Sacks) endokardit, ateroskleroz	Myokard enfarktüsü, myokardial mikrotrombuslar, myokardit, valvuler anormallikler
Deri	Yüzeyel tromboflebit, "splinter" hemorajiler, bacak ülserleri ve distal iskemi, "blue toe" sendromu veya akrosiyanoz, deri enfarksiyonları	Livedo retikularis, yüzeyel kangren, pupura, ekimoz, subkütan nodüller
Endokrin ve reproduktif sistem	Adrenal enfarksiyon ve yetmezlik, pitüiter bez enfarksiyonu ve yetmezliği, testis ve prostat enfarksiyonu gibi	
Gastrointestinal sistem	Budd-Chiari sendromu, barsak-karaciğer-dalak enfarksiyonları, özofagus perforasyonu, iskemik kolit, pankreatit, asit	Barsak-karaciğer-dalak-pankreas enfarksiyonları
Hematolojik	Trombositopeni, hemolitik/anemihemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura	Dissemine intravasküler koagülasyon (sadece katastrofik APA sendromunda)
Nörolojik	Geçici iskemik atak (TIA), serebrovasküler olay, korea, epilepsiefarkt demansı, transvers myelit, nesefalopati, migren, psödotümör serebri, serebral venöz	Mikrotromuslar

	tromboz, amorosis fugax	
Obstetrik	Gebelik kaybı, intrauterin büyüme kısıtlılığı, HELLP sendromu, oligohidramnios, preeklampsi, uteroplental yetmezlik	
Oftalmolojik	Retinal arter ve ven trombozu, amorosis fugax	Retinit
Akciğer	Pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon, pulmoner arterial tromboz, alveolar kanama	Akut respiratuar distres sendromu, alveolar kanama
Renal	Renal ven ve arter trombozu, hipertansiyon, akut ve kronik böbrek yetmezliği, proteinüri, hematüri, nefrotik sendrom	Akut böbrek yetmezliği, trombotik mikroangiopati, hipertansiyon
Venöz	Derin ven trombozu, adrenal-hepatik-mezenterik-splenik venlerde ve inferior vena cava'da tromboz	

APA sendromunun en sık belirtisi **derin ven trombozudur** (DVT). DVT hastaların %29-55 kadarında bulunur. Bu hastaların %50 kadarında ise pulmoner emboli görülebilmektedir. Arterial emboli venöz emboliden daha az görülür; en sık olarak **beyin** tutulur. Hastaların %50 kadarında arterial tromboza bağlı TIA veya serebrovasküler olay görülebilir. Geri kalan olguların %23'ünde ise koroner arterler tutulur. Burada dikkat edilmesi gereken nokta tutulan arterlerin diğer hastalıklarda genellikle tutulmadığıdır. Emboliler nadir olarak kardiyak vejetasyonlardan da köken alabilmektedir; kardiyak vejetasyonlar hastaların %4 kadarında görülür. Kapiller veya arteriol düzeyinde akut tutulum olduğunda kliniği hemolitik üremik sendrom veya trombotik trombositopenik purpuradan ayırmak çok zordur. Trombotik mikroangiopati kronik seyir izlediğinde ise organ yetmezlikleri görülmektedir. Diğer önemli belirtiler arasında trombositopeni (%40-50), hemolitik anemi (%14-23), livedo retikularis (%11-22) yer alır.

Gebelik ve APA sendromu

Bu antikorların kötü obstetrik komplikasyonlara yol açtığı konusunda tartışmalar olmasına karşın kesin verilerin bulunduğu trombofili grubunu APA sendromu oluşturmaktadır. Gebeliğin kendisinin zaten trombofilik yani pıhtılaşmaya eğilimin arttığı bir durumdur. Yapılan fare deneylerinde antikolar farelere verildiğinde sendromun belirtileri, gebelik kaybı dahil olmak üzere meydana gelebilmektedir. Antikorların birçok mekanizma ile gebelik kaybı ve tromboza yol açabileceği öne sürülmüştür. Yukarıda belirtilen teorilere ek olarak gebelik sırasında kompleman sisteminin APA sendromu gelişiminde önemli rolü olduğu sanılmaktadır.

APA sendromunun gebelik üzerine olan kötü etkisinin daha çok plasentada yoğunlaştığı düşünülmektedir. Sendromun olduğu gebeliklerde plasenta bulguları arasında spiral arterlerde intimal kalınlaşma-daralma-akut aterosiz-fibrinoid nekroz, plasental enfarktlar-tromboz-nekroz yer alır. Bu bulguların plasentada bol bulunan annexin V ile APA'ların etkileşimi sonucu meydana gelmesi muhtemeldir. Böylece trofoblastik gelişim ve plasental invazyon sekteye uğramaktadır. (31) Gebelerde APA'lar %2 oranında görülmektedir. (25) **Gebelik sırasında görülen kazanılmış trombofilinin en sık sebebi APA sendromudur.** (25)

Sendromun gebelik sürecinde meydana getirdiği morbidite dört grupta incelenebilir:

- Preembriyonik: Erken gebelik kayıpları
- Embriyonik: Erken gebelik kayıpları
- Fetal-neonatal: Preeklampsi ve diğer komplikasyonlar
- Maternal: **Tromboz İngiltere'de maternal mortalitenin en sık sebebidir.** (25)

Gebelik sırasında hafta ilerledikçe maternal immünitenin baskılandığı unutulmamalı ve antikor üretiminde azalma olabileceği bilinmelidir. Bu nedenle antikor ölçümü gebelik öncesinde veya erken gebelik haftalarında yapılmalıdır. (25)

• **Gebelikte antifosfolipid sendromu komplikasyonları**

Potansiyel komplikasyonlar arasında tekrarlayan gebelik kaybı, preeklampsi, plasental yetmezlik ve intrauterin büyüme kısıtlılığı, abruptio placenta ve ölü doğum, maternal tromboz ve komplikasyonları yer alır. APA sendromu olan gebeliklerde (SLE'ler dahil) gestasyonel hipertansiyon-preeklampsi %32-50 oranında görülebilmektedir. APA sendromunda plasental yetmezlik sıkça görüldüğü için, bir sonuç olarak prematürite de sıkça görülür (%32-65). Komplikasyonların ciddiyeti ve sıklığı göz önünde bulundurulduğunda hastalar gebelik ortasına kadar 2 hafta aralıklarla, sonrasında da haftalık aralıklarla takip edilmelidir (*ideal olan*). (25) Böylece komplikasyonlar daha erken dönemde saptanabilmektedir. 32 hafta ve sonrasında her şey normal gitse dahi fetal iyilik hali testleriyle değerlendirilmeye başlanmalıdır. (25)

• **Gebelikte APA sendromu tedavisi**

Amaç maternal fetal komplikasyonların önlenmesi veya en aza indirgenmesidir. Önceleri tedavide steroidler denenmişse de artık pek rabet görmemektedir. Heparin kullanımı en yaygın tedavi şeklini oluşturmaktadır. Tedavi ilk trimesterin erken dönemlerinde canlı embriyo gösterildikten sonra başlanır. Önemli bir nokta antikoagülanın seçimidir. Bu amaçla heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin ve aspirin kullanılabilir. Bunun dışında diğer önemli bir nokta da gebelik kaybı ve tromboembolik olay hikayesi olan hastalardır. Hastaları bu şekilde iki gruba ayırmak faydalı olabilir çünkü tromboz öyküsü olan hastalarında daha fazla antikoagülasyona ihtiyacı vardır. Bu hastalarda doğumdan sonra stabilize olur olmaz warfarine geçilmelidir. Önceden trombozu olmayan hastalarda ise tromboprolaksinin ne kadar süreyle devam edilmesi konusunda fikir birliği

bulunmamaktadır. İngiltere’de heparine postpartum 4-5gün kadar, Amerika’da ise 6 hafta kadar devam edilmesi önerilmektedir. (31)

Bazı çalışmalarda düşük titrede IgG antikardiolipin antikor pozitifliği ve gebelik kaybı olan hastalarda antikoagülasyonun fayda sağlamadığı görülmüştür. Bu nedenle bu tip hastalarda tedavi halen tartışmalıdır. Yine aynı şekilde tek başına IgM veya IgA pozitifliğinin durumu da tartışmalıdır.

Diğer önemli bir noktada anti- β 2-glikoprotein-1 antikolarının pozitifliğidir. Bu antikorlar henüz tanı kriteri olarak kabul edilmemektedir fakat pozitifliği tromboz ve diğer komplikasyonlarla yakından ilişkilidir. Bazı yazarlar bu olgularda da tedavi önermektedir.

Gebelik kompliasyonları nedeniyle tanı konulan hastaları da iki gruba ayırmakta fayda vardır. Embriyonik-preembriyonik komplikasyonu olanlar ve fetal-neonatal komplikasyonu olanlar olarak. Birçok yazar ikinci gruba antikoagülasyon önermektedir. (31)

Diğer önemli bir grup da tedaviye rağmen gebelik kayıplarının önlenemediği olgulardır. Bu grup hastaların %20-30 kadarını oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalara göre immünomodülatör ilaçların eklenmesinin (steroid, immünoglobulin, hidroklorokin gibi) ek fayda sağlayabileceği düşünülmektedir. Yazar görüşlerine göre bu tip refraktör olgularda yaklaşım şöyle olmalıdır: (31)

- Profilaksi kullanılmışsa sonraki gebelikte antikoagülasyon
- Antikoagülasyon klanılmışsa antikoagülasyon+immünomodülatör ilaçlar

Tablo 5: APA sendromunda gebelikte antikoagülan tedavi şeması (31)

Profilaksi

Daha önceden tromboz öyküsü olmayan ve gebelik komplikasyonlarına göre tanı konulan APA sendromu hastalarında önerilmektedir

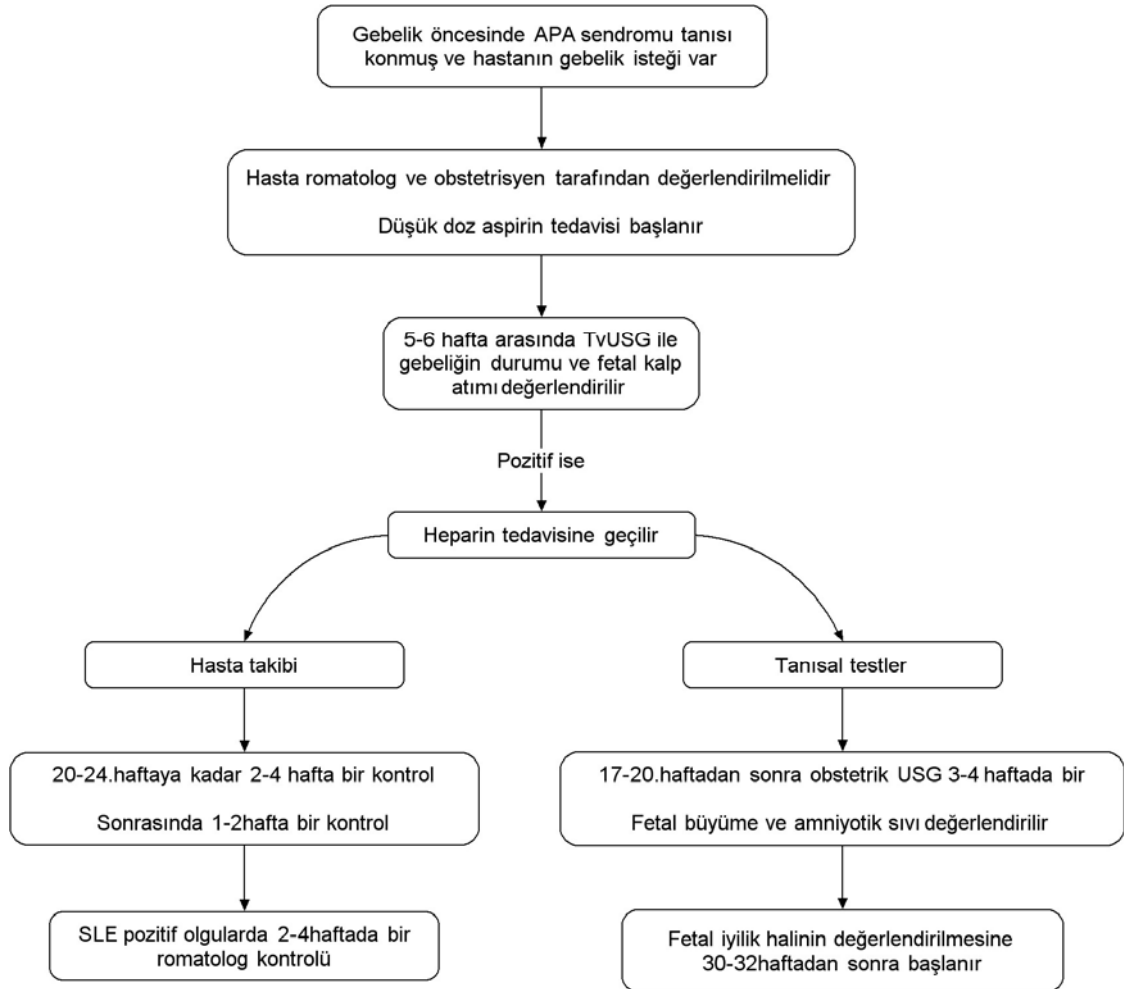
- Standart heparin
 - İlk trimesterde: 7500-10.000U 12 saat arayla
 - Sonrasında: 10.000U 12 saat arayla
- Düşük molekül ağırlıklı heparin
 - Enoxaparin 40mg veya dalteparin 5000U günde bir defa veya
 - Enoxaparin 30mg günde iki defa, veya dalteparin 5000U günde iki defa

Anikoagülasyon

Tromboz öyküsü olan kadınlara önerilmelidir

- Standart heparin: 8-12 saatte bir ayarlanır; lupus antikoagülanı olan hastalarda monitorizasyon için faktör Xa seviyeleri kullanılmalıdır.
- Düşük molekül ağırlıklı heparin
 - Enoxaparin 1mg/kg veya dalteparin 200U/kg günde iki defa veya
 - Enoxaparin 40mg günde bir defa, veya dalteparin 5000U günde bir defa 16.gebelik haftasına kadar, sonrasında günde iki defa

• Gebelik sırasında antifosfolipid sendromuna yaklaşım (31)



Gebelik dışında tedavi

Gebelik dışında yaklaşım ikiye ayrılmaktadır:

- Trombozların önlenmesi-Profilaksi
- Akut tromboz ataklarının tedavisi

Profilaksi amacıyla kadınlarda aspirin kullanılabilir (80mg/gün şeklinde). Fakat önceden tromboz öyküsü olanlarda aspirin yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle tromboz öyküsü

olan olgularda oral antikoagölan tedaviye devam edilmelidir. INR>2 üzerinde tutulmaya çalışılmalıdır. Bu hasta grubuna tedavi uygulanmadığında ilk 2 yılda %50, 8 yılda ise %78 oranında tromboz rekürrensi olduğu görölmektedir. Antikoagölan tedavi kesildikten sonraki ilk 6 ay içindeki tekrar riski en yüksektir. (22)

Hereditör trombofililer

Ailesel trombofili ilk olarak 1956 yılında Jordan ve Nandorff tarafından tanımlanmıştır; makalelerini "ailesel tromboembolik olaylara yatkınlık" olarak isimlendirmişlerdir. (32) Ardından sırasıyla antitrombin III eksikliği, protein S eksikliği ve protein C eksiklikleri tanımlanmıştır. Antitrombin III eksikliğine bağlı trombotik komplikasyonlar meydana geldiği ilk aile Egeberg tarafından 1965'te bildirilmiştir. Protein S ise 1977'de Amerika'da "Seattle" şehrinde bulunmuştur, bu nedenle "S" kullanılmıştır. 1981 yılında da protein C eksikliği tanımlanmıştır. 1993 yılında ise Dahlback ve arkadaşları akciğer embolisi olan bir hastanın plazmasına protein C eklemesine rağmen APTT'de uzama olmadığını göstermişlerdir ve bu durum "**aktive protein C rezistansı**" olarak isimlendirilmiştir. (2) Dahlback ve arkadaşlarından 1 yıl sonra Bertina ve arkadaşları 1994 yılında aktive protein C (APC) rezistansı bulunan hastalarda faktör V leiden mutasyonunu tanımlanmıştır ve APC rezistansı olan hastaların %90'ında faktör V leiden mutasyonu bulunmaktadır. (1) Bunların hepsinden sonra ise protrombin G20210A mutasyonu ise 1996 yılında tanımlanmıştır. (3)

Hereditör trombofililer içinde en sık görüleni faktör V leiden mutasyonudur, ülkemizde görülme sıklığı %7 civarındadır. (3) Diğer Hereditör trombofili tipleri ve özellikleri Tablo 6'de verilmiştir. Protrombin G20210A mutasyonunun ülkemizdeki prevalansı %2.2'dir. literatürde bu değerler ülkeden ülkeye büyük değişiklikler gösterebilmektedir. Örnek olarak protrombin G20210A mutasyonu alınırsa, sıklığı güney Avrupa'da %3, kuzey Avrupa'da ise %1,7 olduğu belirlenmiştir. Afrika ve Asya'da ise nadir olarak görüldüğü bildirilmektedir. Tüm hereditör trombofililer göz önüne alındığında ise beyaz ırkın %15 kadarında mutasyonlar bulunabilmektedir. (3)

Tablo 6: Hereditör trombofililer (9)

	Kalıtım şekli	Tanı yöntemi	Prevalans
Faktör V leiden	AD	APC rezistansı ölçümü, DNA	%2-15
Protrombin G20210A	AD	DNA	%2-3
Antitrombin eksikliği	AD	Aktivite ölçümü	%0.02
Protein C eksikliği	AD	Aktivite ölçümü	%0.2-0.3
Protein S eksikliği	AD	Aktivite ölçümü	%0.1-2.1
Hiperhomosistenemi	AR	Açlık homosistein düzeyi ölçümü ve ardından MTHFR* mutasyonu bakılması	%10-11
PAI-1**	AR	DNA	-

* MTHFR: Metilen-tetrahidrofolat redüktaz

** PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör-1

Gebelikte beraber hemostatik, fibrinolitik ve antikoagülan proteinlerin düzeylerinde değişiklikler meydana gelir. Kadınlarda total protein S seviyeleri yaşla birlikte artmakla beraber serbest protein S düzeylerinde belirgin değişiklik gözlenmez, bu etki menopoz için de geçerlidir. (33) Gebelik sırasında faktör 2, 7, 8, 10 ve 12 düzeylerinde %20-200 oranında bir artış söz konusudur, fakat faktör 5 ve 9 düzeylerinde değişiklik meydana gelmemektedir. (34, 35) Endojen antikoagülan proteinlerin seviyelerinde gebeliğin başlangıcında belirgin

değişiklik olmamakla beraber gebelik haftası ilerledikçe düşme görülür. İkinci ve üçüncü trimesterde faktör 8 ve protein S düzeyinde düşmeye bağlı olarak aktive protein C düzeylerinde belirgin düşme meydana gelir; buna ikincil olarak aynı gebelik döneminde aktive protein C rezistansında artış meydana gelir, bu durum tepe noktasına 28.gebelik haftasında ulaşır ve gebeliğin sonuna kadar devam eder. (36, 37) Gebeliğin getirdiği bu değişikliklere herediter trombofilinin etkilerinin eklenmesi obstetrik komplikasyonlara sebep olabilmektedir. Bu nokta herediter trombofililerin diğer önemli bir yönüdür. Son yıllarda herediter trombofililer ile gebelik kayıpları, ciddi preeklampsi veya eklampsi, yetersiz plasental perfüzyona bağlı intrauterin büyüme kısıtlılığı, plasentanın erken ayrılması, abruptio placentae ve ölü doğum arasında ilişki olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. (15, 38)

Trombofililerin diğer önemli bir yönü de tromboembolik olaylardır. İngiltere’de maternal mortalitenin en sık sebebi tromboembolidir ve olguların %36’sını oluşturmaktadır. Tromboembolik olaylar 1/1000-1500 gebelikte bir görülmektedir. Antenatal olgularda tanı sıklıkla atlanmaktadır. Postpartum olgularda ise tromboemboliye bağlı ölüm ilk 6 hafta içinde olmaktadır. Derin ven trombozu (DVT) ise gebeliklerin %0.06 ile %0.09 kadarında görülmektedir. Hastanın yaşı 35 üzerinde olduğunda risk iki kat artmaktadır. DVT antenatal dönemde postnatal dönemden daha sık olarak görülmektedir. Gebelikte tromboembolik olaylar fizyolojik değişikliklere bağlı olarak 6 kat daha fazla görülmektedir. DVT olguları tedavi edilmediği takdirde %16’sında tromboemboli gelişir ve bu olgularında %13’ü ölümlerle sonuçlanmaktadır. Gebelikte DVT’lerin %90’ı sol tarafta yer alır. Yine gebelik sırasında DVT’lerin %72’si iliofemoral damarlarda yerleşir ki bu olgularda pulmoner emboli daha sık olarak gelişir. (39) Tüm bu sebeplerden ötürü trombofililer pıhtılaşmaya ve dolayısıyla embolizasyona eğilim yarattığı için önemlidir. (40) Herediter trombofililer gebelikte meydana gelen tromboembolik olaylarda %50 oranında altta yatan bir faktör olarak karşımıza çıkar (bkz Tablo 7). (41)

Tablo 7: Herediter trombofililerde tromboz riski (42)

		Tromboz olgularında insidans %	Tahmini tromboz riskindeki artış
Antitrombin eksikliği		1-3	x10-20
Protein C eksikliği		3-5	x10
Protein S eksikliği		1-5	x10
Faktör V leiden		10-50	x5
Protrombin mutasyonu	G20210A	6-18	x3
Hiperhomosisteinemi		10	x3

Tanımlanmış diğer trombofililer

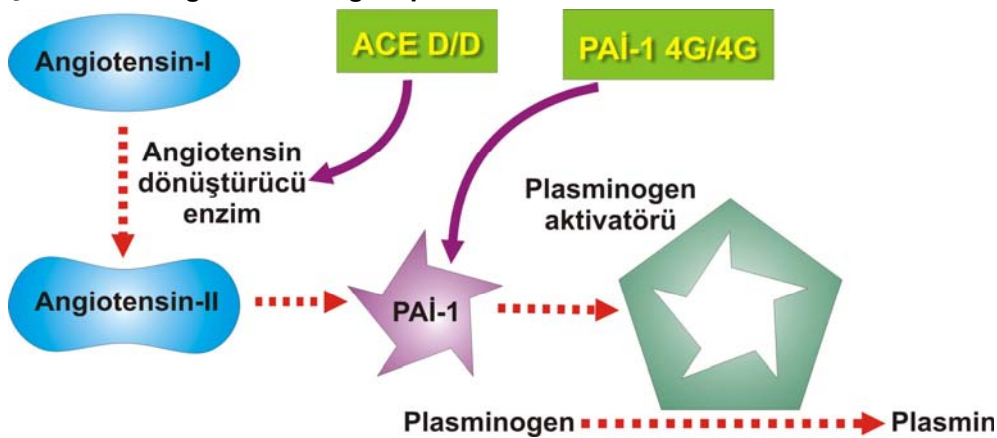
Bunlar içerisinde PAİ-1 gen mutasyonu, trombomodulin gen mutasyonu, glikoprotein IIIa mutasyonu, disfibrinogenemi, artmış faktör VIII düzeyleri yer alır.

• PAİ-1 geni mutasyonu

PAİ-1 geni birçok polimorfik lokus içerir, transkripsiyon başlangıcından sonraki 675. baz çiftinde yerleşim gösteren promoter bölgesindeki 4 veya 5 guanosin insersiyonu (5G) ve delesyonu (4G) da bu polimorfizm içinde yer alır (PAİ-1 gene 4G-5G polimorfizmi). Endotelial PAİ-1 sentezi 4G/5G polimorfizmi tarafından düzenlenmektedir. 4G aleli olduğunda 5G aleli tarafından bağlanmayan transkripsiyon faktörlerini de bağlamaya başlar ve sonuç olarak daha fazla PAİ-1 proteini sentezlenmeye başlar. 4G aleli olanlarda PAİ-1 düzeyi %25 daha fazladır ve 4G/4G şeklinde homozigos delesyon olan olgularda tromboz riski daha fazladır. PAİ-1 proteini arttığı için bu hastalarda hipofibrinoliz meydana gelmektedir. (43) Urokinaz (plazminogen aktivatörü), reseptörü ve PAİ-1'in uterin maternal dokuların yeniden şekillenmesi ve trofoblast invazyonunda görev aldığı sanılmaktadır. Bu nedenle hastalarda plasenta hasarı, preeklampsi, gebelik kaybı daha sık görülebilmektedir. (43) Ayrıca PAİ-1 4G/4G olgularında intrauterin fetal ölüm riski de artmaktadır. (44)

PAİ-1 plazma düzeyleri ayrıca angiotensin-II düzeylerinden de etkilenmektedir. Angiotensin-II angiotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından üretilir. Angiotensin dönüştürücü enzimin (ACE) intron 16 bölgesindeki delesyon veya insersiyon şeklindeki polimorfizm sonucunda PAİ-1 düzeyleri değişmektedir. ACE delesyon (D) aleli olduğunda PAİ-1 düzeyi artmakta ve hipofibrinolizle sonuçlanmaktadır. Rekürren gebelik kaybı olan olgularda D/D homozigos ACE formu daha sık olarak görülebilmektedir. Hem PAİ-1 4G/4G homozigos hem de ACE D/D homozigos olduğunda erken gebelik kaybı riski 3.2 kat artmaktadır. (45)

Şekil 9: PAİ-1 geni ve ACE geni polimorfizmi



• ***Trombomodulin gen mutasyonu***

Trombomodulin 559 amino asid uzunluğunda glikoprotein reseptörüdür. Esas olarak endotelde bulunur, bunun yanında plasentada sinsityotrofoblastlarda da bulunmaktadır. Plasentadaki aktivite ve sentez gestasyonel yaş ile doğru orantılıdır. Trombomodulin geni 20.kromozomda bulunmaktadır. G/A-33 mutasyonu mykard enfarksiyonu olan hastalarda tanımlanmıştır. Aynı ilişki yakın zamanda venöz tromboembolizmi olan hastalarda da saptanmıştır. Franchi ve arkadaşları gebelik kaybı olan 97 gebede trombomodulin gen mutasyonlarını araştırmışlardır fakat yetersiz sayı ve mutasyonların çok nadir görülmesi nedeniyle bir sonuca ulaşamamışlardır. (46)

• ***Disfibrinogenemi***

Fibrinogen 340.000MW'lik büyük bir proteindir. 4.kromozomun uzun kolundaki 3 ayrı gen tarafından kodlanmaktadır. Üç polipeptid'den oluşur, bunlar $A\alpha$, $B\beta$, γ 'dir. Trombin etkisi ile $A\alpha$ zincirinden fibrinopeptid A, $B\beta$ zincirinden fibrinopeptid B salınır. Fibrinopeptid A salınımı ile yüksek affiniteli bağlanma noktaları açığa çıkar ve fibrin polimerize olmaya başlar. Faktör XIII ise fibrin moleküllerinin uçları kovalent olarak birbirine bağlar. Normal koşullarda fibrinolitik sistem pıhtıyı yavaşça parçalamaktadır. (47)

Fibrinogen yapı ve fonksiyonundaki değişikliklerin meydana geldiği hastalık grubuna disfibrinogenemi denilmektedir. Bunlar kazanılmış veya herediter olabilmektedir. Kazanılmış disfibrinogenemi en sık olarak kronik karaciğer hastalarında görülmektedir. Literatürde 350'den fazla herediter disfibrinogenemi olgusu bildirilmiştir. Olguların %55'i asemptomatik, %25'sinde kanama diyatezi, %20'sinde tromboz görülmektedir. Venöz tromboz olan olgularda herediter disfibrinogenemi %0.8 oranında görülebilmektedir. Herediter olgularda sıklıkla otozomal dominant kalıtım görülür. Hastalarda sıklıkla genç yaşta ve gebelik sırasında venöz tromboz görülmektedir. Bu tip hastalarda spontan abortus riski de artmaktadır. Tanıda en sensitif test trombin zamanı uzamasıdır. İmmünolojik yöntemlerle direk fibrinogen ölçülmesi yanıltıcı olabilmektedir, sadece fonksiyon etkilenmiş olabilir. Hipofibrinogenemi fibrinogen düzeyi 150mg/dl altında olmasıdır ve trombofilik disfibrinogenemilerin %20'sinde görülmektedir. (47)

• ***Faktör VIII düzeylerinde artış***

Yakında zamandaki verilere göre artmış faktör VIII aktivitesinin venöz tromboza ve trombofiliye eğilim yaratacağı düşünülmüştür. Faktör VIII plazmada vonWillebrand faktörüne (vWF) bağlı olarak dolaşır (bkz Şekil 10). Faktör VIII karaciğer ve retiküloendotelial sistemde üretilmektedir. vWF plazmada faktör VIII'i proteolize karşı korumaktadır. Kostern ve arkadaşları faktör VIII'in 90 persantilin üzerinde olduğu hastalarda yani 150 IU/dl ise venöz tromboz riskinin 4.8 kat arttığını göstermişlerdir. Marietta ve arkadaşları gebelik kaybı olan 51 gebeyi faktör VIII düzeyleri açısından incelemişlerdir (vaka kontrollü çalışma). 13 hafta ve öncesi gebelik kayıplarında faktör VIII'in 90 persantilin üzerinde olduğunu göstermişlerdir. (48) Gebelik ilerledikçe faktör VIII düzeyleri artar. İlk artış 11-16.haftalar arasında, ikinci artış ise daha dik olarak 16-

18.haftalarda görülür. Bu nedenle fizyolojik artışa patolojik artışın eklenmesiyle 2.trimester kayıplarını daha fazla etkileyebileceği de düşünülebilir, fakat bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. (48)

Şekil 10: Faktör VIII kompleksi



Antitrombin eksikliği

Heparinin antikoagülan aktivitesi ve bir kofaktöre bağlı olduğu 1918'lerde bilinmekteydi. 1965 yılında ise Egeberg kofaktör eksikliğine bağlı tromboembolik olaylar gelişen bir aile tanımlamıştır. Molekül ağırlığı 58.000 Mr'dir (Mr, "relative molecular mass"). Antikoagülan etkisini trombin ve aktive faktörler IXa, Xa, XIa, XIIa'ya bağlanarak gösterir. Sonuç olarak hem trombin aktivitesi hem de üretimi azalmış olur. Antitrombin üzerinde ayrıca bir de heparin bağlayıcı bölge bulunmaktadır. Heparin veya heparan sülfat bu bölgeye bağlandığında etkisi artmaktadır. Mutasyon sonucu etkinliği azalır ve pıhtılaşmaya eğilim artar. İlk mutasyon 1983 yılında tamamlanmıştır, bunun sonrasında 127 mutasyon daha bulunmuştur. Antitrombin eksikliği otozomal dominant geçişlidir. Hastalar genellikle tekrarlayan venöz tromboembolik olaylarla 2-3.dekadda gelirler. Heparin rezistansı hastaların çok az kısmında görülür. Homozigos form hayatla bağdaşmamaktadır. Kalıtsal trombofililer içinde en ciddi olanlarındandır. Tromboz riskini 20 kat kadar artırır. Tromboemboli sonrası tanı konduğunda hayat boyu antikoagülasyon endikasyonu vardır. Toplumdaki prevalansı %0.02'dir ve tromboembolik olay öyküsü olan hastalar ele alındığında prevalans %1-3'tür. Diğer bir özelliği de faktör replasmanı ile tedavi edilebilmesidir. Ameliyat gibi kanama riskinin yüksek olduğu durumlarda antitrombin replasmanı ile de profilaksi yapılabilmektedir. Fonksiyonel yöntemlerle tanı konulur. Ölçüm akut tromboz sırasında ve her hangi bir heparin türevi ile tedavi altındayken yapılmamalıdır. Heparin kesildikten en az 5 gün sonra ölçüm yapılmalıdır. (42)

• Antitrombin ölçümü

Plasma örneği sodium sitratlı tüpe alınır. Laboratuara gitme süresi 4 saat üzerinde olmamalıdır. Sonuç normal kişilerdeki ortalama değer yüzdesi olarak rapor edilir. Buna göre normal sınırlar %80-130'dur. Sonuçlar mg/dl olarak da bildirilmektedir, buna göre norma sınırlar 17-39 mg/dl (veya 170-390md/L).

Protein C eksikliği

Protein C ilk olarak 1975 yılında bulunmuştur. Bulunduğu sırada fonksiyonu bilinmediği için elektroforezde C-tepe noktasında bulunduğu için bu ismi almıştır. Protein C 62.000 Mr ağırlığındadır. Vitamin K'ye bağlı olarak karaciğerde sentezlenir. Trombin-trombomodulin kompleksi tarafından aktive edilir. Faktör Va ve VIIIa'yı inaktive eder. Düzeyini azaltan veya fonksiyonunu engelleyen mutasyonlar tromboza eğilim yaratır. 161 mutasyon tanımlanmıştır. Antitrombin eksikliği gibi otozomal dominant kalıtım gösterir. Hastalar 45 yaşından önce rekürren tromboz ataklarıyla gelirler. Homozigot olduğunda neonatal purpura fulminans meydana gelmektedir. Heterozigot olgularda nadir olarak warfarin-deri nekrozu da gelişebilmektedir. Heterozigot olgularda tromboz riski 10 kat artar. Gebelik ve oral kontraseptif kullanımı protein C düzeylerini artırır. Akut tromboz atağı sırasında, karaciğer ve böbrek hastalıklarında, sigara kullanımı, warfarin kullanımı, dissemine intravasküler koagülasyon durumunda düzeyleri azalır. Birçok mutasyonu olduğu için tanı fonksiyonel yöntemlerle konmaktadır. (42)

• Protein C ölçümü

Plasma örneği sodium sitratlı tüpe alınır. Laboratuara gitme süresi 4 saat üzerinde olmamalıdır. En kısa sürede kan hücreleri ve kan birbirinden ayrılmalıdır. Plazma daha uzun süre bekletilecekse dondurulmalıdır. Sonuç normal kişilerdeki ortalama değer in yüzdesi olarak rapor edilir. Normal sınırlar %70-140 arasındadır.

Protein S eksikliği

Protein C bulunmasının hemen ardından bulunmuştur. Bulunduğu şehirden ötürü "S" kullanılmıştır ("Seattle"da bulunduğu için). 1980'lerde protein C'nin kofaktörü olduğu bulunmuştur. 1984 yılında Comb ve arkadaşları protein S eksikliğinin tromboz ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. 69.000 Mr ağırlığında, vitamin K bağımlı sentezlenen bir proteindir. Karaciğerde, endotelde ve diğer bazı dokularda sentezlenmektedir. Protein C'nin kofaktörü olması yanında tek başına da faktör Va ve Xa'yı inaktive edebilmektedir. Hem fonksiyon hem de sentezini etkileyen 131 mutasyon tanımlanmıştır. Otozomal dominant kalıtım gösterir. Klinik özellikleri protein C ekliğine benzemektedir. Plazmada C4b-bağlayıcı proteine bağlı olarak taşınmaktadır, bağlı olmayan kısım aktiviteden sorumludur. C4b-bağlayıcı protein gebelikte, oral kontraseptif kullanımında, inflamasyonla seyreden durumlarda artmaktadır. Testler 6 hafta arayla iki defa yapılmalıdır, yanlış pozitifleri önlemek için bu gereklidir. (42)

• Protein S ölçümü

Plasma örneği sodium sitratlı tüpe alınır. Laboratuara gitme süresi 4 saat üzerinde olmamalıdır. En kısa sürede kan hücreleri ve kan birbirinden ayrılmalıdır. Plazma daha uzun süre bekletilecekse dondurulmalıdır. Sonuç normal kişilerdeki ortalama değer in yüzdesi olarak rapor edilir. Normal sınırlar %70-140 arasındadır.

• **Gebelikte protein S**

Gebelik sırasında protein S düzeylerinde belirgin düşme izlenir. (9) Hem protein S hem de serbest protein S düzeyinin en düşük olduğu dönem ikinci trimesterdir. Doğumdan birkaç gün sonra protein S değerleri hemen normale dönerken, serbest fraksiyonun normale dönmesi 1 haftayı geçer. (10) C4b-bağlayıcı proteini akut faz reaktanıdır ve arttığı durumlarda protein S düzeyi düşük olarak ölçülebilmektedir. Gebelik sırasında C4b-bağlayıcı protein düzeylerinde artma görülür ve tepe noktasına doğum anında ulaşır. (10)

Protein C ve S eksikliğinden birçok mutasyon sorumludur, bu sebeple diğer bazı herediter trombofil formalarında olduğu gibi genetik tanı imkanı bilimsel araştırmalar ile kısıtlıdır. Ayrıca değişik mutasyonların farklı prokoagulan aktiviteleri olduğu için meydana gelebilecek komplikasyonları tahmin etmek oldukça güçtür. Bu nedenle hem protein C hem de protein S eksikliğinin tanısında yukarıda belirtildiği gibi bu proteinlerin aktiviteleri ölçülmelidir. Protein S eksikliği üç fenotip ile karşımıza çıkmaktadır:

- **Tip I:** Hem total hem de serbest protein S düzeylerinde belirgin azalma
- **Tip II:** Normal serbest protein S düzeylerine rağmen APC kofaktör aktivitesinde azalma
- **Tip III:** Total protein S düzeyleri normal olmasına rağmen serbest protein S düzeylerinde düşme. (6) Heterozigot olgularda protein S düzeylerinde %15-50 oranında düşme meydana gelirken, homozigot olgularda düşme %95 veya daha fazladır. (7)

Aktive protein C (APC) rezistansı

APC 1993 yılında Dahlback ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Hemen ardından APC rezistansının faktör V mutasyonuna bağlı olduğu anlaşılmıştır. Mutasyon ilk olarak Hollanda'da Leiden şehrinde tanımlandığı için bu isim kullanılmıştır. Faktör V leiden mutasyonu sonucu DNA'da tek bir baz serisi değişmektedir. Bunun sonucunda protein üzerinde 506 nolu pozisyonda arginin yerine glutamin geçer. Meydana gelen faktör V artık protein C'ye karşı daha dirençlidir ve daha zor parçalanmaktadır (bkz Şekil 11). Sonuç olarak daha fazla trombin üretilir ve tromboza eğilim meydana gelir. APC rezistansı olgularının %90-95'inden faktör V leiden mutasyonu sorumludur. Tromboemboli ile gelen hastaların %10-50 kadarında faktör V leiden mutasyonu taşıyıcılığı saptanabilmektedir. Faktör V geninde iki mutasyon daha tanımlanmıştır (Cambridge, Hong Kong). Ayrıca faktör V polimorfizmleri de tanımlanmıştır, bunlar HR' haplotipi olarak adlandırılmaktadır. Bu mutasyonlar ve polimorfizmler de APC rezistansına sebep olmaktadır.

Heterozigot olgularda DVT riski 5 kat artar, fakat rekürrens riski düşüktür. Homozigot olgularda ise risk 80 kattan daha fazladır ve ömür boyu antikoagülasyon endikasyonu vardır.

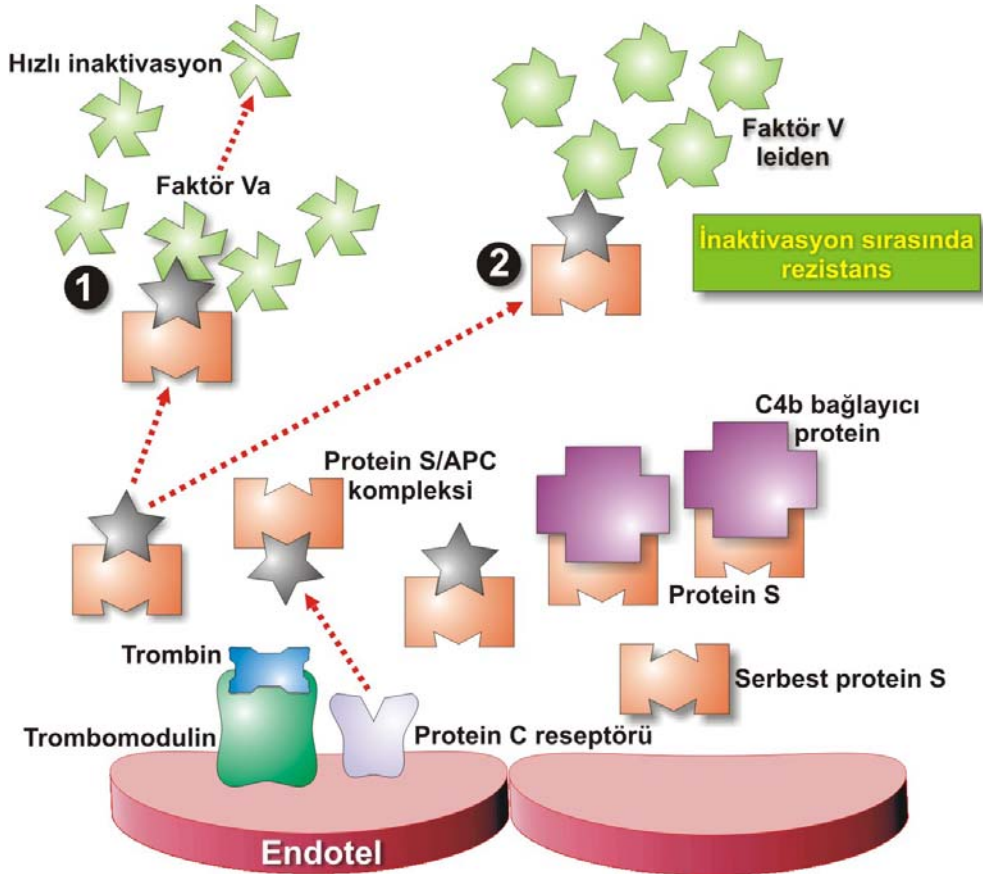
Toplumdaki prevalansı %1-15 arasında değişebilmektedir. Diğer Hereditör trombofilere sıklıkla eşlik edebilmektedir. Birden fazla Hereditör trombofili olan olgularda da ömür boyu antikoagülasyon endikasyonu vardır. Tanı için öncelikle fonksiyonel değerlendirme yapılır ve ardından mutasyon için genetik test yapılır. (42)

• APC rezistansı ölçümü

Plasma örneği sodium sitratlı tüpe alınır. Laboratuara gitme süresi 4 saat üzerinde olmamalıdır. APC normal koşullarda PTT'yi iki kat ve daha fazla uzatır. Etkilenmiş kişilerde ise uzama iki kattan daha azdır. Normal sınırları **120-300 saniye** arasındadır. Bazı laboratuvarlar ise normalize oranı bildirirler; APC ile hesaplanan süre normal plazma ile hesaplanan süreye bölünerek elde edilir. Bunun değerleri:

- Normal: >2.2
- Şüpheli: 2.2-2.0
- Anormal: <2.0

Şekil 11: Aktive protein C rezistansı ve faktör V leiden mutasyonu



Protrombin gen mutasyonu

1996 yılında Poort ve arkadaşları protrombin geninde 20210 nolu pozisyonda tek baz değişimi (G'den A'ya) olduğunu ve bunun DVT riskini 3 kat artırdığını saptamışlardır.

Toplumdaki gen prevalansı %2-5 arasında değişmektedir. Mutasyonun olduğu hastaların çoğunda hiperprotrombinemi görülmektedir. Heterozigot olgularda tromboz riski 3 kat artarken, homozigotlarda risk çok daha fazladır. Tanı için direk genetik/mutasyon analiz kullanılmaktadır. (42)

Hiperhomosisteinemi

1969 yılında McCully artmış homosistein düzeyinin arterial tromboz için bir risk faktörü olduğunu belirtmiştir. Devam eden çalışmalar hafif ve orta derecede yükselmiş homosistein düzeyinin venöz tromboz için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Toplumun %5 kadarında homosistein düzeyinin normalden yüksek olduğu görülür. Venöz tromboz olgularındaki prevalans ise %10 civarındadır.

Homosistein metionin metabolizmasında üretilen bir amino asittir. Metabolizmasında rol oynayan enzimlerin eksikliğinde birçok klinik belirti ve venöz tromboz görülür. 1988 yılında Kang ve arkadaşları **Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR)** enziminin daha az aktif olan termolabil bir varyantını tanımlamışlardır. Bu durumla birlikte hafif hiperhomosisteinemi görülmektedir. Bu varyant otozomal resesif kalıtım gösterir ve toplumun %5 kadarında görülmektedir. Ayrıca vitamin B6, B12 ve folat eksikliğinde de hafif hiperhomosisteinemi meydana gelmektedir. (42)

Homosisteinin nasıl tromboza yatkınlık yarattığına dair tartışmalar ve spekülasyonlar bulunmaktadır. Laboratuvar çalışmalarında homosisteinin birçok etkisi olduğu gözlemlenmiştir (damar kompliansında azalma, endotel hücrelerin antikoagülan etkinliklerinde değişim, trombosit aktivasyonu gibi). Hiperhomosisteinemi veöz tromboz riskini 3 kat artırmaktadır. Vitamin desteği (B6, B12, folik asid) ile homosistein düzeyleri düşürülebilmektedir. Fakat bu düşmenin tromboz riskini azalttığına dair veri bulunmamaktadır. Tanı için örnekler açlık halindeyken veya rasgele olarak alınabilmektedir. Fakat metionin yüklemesiyle testin sensitivite ve spesifitesi artmaktadır. Tanı da izlenecek yol: (42)

- Rasgele homosistein düzeyi ölçümü, ardından
- Metionin yükleme testi, ardından
- Genetik doğrulama

• Homosistein düzeyi ölçümü

Kan örneği alındıktan sonra santrifüj ile plasma biran önce ayrılmalıdır (ilk 30 dakika içinde) veya ayrılana kadar buzda bekletilmelidir. Çünkü örnek alındıktan sonra eritrositler homosistein üretmeye ve plazmaya bırakmaya devam ederler. Bu nedenle geçen her saat total homosistein düzeyini %10 artırabilmektedir. Fakat örnek jelli biyokimya tüpüne alındıysa bunlara gerek kalmamaktadır. Gebelik sırasında homosistein normal değerleri farklıdır (aşağıdaki değerler %95 Confidence Interval'i vermektedir): (49)

- 1.trimester: 3.9-7.3 $\mu\text{mol/L}$
- 2.trimester: 3.5-5.3 $\mu\text{mol/L}$
- 3.trimester: 3.3-7.5 $\mu\text{mol/L}$

Gebe dışındaki toplumda Kang ve arkadaşları hiperhomosisteinemi sınıflandırmıştır. Buna göre normal sınırlar gebe olmayan kişilerde 5-15 $\mu\text{mol/L}$ arasındadır. (50)

- Hafif artış: 15-30 $\mu\text{mol/L}$
- Orta derecede artış: 31-100 $\mu\text{mol/L}$
- İleri derecede artış: >100 $\mu\text{mol/L}$

• **Metionin yükleme testi**

12 saat açlık sonrası testin yapılması önerilmektedir. Kilogram başına 0.1g metionin verilir. Metionin verildikten sonra 4.saatte kan örneği alınır. Bu sırada hasta aç olarak beklemelidir. 4.saatteki kan değeri 11 $\mu\text{mol/L}$ altında olmalıdır. Tanıda tek başına açlık homosisteini kullanıldığında olguların %50'si atlanmaktadır, bu nedenle tanıda metionin yükleme testi tercih edilmelidir.

Preeklampsi ve trombofil

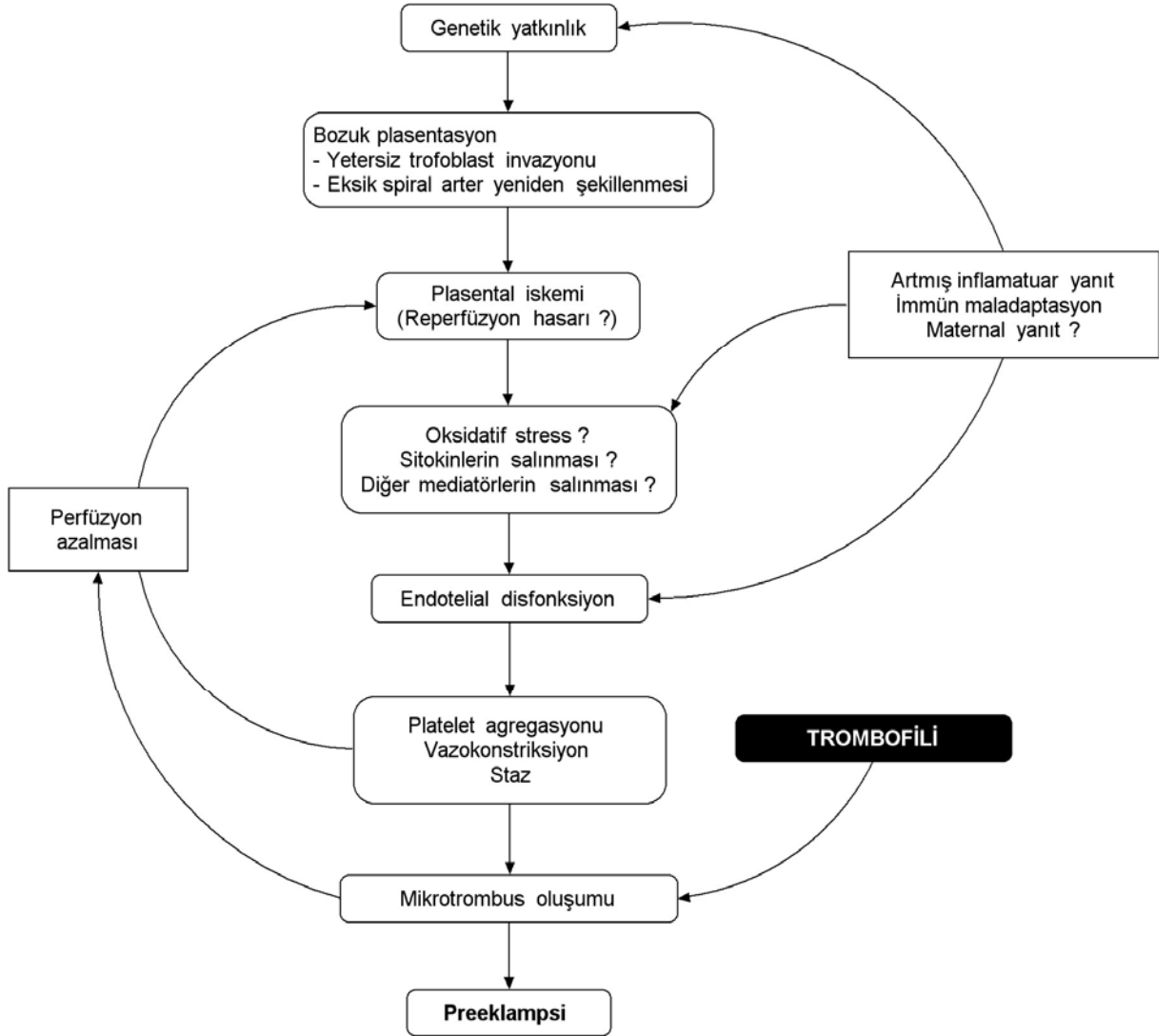
Preeklampsi gebeliklerin %5-7 kadarında görülebilmektedir. Dünyada önemli bir maternal mortalite sebebidir. Halen kesin etiolojisi bilinmemektedir ve tek kesin kabul edilen tedavi yöntemi doğumdur. Preeklampsi risk faktörleri Tablo 8'da verilmiştir. (51)

Tablo 8: Preeklampsi risk faktörleri (51)

Hastaya ait faktörler	Partnere bağlı faktörler	Gebeliğe bağlı faktörler
Nulliparite	Primipaternity	Çoğul gebelik
Yaş	Kısıtlı sperm maruziyeti	Hidrops fetalis
Aile hikayesi	Donör inseminasyonu	Kromozomal anomaliler
Geçirilmiş preeklampsi öyküsü	Oosit donasyonu	Hidatiform mol
Esansiyel hipertansiyon	Başka bir eşte preeklampitik gebeliği olan eş	
Renal hastalıklar		
Obezite		
İnsulin rezistansı ve diyabet		
Trombofil		
Otoimmün hastalıklar		

Preeklampsi aynı zamanda teoriler hastalığı olarak da isimlendirilmektedir. Preeklampsi endotel hasarı ve doku hipoksisi sonucu meydana gelen multisistem hastalığıdır. Tam olarak endotel hasarının sebebi bilinmese de bu sürecin başlamasında sıklıkla plasenta suçlanmaktadır. Burada en önemli faktörün yetersiz trofoblast invazyonu ve eksik spiral arter yeniden şekillenmesi olduğu bildirilmiştir. Preeklampsi ve trombofil arasındaki ilişki Şekil 12'te verilmiştir. (51)

Şekil 12: Trombofili ve preeklampsi (51)



Preeklampsi ve herediter trombofililer arasındaki ilişki ilk olarak Dekker ve arkadaşları tarafından 1995 yılında gündeme getirilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda preeklampsi olgularında total trombofili prevalansı %65 bulunmuştur, diğer olgularda ise total prevalans %15 civarındadır. Trombofili ile ilişki erken başlangıçlı preeklampsi olgularında daha belirgindir; yani 28.haftadan önce başlamışsa ilişki 34-36 hafta sonrasında başlayanlara göre daha kuvvetlidir. Vaka-kontrollü çalışmaların yanı sıra ilişki prospektif çalışmalarda da gösterilmiştir. Şekildeki preeklampsi gelişiminden de anlaşılacağı gibi trombofili preeklampsi gelişimine katkıda bulunan bir faktör olarak rol oynamaktadır. Preeklampsi bir defa tetiklendikten sonra trombofili bunun oluşmasına katkıda bulunmaktadır. Gebelik sırasında preeklampsi olan olgularda APC rezistansı bakıldığında %22 oranında pozitif olarak bulunabilmektedir, normal gebeliklerde ise %2 oranında görülmektedir. Bunlarda genetik analiz yapıldığında sadece yarısında faktör V leiden mutasyonu saptanabilmektedir. Preeklampsi ve gebeliğinde APC rezistansına yol

açabileceği düşünülmüştür. Preeklampsi olan olgularda gebelik sonrasında APC rezistansına bakıldığında %11.3'ünde pozitif olarak bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda faktör V leiden mutasyonu preeklampsi riskini 4.6-5.3 kat artırabilmektedir. Bazı çalışmalarda ise faktör V leiden mutasyonu taşıyıcılarında preeklampsi riskinin arttığı gösterilememiştir. Ayrıca fetal faktör V leiden taşıyıcılığının gebelik üzerine etkisi yok gibi görünmektedir. (51)

Hiperhomosisteinemi ile venöz tromboz, koroner arter hastalığı ve ateroskleroz arasındaki ilişki literatürde detaylı olarak araştırılmıştır. Homosisteinin endotel üzerindeki toksik etkilerini birkaç yoldan yaptığı sanılmaktadır. (51)

- Oksidatif mekanizmalar sonucunda hidrojen peroksid üretimi ile
- Nitrik oksid üretiminin inhibe edilmesi
- Damar çeperindeki düz kas hücrelerinin proliferasyonun uyarılması ve endoteldeki trombomodulin ekspresyonunun azalması

Birçok çalışmada hiperhomosisteinemi ve preeklampsi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Ciddi ve erken başlangıçlı preeklampsi olgularında hiperhomosisteinemi %17-19 oranında görülebilmektedir. Gebelikte homosistein düzeyleri yukarıda verilmiştir. Gebelik sırasında MTHFR polimorfizmi bakılabilir fakat bu genotip ile fenotip arasındaki ilişki netlik kazanmamıştır. Kupfermenc ve arkadaşları MTHFR polimorfizminin preeklampsi riskini 3 kat artırabileceğini göstermiştir. Benzer alel fetusta da bulunduğu ilişki daha belirgindir. Bu nedenle alternatif fetal genotip hipotezi de öne sürülmüştür. Tek başına MTHFR polimorfizmi toplumda %7 oranında görülür, beraberinde hiperhomosistenemi olduğunda preeklampsi ile arasında ilişki olabilmektedir ve vitamin desteği ile preeklampsi önlenbilir veya modifiye edilebilir. Fakat bu konuda daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. (51)

Nadir olarak görülen protein C, protein S ve antitrombin eksikliklerinin preeklampsi ile ilişkisini çalışmak güçtür. Yapılan çalışmalarda sürekli olarak preeklampsi ile ilişkili olan protein S eksikliğidir. Ciddi preeklampsi olgularında protein S eksikliği %10.7-24.7 oranında bulunabilmektedir. Ayrıca gebelik sırasında meydana gelen protein S değerindeki düşmenin preeklampsi gelişiminde katkısı olup olmadığı bilinmemektedir. (51)

Protrombin gen mutasyonu ile preeklampsi arasında ilişki net olarak gösterilememiştir fakat daha geniş prospektif çalışmalarda ilişki gösterilebilir. Küçük çaplı çalışmalarda trombomodulin polimorfizmi ile preeklampsi arasında ilişki olabileceği gösterilmiştir. Fakat bu durum büyük prospektif çalışmalar ile doğrulanmamıştır. Glikoprotein IIIa geni polimorfizmi preeklampsi olguların %5.1 kadarında bulunabilmektedir. (51)

Birden fazla herediter trombofili sebebi tek hastada bulunduğu preeklampsi riski daha fazla artmaktadır. Multipl trombofili olan kadınlarda preeklampsi daha erken başlar ve daha ciddi seyreder. Kumpfermenc ve arkadaşları multipl trombofili olan 10 olguda gebelik komplikasyonları gelişmesine rağmen, sadece 1 olguda komplikasyon gelişmediğini bildirmişlerdir. (51)

Rekürren gebelik kaybı ve trombofili

Gebelik kaybı sık karşılaşılan bir durumdur. Üç veya daha fazla gebelik kaybı tüm gebeliklerin %1-2'sinde, 2 veya daha fazla kayıp ise %5'inde görülebilmektedir. Rekürren gebelik kaybında birçok faktör rol oynamaktadır, bunlar arasında genetik rahatsızlıklar, uterus anomalileri, endokrin ve otoimmün hastalıklar yer almaktadır. Gebelik kaybına 20.haftadan önce %12 oranında rastlanabilmektedir. Üç gebelik kaybı olan bir hastanın bir sonraki gebeliğini kaybetme ihtimali ise %25-46 arasındadır. (18)

Rekürren gebelik kaybı olan kadınlar incelendiğinde olguların %8-32'sinde faktör V leiden mutasyonu saptanabilmektedir. Trombofili olguları diğerleriyle karşılaştırıldığında gebelik kaybının nipten daha geç haftalarda meydana geldiği görülmüştür. Faktör V leiden mutasyonu bazı çalışmalarda hem 1.trimester hem de 2.trimester kayıplarıyla ilişkili bulunmuşsa da ilişki bulunmayan yayınlar da bulunmaktadır. İlişki mutasyonun sık görüldüğü toplumlarda daha rahat gösterilmiştir. Homozigot olgularda gebelik kaybı riski daha yüksektir. Ayrıca mutasyon saptanan annelerin çocuklarının taranması da önerilmelidir. Diğer önemli bir nokta da faktör V leiden mutasyonlarının birçoğunda gebelik kaybı olmadığıdır. Bu da başka faktörlerinde rol oynadığını düşündürür. Faktör V leiden mutasyonu olmayıp APC rezistansı saptanan olgularda da gebelik kaybı riski artmaktadır. Prospektif çalışmalarda APC rezistansının rekürren gebelik kaybı olgularında prevalansı %39 civarındadır. Bu olguların yarısında faktör V leiden mutasyonu tesbit edilebilmektedir. (18)

Protrombin G20210A mutasyonunun rekürren gebelik kaybı ile ilişkisi tartışmalıdır. Çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. (18)

Homosistein düzeyleri gebelik sırasında %50 oranında azalabilmektedir. Rekürren gebelik kaybı olan kadınların %17 kadarında hiperhomosisteinemi saptanabilmektedir. Hiperhomosisteinemi rekürren gebelik kaybı riskini 3-4 kat artırabilmektedir. Hiperhomosisteinemi abruptio placenta olgularında %26, intrauterin fetal ölümlerin %11 kadarında bulunabilmektedir. (18)

Kombine trombofili olgularında rekürren gebelik kaybı riski daha fazla artmaktadır. Olguların %21'inde kombine trombofili bulunabilmektedir. Kombine olgularda ölü doğum riski 14.3 kat artabilmektedir. (18)

İntrauterin gelişme kısıtlılığı (IUGR) ve trombofili

IUGR ve trombofili arasında ilişki birkaç çalışmada gösterilmiştir. Vries ve arkadaşları obstetrik komplikasyonu olan hastaları incelemişlerdir. IUGR olgularında %38 hiperhomosisteinemi, %23 protein S eksikliği, %12.5 faktör V leiden mutasyonu saptamışlardır. Kupferminc ve arkadaşları ise 44 ciddi IUGR olgusunu değerlendirmiştir. Bu olguların %50'sinde herediter trombofili olduğunu saptamışlardır. Benzer bir değerlendirme de Martinelli ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. IUGR olgularının %13'ünde faktör V leiden mutasyonu, %12'sinde Protrombin G20210A mutasyonu olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmalar vaka-kontrollü olarak yapılmış ve kontrol grupları ile fark istatistiksel olarak

anamlı bulunmuştur. Doğum ağırlığı azaldıkça herediter trombofili olma yüzdesi artmaktadır. Hiperhomosistenemi IUGR riskini 2 kat artırmaktadır. (18)

Abruptio placenta ve trombofili

Plasental vaskülopati için protrombotik risk faktörleri arasında APC rezistansı, protein C ve S eksikliği, hiperhomosisteinemi ve Protrombin G20210A mutasyonu yer alır. Abruptio placenta olgularında %70 oranında faktör V leiden mutasyonu saptanabilmektedir. Protrombin G20210A mutasyonu prevalansı ise %18.5 civarındadır. (18)

Fetal ve maternal trombofili birlikteliği

Komplikasyon gelişen trombofilik gebeliklerin plasentaları incelendiğinde daha önce de bahsedilen bazı lezyonların olduğu görülmüştür. Bunlar arasında fibrin birikimi, tromboz, hipoksiye bağlı endotel ve trofoblast değişiklikleri yer alır. (52) Plasental bulguların gelişen komplikasyonların sebebi olduğu düşünülmektedir. Bu lezyonlar intrauterin gelişme kısıtlılığı veya preeklampsi gibi komplikasyon gelişen gebeliklerde daha siktir ve herediter trombofili olan hastaların %50-90'ında görüldüğü bildirilmiştir. Bu bulgular uteroplasental yataktaki trombozun obstetrik komplikasyonlara yol açtığını düşündürmektedir. Yakın zamanda yapılan araştırmalarda uteroplasental yataktaki ve maternal venöz trombotik olayların büyük kısmında altta yatan sebebin kazanılmış veya herediter trombofili olduğu birçok retrospektif çalışmada gösterilmiştir. (13, 53, 54) Tromboz ve fibrinoid nekroz plasentanın maternal tarafında olduğu gibi fetal tarafında da olabilmektedir. Fetal tarafta meydana gelen trombotik olaylarda fetusun trombofilik olup olmasının komplikasyonlar üzerine olan etkisi de araştırılmıştır. Bu bağlamda herediter trombofililerin sıklığı ve birçoğunun otozomal kalıtım gösterdiği göz önüne alındığında maternal trombofili yanında intrauterin fetusta bulunabilecek kalıtsal trombofilinin komplikasyonlara nasıl katkıda bulunacağına dair yayınlar çok kısıtlıdır. Hem maternal hem de fetusta bulunabilecek trombofilinin teorik bazda komplikasyonları daha da artırabileceği öne sürülebilir. (55) Anteby ve arkadaşları ciddi gebelik komplikasyonları gelişen olgularda fetusu trombofili açısından taramışlar ve bunun komplikasyonlar üzerine olan etkisini araştırmışlardır. Fetusun faktör V leiden ve Protrombin G20210A mutasyonu olduğu olgularda doğum ağırlığını ve doğumdaki gestasyonel yaşı anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır. (56) Livingston ve arkadaşları ise preeklampsi olgularında fetal trombofili etkisini araştırmışlar ve kontrol grubuyla arasında bir fark saptayamamışlardır. (57)

Gebelik komplikasyonlarının önlenmesi için tedavi

Şu an için herediter trombofililerde elde edilen veriler kısıtlıdır ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Kendisinde veya ailesinde tromboemboli öyküsü olan gebe kadınlar ve rekürren gebelik kaybı, ikinci trimester gebelik kaybı, IUGR, abruptio placenta, ciddi preeklampsi, ölü doğum gibi gebelik komplikasyonu olan kadınlar herediter trombofili

açısından taranmalıdırlar. Şu an için randomize prospektif geniş bir çalışma bulunmamaktadır.

Düşük molekül ağırlıklı heparinlerle (LMWH) rekürren gebelik kaybı olan kadınlarda yapılan çalışmalarda %80 ile %89 arasında olumlu sonuç alınabildiği bildirilmiştir. Brenner ve arkadaşları rekürren gebelik kaybı olan gebelere 40mg/gün enoxaparine vermişlerdir. Tedavi grubunda canlı doğum %69 iken tedavisiz grupta %20 bulmuşlardır. Kombine trombofililerde ise 80mg/gün enoxaparine uygulamışlar ve %83 canlı gebelik oranı elde etmişlerdir. (58) Kupfermenc ve arkadaşları ciddi obstetrik komplikasyonu olan herediter trombofilili olan gebelere LMWH+aspirin uygulamışlardır. Olguların %9.1'inde gebelik komplikasyonu gelişmiştir. Tedaviye 8-12.haftalarda başlamışlar ve postpartum 6.haftaya kadar devam etmişlerdir. (59) Grandone ve arkadaşları herediter trombofilili olan ve ciddi komplikasyon öyküsü olan gebelere LMWH veya aspirin tedavisi uygulamışlardır. Tedavi grubunda iyi sonuç 28/31 (%90.3) iken tedavisiz grupta 4/58 (%6.9) olarak bulunmuştur. (60) Bunlar cesaret verici sonuçlardır ve bu alanda birçok çalışma yürütülmektedir. Şu an için herediter trombofilili olan ve gebelik komplikasyonu gelişen olgulara tedavi önerilmelidir. (18)

Tromboemboli ve trombofilili

Daha öncede belirtildiği gibi İngiltere'deki maternal mortalitenin sık sebebi tromboembolidir. Tromboemboli olgularının %50 kadarında bir veya daha fazla kalıtsal trombofilili saptanabilmektedir. Venöz tromboemboli (VTE) 1/1000-1500 gebelikte bir görülmektedir. Gestasyonel tromboz trombofilili olgularında daha sık olarak görülür. Gebelik sırasında gestasyonel VTE riski antitrombin eksiliği için %32-60, protein C eksikliği için %3-10 arasındadır. Trombofililerde tromboz riski Tablo 7'de verilmiştir. Gebelikte bu risk artışının sebebi hemostatik değişikliklerdir. Faktör düzeylerinde meydana gelen değişiklikler yanında alt ekstremitedeki venöz akım 30 haftaya gelindiğinde %50 oranında azalır ve 36.gebelik haftasında tepe noktasına ulaşır. Bu durumun normale dönmesi postpartum 6 hafta gerektirir. Ayrıca doğum sırasında pelvik damarlarda kaçınılamayan zedelenmeler de meydana gelmektedir. Gebelik sırasında DVT'lerin %80'i sol bacakta görülür. Bu durum sol taraftaki damarların çaprazlanması ve baskı altında kalmasına bağlanmıştır. Yine gebelik sırasında DVT'lerin %70 iliofemoral damarlarda görülür.

• Profilaksi

Bu amaçla heparin veya düşük molekül ağırlıklı formları kullanılabilir. İkisi de plasentayı geçmemektedir. Bu nedenle teratojenik risk ve fetal kanama gibi riskler taşımazlar. Diğer kullanılan yöntemler arasında aspirin ve varis çorapları yer alır. Tek bir DVT atağı olan ve altta yatan bir faktörün saptanamadığı olgularda profilaksi tartışmalıdır. Fakat ek bir risk faktörü olduğunda (obezite, nefrotik sendrom gibi) profilaksi mutlaka verilmelidir. Altta yatan trombofilili olduğunda da mutlaka profilaksi uygulanmalıdır. Bu hastalarda günlük 40mg enoxaparine veya 5000 IU dalteparin antenatal olarak uygulanmalıdır. Bunların beraberinde hastalara varis çorabı da verilebilir. Antitrombin

eksikliği durumunda doz yüksek tutulmalıdır (zaten bu hastaların birçoğu uzun süredir antikoagölan kullanıyordur), enoxaparin 0.5-1mg/kg veya 50-100IU/kg dalteparin günde iki defa uygulanmalıdır.

DVT öyküsü olmayan kalıtsal trombofili olgularında da profilaksi uygulanabilmektedir. Bu amaçla enoxaparin ve dalteparin düşük doz yanında varis çorabı da verilebilmektedir. Bunlar içerisinde endikasyonun en geçerli olduğu grup antitrombin eksikliğidir.

Postpartum antikoagölasyon en az 6 hafta kadar devam etmelidir. Bu amaçla enoxaparin, dalteparin veya warfarin (INR>2 olacak şekilde) kullanılabilir. DVT öyküsü olmayan trombofililerde de profilaksiye postpartum 6 hafta devam edilmelidir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araltırmaları Etik Kurulu'nun 22/6/2005 tarihli ve FON 05/33 proje numaralı yazısı ile onay alınmıştır.

Amaç

Primer amaç: Türk gebe toplumunda serbest protein S ve protein S düzeylerinin gebelik haftasına göre nomogramını elde etmek ve gebelik sırasında meydana gelen düşme miktarını belirlemek.

Sekonder amaç: Gebelik komplikasyonlarına göre serbest protein S veya total protein S'in herhangi bir eşik değeri olup olmadığını araştırmak. Gebelik sırasında serbest protein S düzeyinde görülen düşmenin gebelik üzerine olabilecek olumsuz etkilerini araştırmak.

Yöntem

Hacettepe Üniversitesi polikliniğine başvurmuş gebelerin dosya bilgileri retrospektif olarak arşiv dahilinde incelenmiştir. 2001-2004 tarihleri arasında ünitemize başvuran ve gebelik komplikasyonları veya diğer sebeplerle (DVT, tekrarlayan gebelik kaybı, missed abortus, belighted ovum, hekim görüşü gibi) gebeliği sırasında trombofili tarama testleri yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Tarama testleri sonucunda herediter veya kazanılmış trombofili olduğu saptanan gebeler çalışma dışı bırakılmıştır. Elde edilen veriler SPSS® 13 programına girildi ve istatistiksel analizler bu program yardımıyla yapıldı. Kategorilere göre uygun parametrik, non-parametrik, korelasyon ve regresyon analizleriyle veriler araştırıldı.

Herediter veya kazanılmış trombofili saptanmayan hastaların serbest protein S değerleri gebe olmayan toplumun normal kabul edilen değerleri ile karşılaştırılmıştır. Böylece gebelikte meydana gelen düşme değerlendirilmiştir. Ardından lineer regresyon analizi ile gebelik haftasına göre bir model belirlendikten sonra %95 alt ve üst güven aralıkları hesaplanarak nomogram oluşturulmuştur. Ayrıca herediter veya kazanılmış trombofili olmayan hastaların serbest protein S düzeyleri göz önüne alınarak gelişen gebelik komplikasyonları ile arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Bulgular

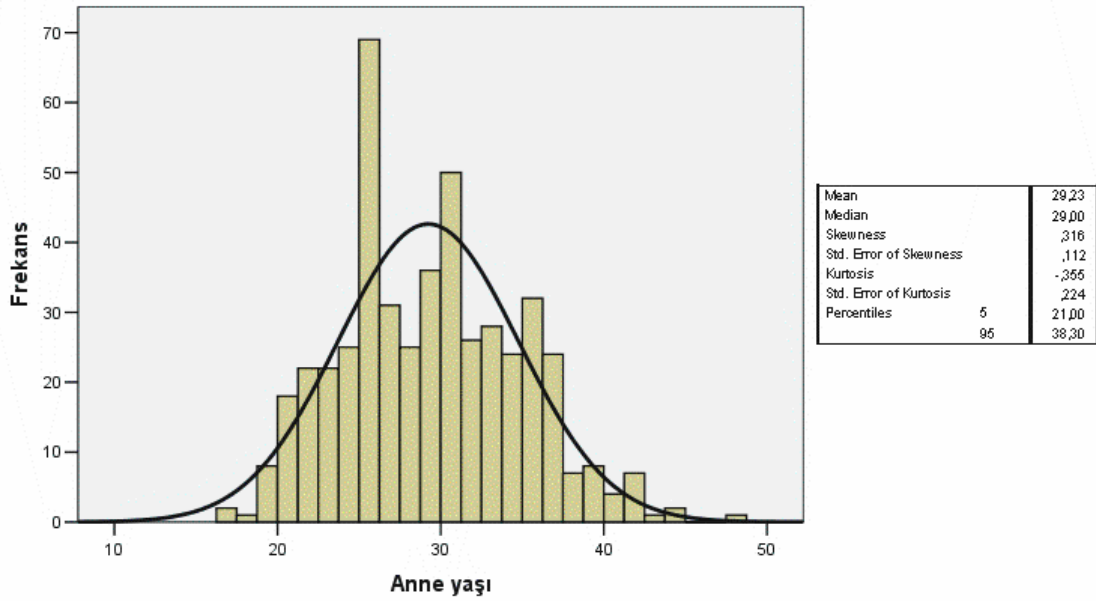
Demografik bulgular

2001-2004 yılları arasında araştırma kriterlerine uyan 478 hasta saptandı. Bunların demografik verileri aşağıdaki tabloda verilmiştir. Olguların ortalama anne yaşı 29.3 idi ve en yaşlı anne 48 yaşındayken en genç anne 17 yaşındaydı; hastaların %90'ı 21-38.3 (5.-95 persantiller) yaşları arasındaydı. Hastaların %20.5'i (n=98) 35 yaş ve üzerinde idi. Hastaların yaşa göre dağılım histogramı aşağıdaki şekilde verilmiştir (bkz.Şekil 13). Hastaların median değerleri gravida için 2 (aralık 1-8), abortus için 1 (aralık 1-6), D&C için 1(aralık 1-4), yaşayan için 1 (aralık 0-6) idi. Hastaların %26'sı primipar iken %4.7 hastanın gravidası 5 ve üzerindeydi. Gebelik öyküsüne bakıldığında hastaların %21.8'inde en az bir erken gebelik kaybı mevcut idi, hastaların sadece %3.5'inde 3 veya daha fazla erken gebelik kaybı mevcut idi. Olguların tümüne bakıldığında önceki gebeliklerinde intrauterin, intrapartum veya postpartum exitus öyküsü %6.9 olguda vardı. Hastaların %48.1'i normal vajinal yolla doğum yaparken, %50.6'sı sezaryen ile doğum yapmıştır (bkz. Şekil 14). Vajinal doğum yapan hastaların %90.5'i vertex iken %7.5'i makat prezentasyonda idi. Sezaryen doğum yapan hastaların endikasyonları incelendiğinde ise hastaların %20.2'sinin elektif sezaryen olduğu, %42.3'ünün mükerrer sezaryen olduğu görüldü (bkz Şekil 15). Olguların %2.9'unda gebelik yardımcı üreme teknikleri ile elde edilmişti. Doğumların %2.7'si mekonyumlu idi. Tüm olgulara bakıldığında (sezaryen olanlarla birlikte) olguların %0.6'sında intrauterin veya peripartum exitus meydana gelmişti. Hastaların %6.5'inde akrabalık bulunmaktaydı.

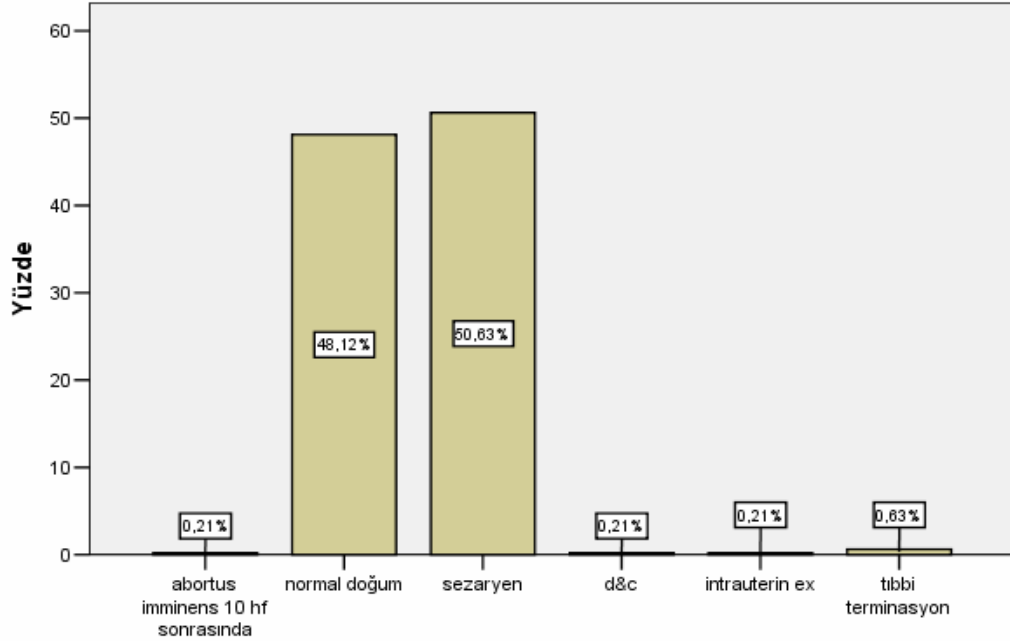
Maternal hastalıklar göz önüne alındığında kronik hipertansiyon %1.9, kronik böbrek yetmezliği %0.2, pregestasyonel diyabet %1.3, kalp kapakçığı replasmanı %0.2, epilepsi %0.8, immün trombositopenik purpura %0.2, astım %0.6, hashimato ve subakut tiroidit %1, guatr %3.3, hipertiroidi %0.6, hipotiroidi %0.2, hiperemesis gravidarum %1, ailevi Akdeniz ateşi %0.4, mitral valv prolapsusu %0.8, semptomatik varisler %1, derin ven trombozu öyküsü %1.5, hepatit B antijeni pozitifliği %2.5, Rhesus izoimmünizasyonu %6.9, annede kalp hastalığı (akut romatizmal ateş dahil) %3.3, Mcdonald sütürü uygulanan %1.3, konjenital uterus anomalisi olan %0.4, otoimmün hastalık %2.5, polikistik over sendromu %0.4 idi. Olguların sadece bir tanesinde derin ven trombozu ve akciğer embolisi vardı. Yine sadece bir olguda diabetes insipidus vardı.

Tablo IX: Hastaların demografik verileri

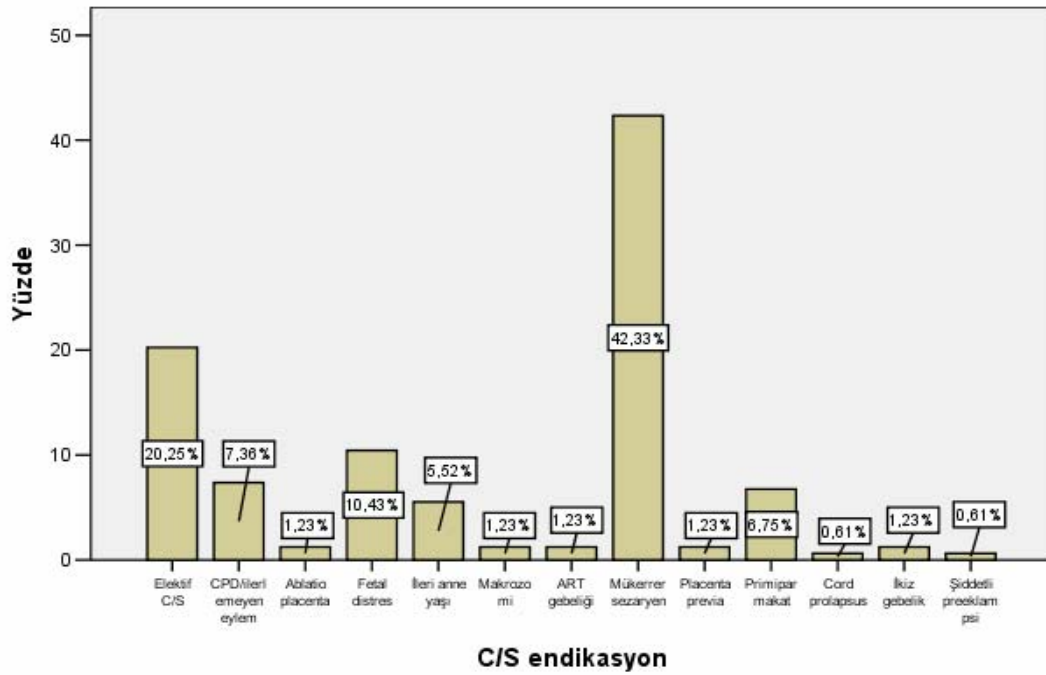
	Ortalama	Standart deviasyon	Aralık
Anne yaşı	29.23	5.53	17-48
Gravida	2.54	1.51	1-8
Parite	0.94	0.97	0-6
Erken gebelik kaybı (n=104)	1.62	0.97	0-6
D&C (n=59)	1.29	0.67	0-4
Yaşayan	0.84	0.87	0-6
APGAR-doğum	9.65	1.63	0-10
APGAR-5.dak	9.57	1.82	0-10
Doğum ağırlığı	3122	688.1	400-4650
Gebelik haftası	37.74	3,0	41-19
Fetus sayısı	1.03	0.2	1-4

Şekil 13: Yaş dağılım histogramı

Şekil 14: Hastaların doğum şekline göre dağılımı



Şekil 15: Sezaryen endikasyonlarının dağılımı



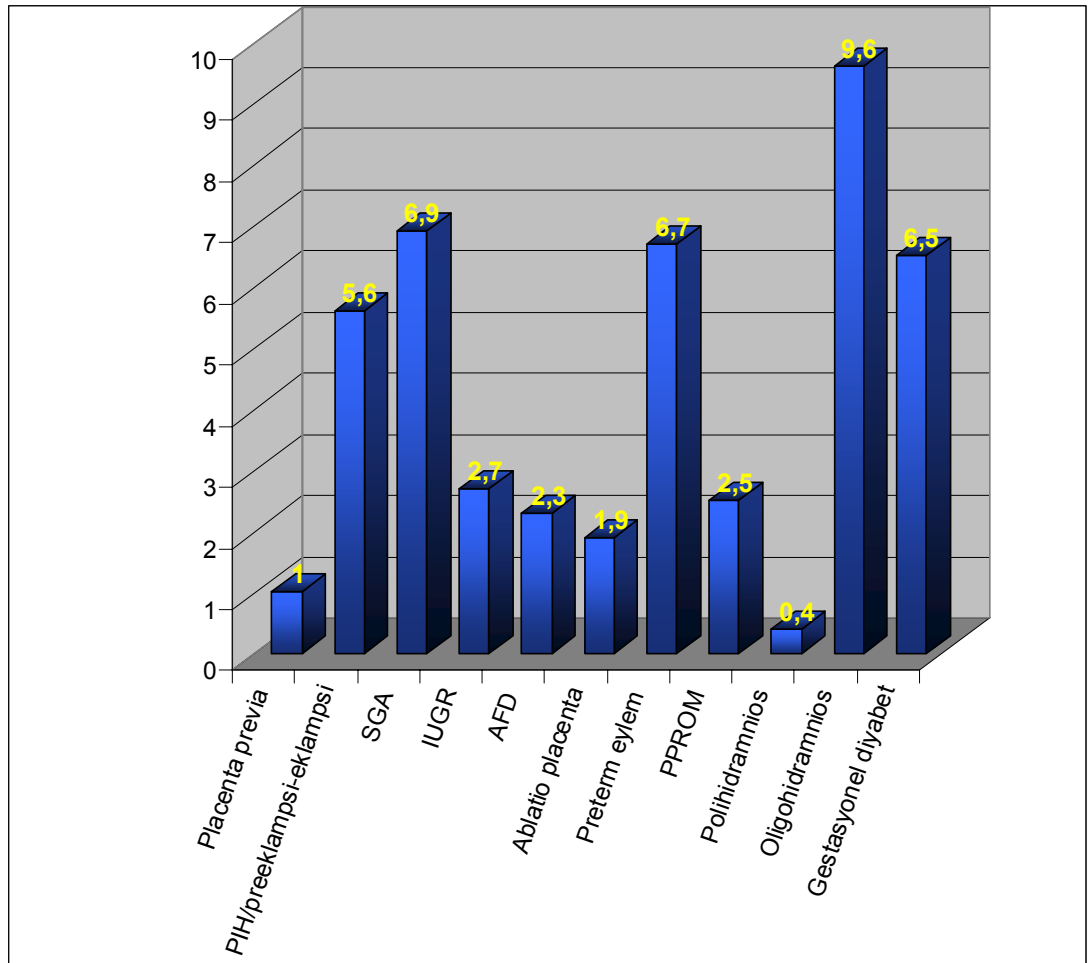
C/S endikasyon

Gebelik komplikasyonları açısından hastaların obstetrik öyküsü değerlendirildiğinde olguların %2.5'inde PIH/preeklampsi-eklampsi öyküsü, %5.6'sında fetal anomalili çocuk öyküsü, preterm eylem/PPROM öyküsü %2.5, %1.7 genetik hastalık öyküsü mevcut idi. Hastaların %2.5'inde fetal anomali mevcut idi.

Gebelik komplikasyonları

Gebelik sırasında ortaya çıkan komplikasyon ve bulgulara bakıldığında ise %1'inde placenta previa, %5.6'sında PIH/preeklampsi-eklampsi (sadece 1 hastada eklampsi mevcut idi), %6.9'unda son adet tarihine göre küçük fetus (SGA), %2.7'sinde intrauterin gelişme kısıtlılığı (IUGR), %2.3'ünde akut fetal distress (AFD), %1.9'unda ablatio placenta (bu grup aynı zamanda AFD olgularının içinde de yer almaktadır), %6.7'sinde preterm eylem, %2.5'inde PPRM, %0.4'ünde polihidramnios, %9.6'sında oligohidramnios, %6.5'inde gestasyonel diyabet (%5.4'ü sınıf A1 GDM, %1'i sınıf A2 GDM) mevcut idi.

Şekil 16: Gebelik sırasında ortaya çıkan komplikasyon ve bulgular

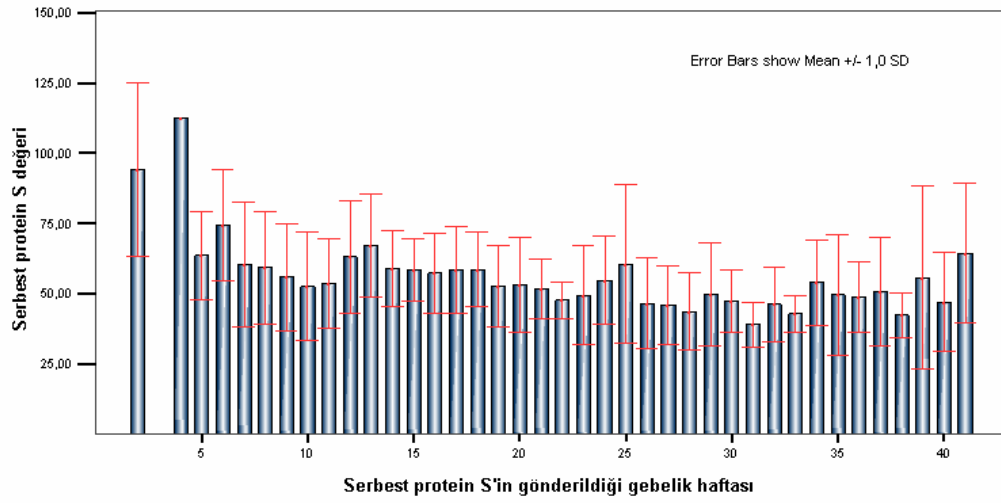


Serbest protein S'in gebelik sırasındaki değerleri

Serbest protein S değerinin gönderildiği ortalama gebelik haftası 20.82 ± 10.49 idi (aralık 2-41). Hastaların %90'ında tetkik 6-37 haftalar arasında (5. ve 95. persantiller) istenmişti. Tetkiğin gönderildiği haftaların dağılımı normal dağılım göstermedi, histogramda ise hafif sola eğimle birlikte yayvan dağılım gözlemlendi (Skewness 0.221, Kurtosis -1.271, Klomogorov-Simirnow 0.115; $p=0.001$). Serbest protein S değerleri histogramda hafif sola eğim göstermekteydi (Skewness 0.804, Kurtosis 0.59). Serbest protein S değerlerinin gebelik haftasına göre dağılımı aşağıda verilmiştir (bkz Şekil 17) Tetkiklerin %35.3'ü birinci trimesterde, %29.4'ü ikinci trimesterde ve %35.3'ü ise üçüncü trimesterde istenmişti (bkz Şekil 19). Trimesterlere göre serbest protein S değerlerinin ortalamaları aşağıda verilmiştir (bkz Tablo X: Serbest Protein S'in trimesterlere göre ortalama değerleri Tablo X) ve gebelik haftası ilerledikçe serbest protein S değeri azalmaktadır. Bu azalmayı değerlendirmek için korelasyon analizi yapıldığında iki değişken (serbest protein S ve gönderilen gebelik haftası) arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (Pearson Correlation -0.313, sig.[2-tailed] 0.001). Olguların tümüne bakıldığında 5.persantil 30.6, 95.persantil 96.0 idi, trimesterlere göre dağılım aşağıdaki tablo ve şekilde verilmiştir, bkz Tablo XI ve Şekil 18.

Elde edilen serbest protein S değerleri trimesterlere göre gruplanarak varyans analizi yapıldığında p değeri 0.001 elde edilmiştir, trimesterler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Trimesterler varyans analizi sonrasında post-hoc testlerle değerlendirildiğin (bu amaçla Bonferroni ve Tukey yöntemleri kullanılmıştır) her üç trimester arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır, bu analizin p değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir, bkz Tablo XII. Gebelik dışında kullanılan serbest protein S normal aralığına göre olgular değerlendirildiğinde gebelik sırasında hastaların %78.3'ünde anormal değer ile karşılaşılmaktadır, yani serbest protein S ölçümü gebelik sırasında yapıldığında %78.3 olguda referans değerinin altında sonuç elde edilmektedir (bkz Şekil 20). Olgulara trimesterlere göre bakıldığında, 1.trimesterde referans aralığı dışında %69.43, 2.trimesterde %83.59, 3.trimesterde %90.73 oranında anormal sonuç ile karşılaşılmaktadır (bkz Şekil 21).

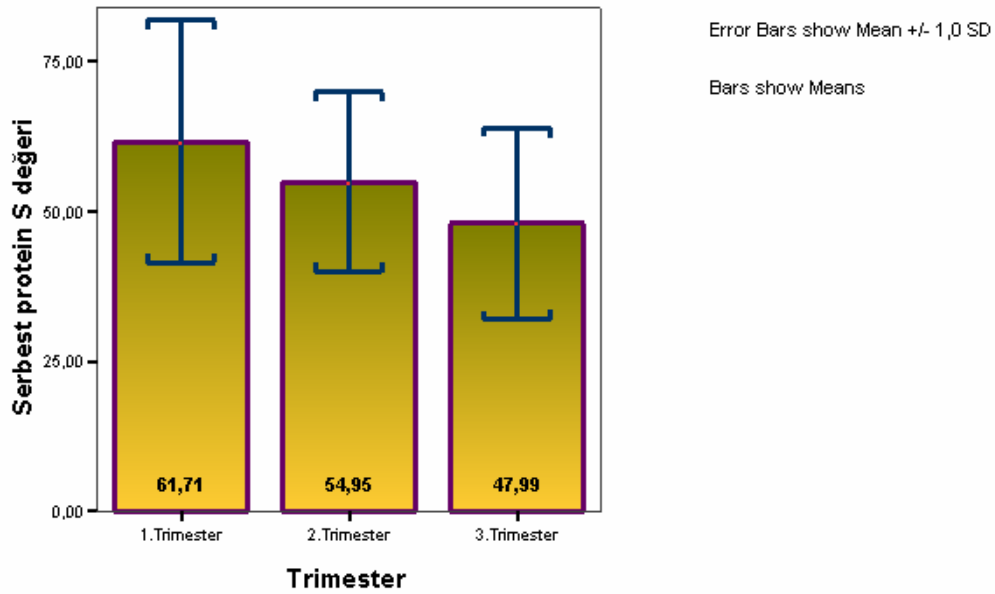
Şekil 17: Serbest protein S değerinin gebelik haftasına göre dağılımı



Tablo X: Serbest Protein S'in trimesterlere göre ortalama değerleri

	Ortalama	Standart deviasyon	Aralık
1.trimester	61.70	20.23	18.9-116
2.trimester	54.95	14.97	22-97
3.trimester	47.99	16.04	17-115

Şekil 18: Serbest Protein S'in trimesterlere göre ortalama değerleri



Tablo XI: Serbest protein S persantil değerleri (per=persantil)

	5.per	10.per	25.per	50.per	75.per	90.per	95.per
1.trimester	33,75	38,00	46,70	59,00	75,80	88,40	102,10
2.trimester	33,45	36,99	44,30	53,50	64,50	75,00	83,50
3.trimester	28,56	31,00	37,80	45,00	54,00	68,64	77,60

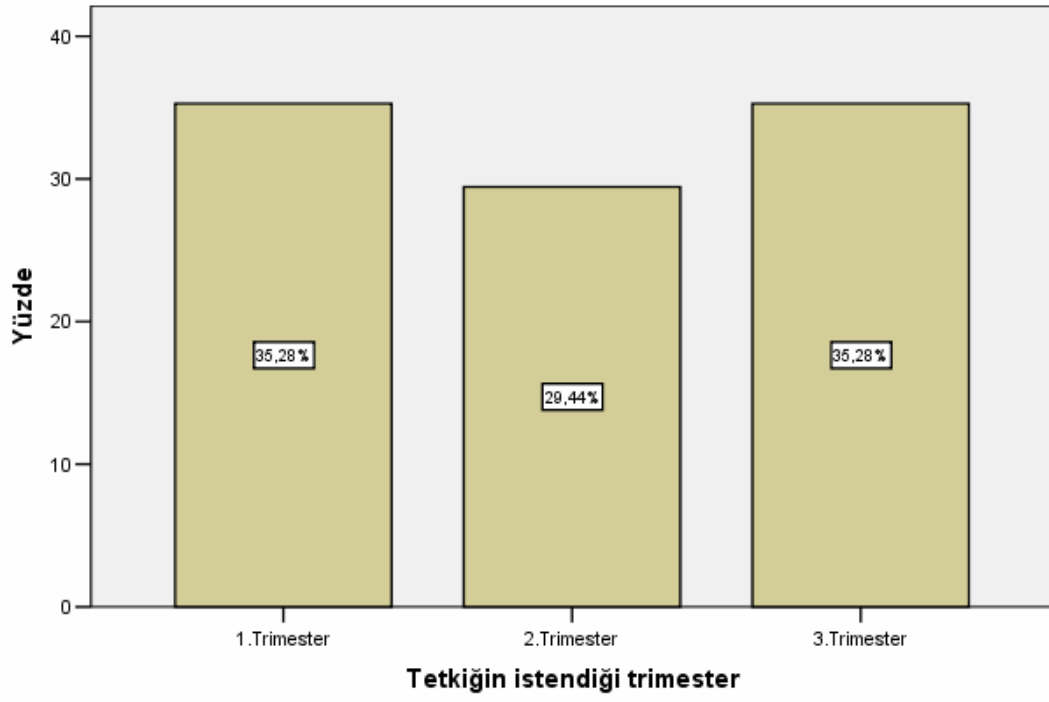
Tablo XII: Trimesterlerin arasındaki serbest prot S değeri farkının post-hoc analizi (Bonferroni ve Tukey yöntemleriyle)

Dependent Variable: Free protein S değeri

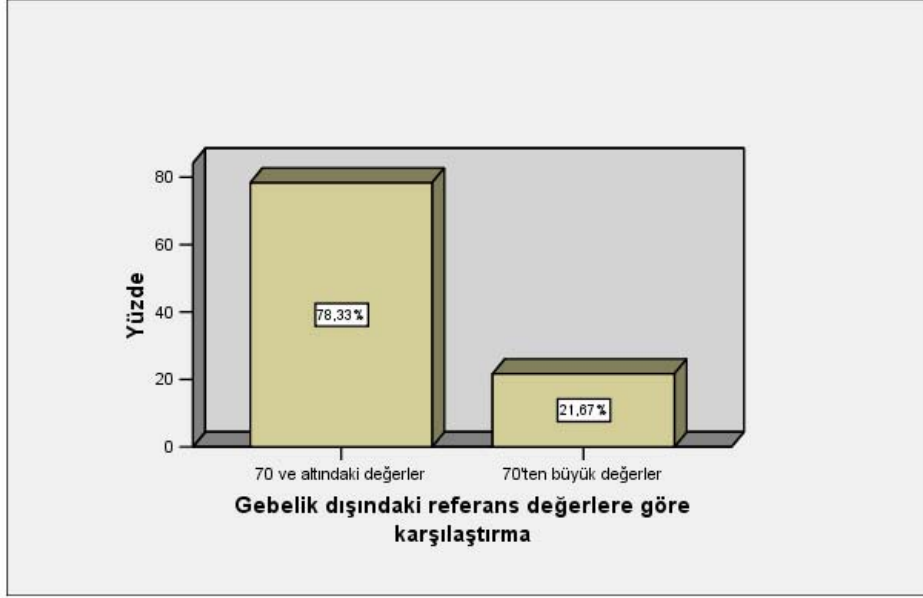
	(I)	(J)	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	1.Trimester	2.Trimester	6,75272*	2,07112	,003	1,8819	11,6236
		3.Trimester	13,71427*	1,98232	,000	9,0522	18,3763
	2.Trimester	1.Trimester	-6,75272*	2,07112	,003	-11,6236	-1,8819
		3.Trimester	6,96154*	2,08952	,003	2,0474	11,8757
	3.Trimester	1.Trimester	-13,71427*	1,98232	,000	-18,3763	-9,0522
		2.Trimester	-6,96154*	2,08952	,003	-11,8757	-2,0474
Bonferroni	1.Trimester	2.Trimester	6,75272*	2,07112	,004	1,7752	11,7303
		3.Trimester	13,71427*	1,98232	,000	8,9501	18,4784
	2.Trimester	1.Trimester	-6,75272*	2,07112	,004	-11,7303	-1,7752
		3.Trimester	6,96154*	2,08952	,003	1,9398	11,9833
	3.Trimester	1.Trimester	-13,71427*	1,98232	,000	-18,4784	-8,9501
		2.Trimester	-6,96154*	2,08952	,003	-11,9833	-1,9398

*. The mean difference is significant at the .05 level.

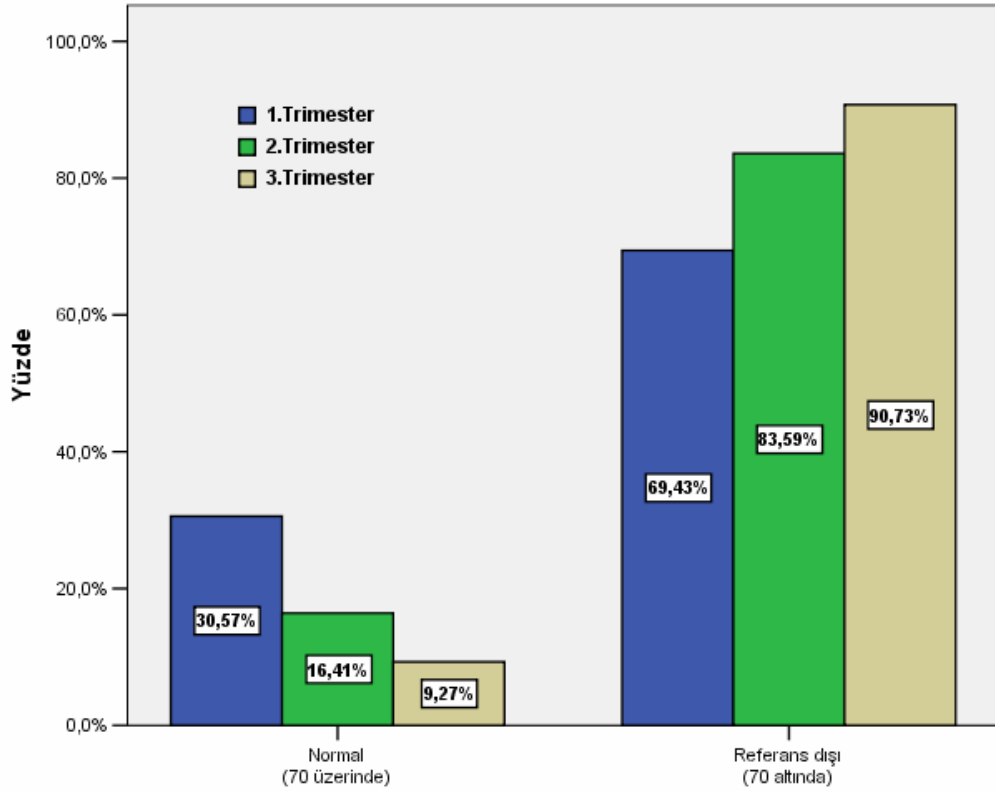
Şekil 19: Tetkiğin istendiği gebelik haftasının trimesterlere göre dağılımı



Şekil 20: Gebe olmayan hastalarda kullanılan serbest protein S referans aralığına göre olguların dağılımı



Şekil 21: Gebelik dışı referans değere göre trimesterlerde elde edilen anormal sonuçların yüzdeleri



Serbest protein S regresyon analizi, nomogramı

Serbest protein S değerlerinin gebelik haftası ile yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştı. Bu bulgu göz önünde bulundurularak elde edilecek iki değişkenli modelin tahmin edici güçleri ve denklemleri lineer regresyon analizi ile araştırıldı. R^2 ve düzeltilmiş R^2 değerleri sırasıyla 0.098 ve 0.096 olarak elde edildi, bu değerler modeldeki değişkenliğin %9,6-9,8'inden gebelik haftasının sorumlu olduğunu göstermektedir (bkz Tablo XIII). Ayrıca lineer regresyon analizinde elde edilen varyans analizinin p değeri 0.001 idi (lineer regresyon analizinin ne derecede istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir). Analizin katsayılar bölümünden β_0 ve β_1 değerleri sırasıyla 66.23 ve -0.545 elde edilmiştir. Bu bulgularla lineer regresyon modelinin formülü şöyledir:

Serbest protein S değeri = β_0 + β_1 .Gebelik haftası

Standardize edilmemiş tahmini değerler ve bunların %95 alt ve üst güven aralıkları lineer regresyon analizi elde edildikten sonra grafik haline getirildi. Böylece verilerden lineer regresyon ile tahmini nomogram elde edildi (bkz Şekil 22).

Gebelik haftası ve serbest protein S değeri arasında ters orantılı ilişki bulunmaktadır. Olguların tahmini eğrisi istendiğinde ise elde edilen modelin serbest protein S düzeyindeki değişikliğin %11.3'ünden sorumlu olduğu görülmüştür ve modelin ANNOVA ile elde edilen p değeri 0.001'dir; bu analizin sonuçları ve eğrisi aşağıda verilmiştir (bkz Tablo XIV ve Şekil 23). Bu model elde edilen veriyi daha iyi kapsamasından dolayı tahmini değerlerin ve %95'lik alt ve üst limitlerin bu modele göre belirlenmesi ve nomogramın bu model ile elde edilmesi uygundur; nomogram aşağıda verilmiştir (bkz Şekil 24)

Tablo XIII: Lineer regresyon analizi sonuçları**Model Summary^b**

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,313 ^a	,098	,096	17,38865

a. Predictors: (Constant), Serbest protein S'in Gönderildiği gebelik haftası

b. Dependent Variable: Free protein S değeri

Lineer regresyon analizinin sonuçları

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	14217,762	1	14217,762	47,022	,000 ^a
	Residual	131226,5	434	302,365		
	Total	145444,3	435			

a. Predictors: (Constant), Serbest protein S'in gönderildiği gebelik haftası

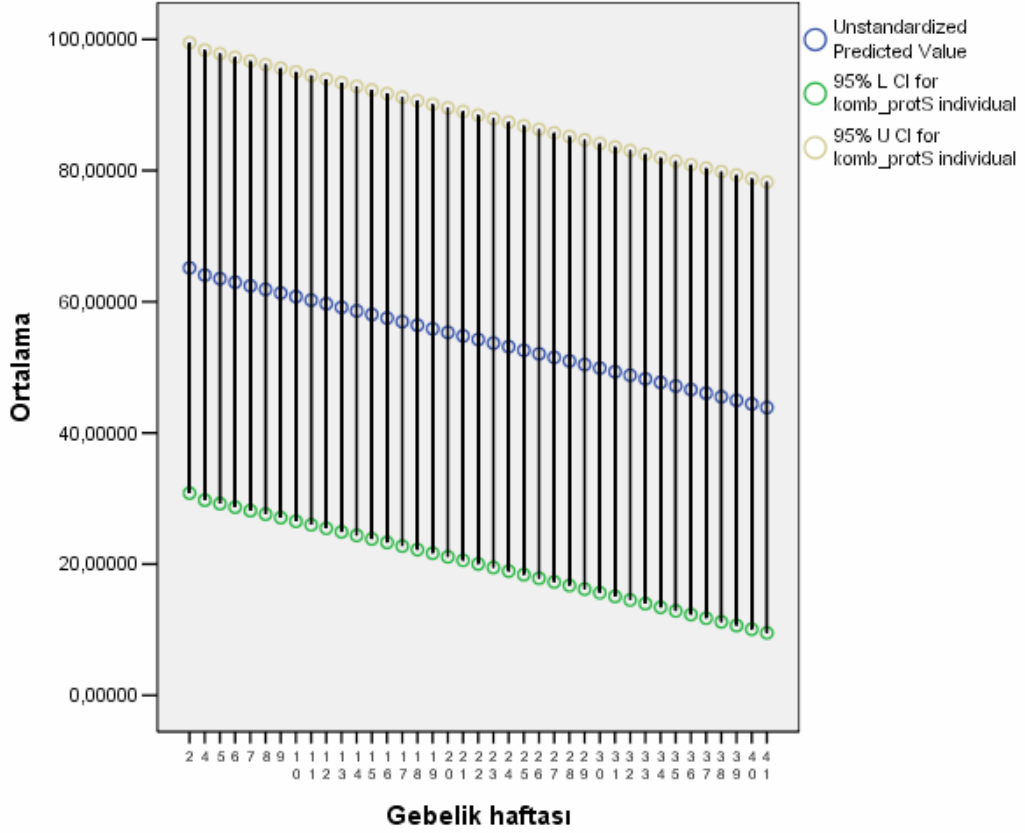
b. Dependent Variable: Free protein S değeri

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	66,239	1,842		35,967	,000	62,620	69,859
	Serbest protein S'in gönderildiği gebelik haftası	-,545	,080	-,313	-6,857	,000	-,702	-,389

a. Dependent Variable: Free protein S değeri

Şekil 22: Standardize edilmemiş tahmini değerler ve bunların %95 alt ve üst güven aralıklarına göre nomogram (lineer regresyon'a göre)



Tablo XIV: Tahmini ters orantılı eğri eldesi analizi

Model Summary

R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
,339	,115	,113	17,222

ANOVA

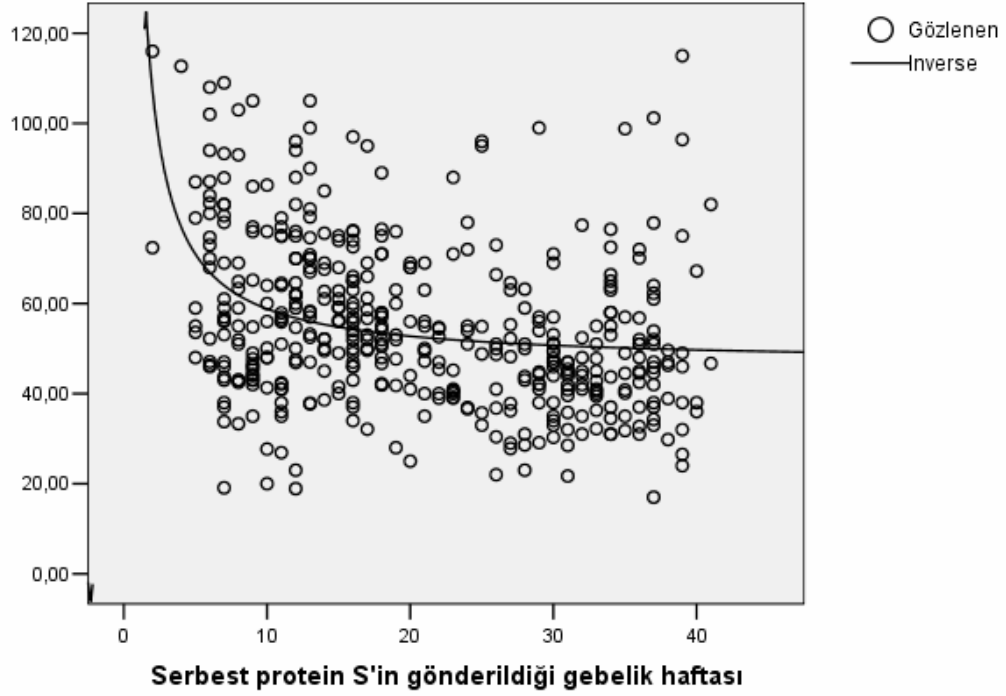
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Regression	16713,656	1	16713,656	56,348	,000
Residual	128730,6	434	296,614		
Total	145444,3	435			

Coefficients

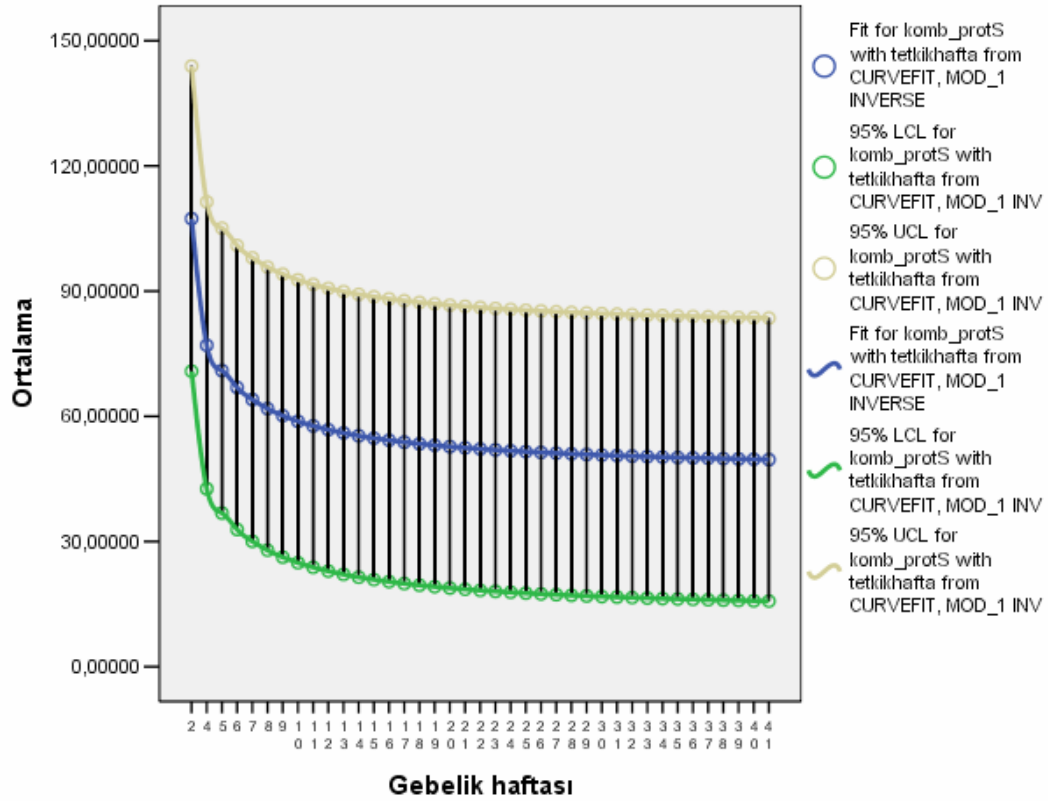
	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
1 / Serbest protein S'in gönderildiği gebelik hf	121,411	16,174	,339	7,507	,000
(Constant)	46,668	1,380		33,810	,000

Şekil 23: Serbest protein S'in gebelik haftasına ters orantılı eğrisi ("Curve-fit")

Serbest protein S değeri



Şekil 24: Standardize edilmemiş tahmini değerler ve bunların %95 alt ve üst güven aralıklarına göre nomogram (ters orantılı eğriye göre)

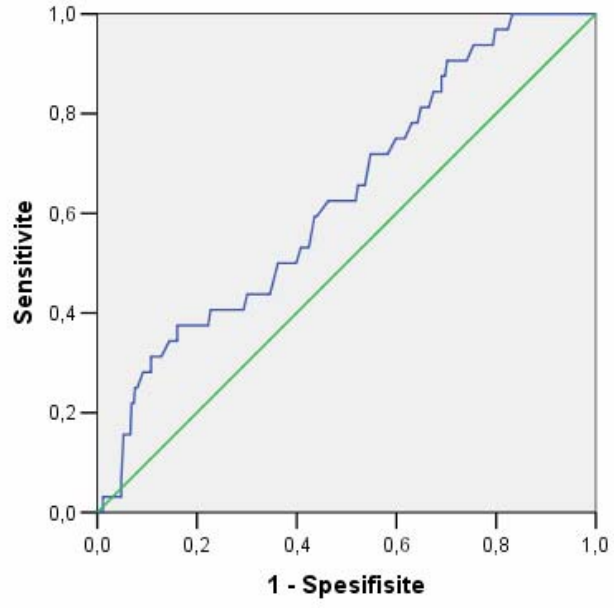


Serbest protein S'in gebelik komplikasyonlarına göre ROC grafikleri

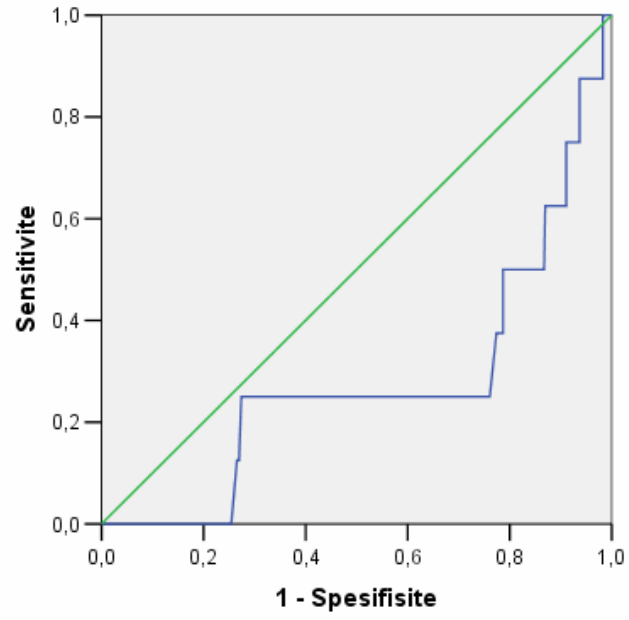
Serbest protein S değerleri ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişkiler araştırıldı, araştırılan komplikasyonlar arasında PIH/preeklampsi (asymptomatic sig. 0.942), SGA (asymptomatic sig. 0.012), IUGR (asymptomatic sig. 0.560), akut fetal distress (asymptomatic sig. 0.228), ablatio placenta (asymptomatic sig. 0.030), preterm eylem (asymptomatic sig. 0.200), PPRM (asymptomatic sig. 0.953), oligohidramnios (asymptomatic sig. 0.505) ve intrauterin-peripartum exitus (asymptomatic sig. 0.750) mevcut idi. Eğri altındaki alan analizine göre sadece iki gebelik komplikasyonu arasında anlamlı ilişki bulundu, bunlar SGA ve ablatio placenta idi. Bunların ROC eğrileri aşağıda verilmiştir (bkz. Şekil 25 ve Şekil 26). Serbest protein S'in SGA ve ablatio placenta'yı predikte etmedeki sensitivite ve 1-spesifisite değerleri Tablo XV'de ve Tablo XVI'de verilmiştir. Nomogramın %95'lik alt sınırının ortalaması (bu değer 21'dir ve likelihood oranı aşağıda verilen ROC eğrisinin değerler tablosundan hesaplanmıştır) sınır değer olarak alındığında SGA için pozitif likelihood oranı 3.1 bulunmaktadır. Benzer şekilde ablatio placenta ROC eğrisi değerleri tablosu incelendiğinde serbest protein S değeri 43'ün altına indikten sonra bu komplikasyonun gelişme ihtimali belirgin olarak azalmaktadır. Ablatio placenta, SGA ve

serbest protein S arasında korelasyon analizi de yapılmıştır. Her iki gebelik komplikasyonu için ilişki istatistiksel anlamlı olarak bulundu; ablatio serbest protein S'teki değişkenliğin %1.2'sinden sorumlu iken, SGA ise %1.4 kadarında sorumludur.

Şekil 25: SGA için ROC eğrisi



Şekil 26: Ablatio placenta için ROC eğrisi



Tablo XV: SGA ROC eğrisinin değerler tablosu

Positive if Less Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity									
7,3000	,000	,000	42,6500	406	,236	58,8000	,750	,617			
12,6500	,000	,002	42,9000	406	,239	59,1000	,781	,631			
17,9500	,000	,005	43,0500	406	,252	59,6000	,781	,633			
19,0000	,000	,007	43,1500	406	,255	60,5000	,781	,642			
19,5500	,000	,009	43,4500	406	,257	61,1000	,813	,649			
20,8500	,000	,011	43,7500	406	,264	61,5000	,813	,651			
21,8500	,031	,011	43,9000	406	,266	61,9000	,813	,654			
22,5000	,031	,014	44,1000	406	,278	62,1500	,813	,658			
23,5000	,031	,018	44,2500	406	,280	62,5000	,813	,661			
24,5000	,031	,021	44,4000	406	,282	62,7500	,813	,663			
25,7500	,031	,023	44,5500	406	,287	62,9000	,813	,665			
26,7000	,031	,025	44,6500	406	,289	63,1000	,844	,674			
27,3000	,031	,028	44,7500	406	,291	63,2500	,844	,677			
27,7500	,031	,030	44,9000	406	,294	63,5500	,844	,679			
27,9000	,031	,032	45,1000	438	,300	63,9000	,844	,681			
28,2500	,031	,034	45,2500	438	,303	64,2500	,844	,690			
28,5500	,031	,037	45,3500	438	,305	64,5500	,875	,690			
28,8000	,031	,039	45,4500	438	,310	64,7500	,875	,695			
29,0500	,031	,041	45,6500	438	,312	64,9500	,875	,697			
29,4500	,031	,044	45,9000	438	,314	65,0500	,906	,702			
30,0500	,031	,046	46,1500	438	,330	65,1500	,906	,704			
30,3500	,031	,048	46,4000	438	,335	65,6000	,906	,706			
30,7000	,063	,048	46,6000	438	,337	66,2000	,906	,716			
31,4000	,156	,053	46,8000	438	,342	66,7000	,906	,720			
31,9000	,156	,055	46,9500	438	,346	67,1000	,906	,722			
32,0500	,156	,060	47,0500	500	,362	67,4000	,906	,725			
32,1500	,156	,062	47,1500	500	,365	67,8000	,906	,727			
32,4500	,156	,064	47,3500	500	,367	68,5000	,906	,741			
32,8500	,156	,067	47,6000	500	,369	69,5000	,938	,755			
33,1500	,219	,069	47,7500	500	,374	70,0500	,938	,768			
33,5500	,219	,071	47,9000	500	,378	70,4500	,938	,771			
33,9000	,219	,073	48,1000	500	,392	70,9000	,938	,773			
34,1500	,250	,076	48,4500	500	,394	71,5000	,938	,782			
34,4000	,250	,078	48,7500	500	,397	72,2000	,938	,787			
34,7500	,250	,080	48,9000	500	,399	72,4500	,938	,789			
35,3500	,281	,092	49,1500	531	,408	72,5500	,938	,791			
35,7500	,281	,094	49,3500	531	,411	72,8000	,938	,794			
35,9000	,281	,096	49,4500	531	,413	73,5000	,969	,798			
36,1000	,281	,101	49,5500	531	,420	74,3000	,969	,803			
36,2500	,281	,103	49,8000	531	,424	74,6500	,969	,805			
36,4500	,281	,106	50,0500	594	,436	74,8000	,969	,807			
36,7000	,281	,108	50,3000	594	,438	74,9500	,969	,810			
36,8500	,313	,108	50,7500	594	,440	75,0500	,969	,819			
36,9500	,313	,110	51,1000	625	,463	75,3500	,969	,821			
37,3500	,313	,122	51,5500	625	,466	75,8000	,969	,823			
37,7500	,313	,124	51,9500	625	,470	76,1000	1,000	,833			
37,8500	,313	,126	52,0500	625	,482	76,3500	1,000	,835			
37,9500	,313	,128	52,1500	625	,486	76,7000	1,000	,839			
38,3000	,344	,144	52,3000	625	,491	76,9500	1,000	,842			
38,7500	,344	,147	52,4500	625	,493	77,2000	1,000	,846			
38,9500	,344	,149	52,5500	625	,495	77,6500	1,000	,849			
39,1000	,344	,156	52,8000	625	,498	77,9500	1,000	,851			
39,3000	,344	,158	53,0500	625	,507	78,5000	1,000	,856			
39,5000	,344	,161	53,1500	625	,511	79,1000	1,000	,860			
39,8000	,375	,161	53,4000	625	,514	79,3500	1,000	,862			
40,0500	,375	,172	53,7500	625	,516	79,7500	1,000	,865			
40,3000	,375	,174	53,9500	625	,518	80,2000	1,000	,869			
40,5500	,375	,177	54,1000	656	,523	80,7000	1,000	,872			
40,7000	,375	,181	54,3150	656	,525	81,5000	1,000	,874			
40,8500	,375	,183	54,5650	656	,528	82,1500	1,000	,883			
40,9500	,375	,186	54,7500	656	,532	82,6000	1,000	,885			
41,1500	,375	,204	54,8500	656	,534	83,0500	1,000	,888			
41,4000	,375	,206	54,9500	656	,537	83,6000	1,000	,890			
41,6500	,375	,209	55,1500	719	,548	84,5000	1,000	,892			
41,8500	,375	,211	55,6000	719	,550	85,5000	1,000	,894			
41,9500	,375	,216	55,9500	719	,555	86,1500	1,000	,899			
42,0500	,375	,222	56,1500	719	,571	86,6500	1,000	,901			
42,1500	,406	,227	56,3500	719	,576	87,0500	1,000	,906			
42,3000	,406	,229	56,5500	719	,578	87,5000	1,000	,908			
42,4500	,406	,232	56,7500	719	,580	87,9500	1,000	,911			
			56,9000	719	,583	88,1500	1,000	,917			
			57,3500	750	,599	88,6500	1,000	,920			
			57,8000	750	,601	89,5000	1,000	,922			
			57,9500	750	,603	90,8000	1,000	,927			
			58,1500	750	,612	92,3000	1,000	,929			
			58,4500	750	,615	93,1500	1,000	,931			
									93,6500	1,000	,933
									94,1000	1,000	,938
									94,6000	1,000	,940
									95,5000	1,000	,945
									96,2000	1,000	,950
									96,7000	1,000	,952
									97,6500	1,000	,954
									98,5000	1,000	,956
									98,7500	1,000	,959
									98,9000	1,000	,961
									100,1000	1,000	,966
									101,6000	1,000	,968
									102,5000	1,000	,970
									103,6500	1,000	,972
									104,6500	1,000	,975
									105,5000	1,000	,979
									107,0000	1,000	,982
									108,5000	1,000	,984
									110,8500	1,000	,986
									113,8500	1,000	,991
									115,5000	1,000	,993
									118,2500	1,000	,995
									126,2500	1,000	,998
									133,0000	1,000	1,000

Tablo XVI: Ablatio placenta ROC eğrisinin değerler tablosu

Positive if Less Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity								
			42,4500	,000	,248	57,3500	,250	,615		
			42,6500	,000	,252	57,8000	,250	,617		
			42,9000	,000	,254	57,9500	,250	,620		
7,3000	,000	,000	43,0500	,125	,265	58,1500	,250	,628		
12,6500	,000	,002	43,1500	,125	,267	58,4500	,250	,630		
17,9500	,000	,004	43,4500	,125	,270	58,8000	,250	,633		
19,0000	,000	,007	43,7500	,250	,274	59,1000	,250	,648		
19,5500	,000	,009	43,9000	,250	,276	59,6000	,250	,650		
20,8500	,000	,011	44,1000	,250	,287	60,5000	,250	,659		
21,8500	,000	,013	44,2500	,250	,289	61,1000	,250	,667		
22,5000	,000	,015	44,4000	,250	,291	61,5000	,250	,670		
23,5000	,000	,020	44,5500	,250	,296	61,9000	,250	,672		
24,5000	,000	,022	44,6500	,250	,298	62,1500	,250	,676		
25,7500	,000	,024	44,7500	,250	,300	62,5000	,250	,678		
26,7000	,000	,026	44,9000	,250	,302	62,7500	,250	,680		
27,3000	,000	,028	45,1000	,250	,311	62,9000	,250	,683		
27,7500	,000	,030	45,2500	,250	,313	63,1000	,250	,693		
27,9000	,000	,033	45,3500	,250	,315	63,2500	,250	,696		
28,2500	,000	,035	45,4500	,250	,320	63,5500	,250	,698		
28,5500	,000	,037	45,6500	,250	,322	63,9000	,250	,700		
28,8000	,000	,039	45,9000	,250	,324	64,2500	,250	,709		
29,0500	,000	,041	46,1500	,250	,339	64,5500	,250	,711		
29,4500	,000	,043	46,4000	,250	,343	64,7500	,250	,715		
30,0500	,000	,046	46,6000	,250	,346	64,9500	,250	,717		
30,3500	,000	,048	46,8000	,250	,350	65,0500	,250	,724		
30,7000	,000	,050	46,9500	,250	,354	65,1500	,250	,726		
31,4000	,000	,061	47,0500	,250	,374	65,6000	,250	,728		
31,9000	,000	,063	47,1500	,250	,376	66,2000	,250	,737		
32,0500	,000	,067	47,3500	,250	,378	66,7000	,250	,741		
32,1500	,000	,070	47,6000	,250	,380	67,1000	,250	,743		
32,4500	,000	,072	47,7500	,250	,385	67,4000	,250	,746		
32,8500	,000	,074	47,9000	,250	,389	67,8000	,250	,748		
33,1500	,000	,080	48,1000	,250	,402	68,5000	,250	,761		
33,5500	,000	,083	48,4500	,250	,404	69,5000	,375	,774		
33,9000	,000	,085	48,7500	,250	,407	70,0500	,375	,787		
34,1500	,000	,089	48,9000	,250	,409	70,4500	,500	,787		
34,4000	,000	,091	49,1500	,250	,420	70,9000	,500	,789		
34,7500	,000	,093	49,3500	,250	,422	71,9000	,500	,798		
35,3500	,000	,107	49,4500	,250	,424	72,2000	,500	,802		
35,7500	,000	,109	49,5500	,250	,430	72,4500	,500	,804	,870	,915
35,9000	,000	,111	49,8000	,250	,435	72,5500	,500	,807	,870	,917
36,1000	,000	,115	50,0500	,250	,450	72,8000	,500	,809	,870	,920
36,2500	,000	,117	50,3000	,250	,462	73,5000	,500	,815	,870	,926
36,4500	,000	,120	50,7500	,250	,454	74,3000	,500	,820	,870	,928
36,7000	,000	,122	51,1000	,250	,478	74,6500	,500	,822	,870	,930
36,8500	,000	,124	51,5500	,250	,480	74,8000	,500	,824	,870	,935
36,9500	,000	,126	51,9500	,250	,485	74,9500	,500	,826	,870	,937
37,3500	,000	,137	52,0500	,250	,496	75,0500	,500	,835	,875	,937
37,7500	,000	,139	52,1500	,250	,500	75,3500	,500	,837	,875	,939
37,8500	,000	,141	52,3000	,250	,504	75,8000	,500	,839	,875	,943
37,9500	,000	,143	52,4500	,250	,507	76,1000	,500	,850	,875	,946
38,3000	,000	,161	52,5500	,250	,509	76,3500	,500	,852	,875	,950
38,7500	,000	,163	52,8000	,250	,511	76,7000	,500	,857	,875	,954
38,9500	,000	,165	53,0500	,250	,520	76,9500	,500	,859	,875	,957
39,1000	,000	,172	53,1500	,250	,524	77,2000	,500	,863	,875	,959
39,3000	,000	,174	53,4000	,250	,526	77,6500	,500	,865	,875	,961
39,5000	,000	,176	53,7500	,250	,528	77,9500	,500	,867	,875	,963
39,8000	,000	,178	53,9500	,250	,530	78,5000	,625	,870	,875	,965
40,0500	,000	,189	54,1000	,250	,537	79,1000	,625	,874	,875	,970
40,3000	,000	,191	54,3150	,250	,539	79,3500	,625	,876	,875	,972
40,5500	,000	,193	54,5650	,250	,541	79,7500	,625	,878	,875	,974
40,7000	,000	,198	54,7500	,250	,546	80,2000	,625	,883	,875	,976
40,8500	,000	,200	54,8500	,250	,548	80,7000	,625	,885	,875	,978
40,9500	,000	,202	54,9500	,250	,550	81,5000	,625	,887	,875	,983
41,1500	,000	,220	55,1500	,250	,565	82,1500	,625	,896	1,000	,983
41,4000	,000	,222	55,6000	,250	,567	82,6000	,625	,898	1,000	,985
41,6500	,000	,224	55,9500	,250	,572	83,0500	,625	,900	1,000	,987
41,8500	,000	,226	56,1500	,250	,587	83,6000	,625	,902	1,000	,991
41,9500	,000	,230	56,3500	,250	,591	84,5000	,625	,904	1,000	,993
42,0500	,000	,237	56,5500	,250	,593	85,5000	,625	,907	1,000	,996
42,1500	,000	,243	56,7500	,250	,596	86,1500	,625	,911	1,000	,998
42,3000	,000	,246	56,9000	,250	,598	86,6500	,750	,911	1,000	1,000

Çok değişkenli lineer regresyon analizi ve logistik lineer regresyon analizi

Elde edilen ilişkiler ışığında SGA, ablatio placenta, tetkiğin gönderildiği gebelik haftası ve serbest protein S değerleri arasında çok değişkenli lineer regresyon analizi yapıldı. Üç sabit değişkenli model elde edildiğinde, model serbest protein S değerindeki değişkenliğin %10.7'sinden sorumludur. İlişkinin ANNOVA ile elde edilen p değeri 0.001'dir.

Sonuç değişkeni SGA alındığında ve logistik regresyon uygulandığında, wald değeri 6.765 ve p değeri de 0.009 elde edilmektedir, bu analizdeki hosmer-lemeshow testinin istatistiksel değeri 0.672 bulunmuştur; bu bulgular serbest protein S değerindeki düşme ile SGA gelişimi arasındaki ilişkinin anlamlı olduğunu göstermektedir (bkz Tablo XVII). Aynı şekilde ablatio placenta için değerlendirme yapıldığında wald değeri 5.592 ve p değeri de 0.018 elde edilmektedir, bu analizdeki hosmer-lemeshow testinin istatistiksel değeri ise 0.177'dir; bu bulgular serbest protein S değerindeki düşme ile SGA gelişimi arasındaki ilişkinin anlamlı olduğunu göstermektedir, fakat SGA'da olduğu kadar güçlü değildir (bkz Tablo XVIII).

Tablo XVII: SGA için logistik regresyon değerlendirme sonuçları

Hosmer and Lemeshow Test

Step	Chi-square	df	Sig.
1	5,779	8	,672

Contingency Table for Hosmer and Lemeshow Test

		SAT gore Kucuk(SGA) = 0		SAT gore Kucuk(SGA) = var		Total
		Observed	Expected	Observed	Expected	
Step 1	1	47	46,108	0	,892	47
	2	45	45,436	2	1,564	47
	3	43	44,003	3	1,997	46
	4	47	48,224	4	2,776	51
	5	44	43,992	3	3,008	47
	6	45	45,447	4	3,553	49
	7	44	43,202	3	3,798	47
	8	46	42,768	1	4,232	47
	9	43	43,051	5	4,949	48
	10	32	33,769	7	5,231	39

Variables in the Equation

Step		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
1	komb_protS	-,030	,012	6,765	1	,009	,970	,949	,993
1	Constant	-1,042	,589	3,136	1	,077	,353		

a. Variable(s) entered on step 1: komb_protS.

Tablo XVIII: Ablatio placenta için logistik regresyon değerlendirme sonuçları

Hosmer and Lemeshow Test

Step	Chi-square	df	Sig.
1	11,464	8	,177

Contingency Table for Hosmer and Lemeshow Test

		Abruptio placenta = 0		Abruptio placenta = 1		Total
		Observed	Expected	Observed	Expected	
Step	1	49	48,751	0	,249	49
1	2	44	43,697	0	,303	44
	3	45	46,622	2	,378	47
	4	47	46,567	0	,433	47
	5	47	46,504	0	,496	47
	6	51	50,367	0	,633	51
	7	47	46,277	0	,723	47
	8	45	46,053	2	,947	47
	9	46	46,627	2	1,373	48
	10	39	38,536	2	2,464	41

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step	komb_protS	,035	,015	5,592	1	,018	1,036	1,006	1,067
1	Constant	-6,325	1,148	30,360	1	,000	,002		

a. Variable(s) entered on step 1: komb_protS.

Tartışma

Ölü doğum, ciddi intrauterin gelişme kısıtlılığı (3 persentil altı), abruptio placenta, erken başlangıçlı ve ciddi preeklampsi tüm gebeliklerin %0.2-3 kadarında görülmekte ve perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerini oluşturmaktadır. Bu tip komplikasyonların geliştiği gebeliklerin plasentaları incelendiğinde fibrin birikimi, tromboz, hipoksiye bağlı endotel ve trofoblast değişiklikleri olduğu görülmüştür. Plasental bulguların gelişen komplikasyonların sebebi olduğu düşünülmektedir. Yakın zamanda yapılan araştırmalarda uteroplasental yataktaki ve maternal venöz trombotik olayların büyük kısmında altta yatan sebebin kazanılmış veya herediter trombofili olduğu birçok retrospektif çalışmada gösterilmiştir. Bu bulgular herediter veya akkiz trombofili saptanmayan olgularda da bulunmaktadır. (13, 53, 54) Yaptığımız bu çalışmada trombofili olmayan hastalarda da (demografik veriler bölümüne bkz.) gebelik komplikasyonlarının meydana gelebildiği açıkça görülmektedir. Komplikasyonların yüzdelerine bakıldığında normal gebe toplumda görülenlere yakın değerler göze çarpmaktadır, örnek olarak %5.6'lık PIH/preeklampsi hızı verilebilir.

Gebelik sırasında endojen koagülan ve anti-koagülan faktör düzeylerinde değişiklikler meydana gelmektedir. Diğer anti-koagülan faktörler gibi hem protein S hem de serbest protein S değerlerinde gebelik haftası ilerledikçe düşme meydana gelmektedir. (9) Literatürde hem protein S hem de serbest protein S düzeyinin en düşük olduğu dönemin ikinci trimester olduğu belirtilmiştir. Doğumdan birkaç gün sonra protein S değerleri hemen normale dönerken, serbest fraksiyonun normale dönmesi 1 haftayı geçmektedir. (10) Bizim çalışmamızda ise üçüncü trimesterde serbest protein S değerlerinin düşmeye devam ettiği dikkati çekmektedir, bu bulgu diğer çalışmalarda da desteklenmiştir. (61, 62) Literatürde bildirilen ortalama serbest protein S değerleri çalışmamızda elde edilen değerlerle karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlıdır ve gebelikteki serbest S değeri bu çalışmalarda daha düşüktür. (61) Asıl önemli nokta serbest protein S değerleri gebelik dışında kullanılan referans değerleri ile karşılaştırıldığında ortaya çıkmaktadır. Test gebelik sırasında istendiğinde olguların %78.3'ünde referans değerinin altında sonuç gelmektedir. Trimesterlere göre bakıldığında referans değerinin altındaki oranlar sırasıyla 1.trimesterde %69.43, 2.trimesterde %83.59, 3.trimesterde %90.73'tür. Gebelikte serbest protein S düzeyinde meydana gelen bu belirgin düşmeden ötürü protein S eksikliğini taramak için gebelik sırasında bu testler istenmemelidir. Bu bulgular çok önemlidir çünkü bazı yazarlar gebeliği sırasında serbest protein S düşüklüğü olan olgularda referans değerinin altında ampirik antikoagülan tedavinin başlanmasını önermektedirler. (9) Serbest protein S değerlerine göre antikoagülan tedavi başlandığı takdirde neredeyse gebelerin %80'ine tedavi başlanması gerekmektedir. Bu sebeple gebelik için serbest protein S nomogramının çıkarılması önemlidir. Gerek lineer gerekse eğrisel ilişki anlamlı bulunmuş olmamakla birlikte

ters orantılı olarak elde edilen eğri modeli veriyi daha iyi kapsamaktadır. Bu sebeple verilen ikinci nomogramın kullanılması daha uygundur.

Diğer önemli bir nokta da gebelik sırasında serbest protein S düzeyinde meydana gelen düşmenin gebelik sonucuna olan etkisinin bilinmemesidir. Serbest protein S'in gebelik komplikasyonlarını ne oranda tahmin ettirdiğini anlayabilmek için ROC eğrileri ile değerlendirme yapıldığında, sadece ablatio placenta ve SGA ile anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. Ablatio placenta ile olan ilişki ters yöndedir, yani serbest protein S azaldıkça ablatio placenta meydana gelme ihtimali azalmaktadır, serbest protein S değeri %43'ün altına indiğinde ablatio gelişme ihtimali belirgin oranda azalmaktadır. Bu ilişki lojistik regresyon analizinde de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Serbest protein S'in doğal bir antikoagülan olduğu düşünüldüğünde değerindeki düşme ile birlikte hematoma oluşma eğiliminin azalacağı teorik olarak öne sürülebilir. Tesbit edilen ilişkinin ters yönde olması nedeniyle serbest protein S değerindeki düşme ablatio placenta predikasyonu için kullanılamasa da hastalığın gelişimini ekarte etmek için kullanılabilir. Bir defa ablatio öyküsü olan hastalarda tekrarlama oranı %10 iken, 2 defa öyküsü olan hastalarda %25'tir. (63) Gebelik sürecinde yapılacak serbest protein S ölçümü ile hastaların riskleri modifiye edilebilir. Fakat bu tip bir kullanım için daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Serbest protein S'in SGA gelişimini predikte etmek için sensitivite ve spesifisite değerleri Tablo XV'da verilmiştir. SGA gelişimini predikte etmede serbest protein S değerleri lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde de istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmektedir. Nomogramın alt sınırının ortalaması sınır değer olarak seçildiğinde (bu %21'dir), bunun altındaki değerlerde hastada SGA gelişme riski 3.1 kat artmaktadır. Serbest protein S'in SGA'yı predikte etmek için rutin kullanım alanı olmasa da başka sebeplerle gebelik sırasında serbest protein S ölçümü yapılan gebelerde düşük sonuçlarla karşılaşıldığında SGA gelişme riski göz önünde bulundurularak daha yakın takibe alınabilir. Fakat tanım olarak bakıldığında SGA, onuncu persantilin altında kalan bir istatistiksel grupta yer alan bebekleri işaret ederken, IUGR, fetal büyümenin kısıtlanmasına sebep olan fizyopatolojik bir olayı belirtmektedir. Tahmini ağırlığı gebelik haftasına göre 10 persantilin altında olan bebeklerin %70'i ırk, cinsiyet gibi konstitüsyonel faktörlere bağlıdır ve bu SGA bebekler perinatal morbidite ve mortalite açısından yüksek risk altında değildirler. (64) Bu sebeple SGA predikasyonu için bir belirteç kullanımı gerekli değildir, önemli olan IUGR'li fetusların ayırt edilmesidir.

Karşılaşılan diğer bir sorun da gebeliği sırasında serbest protein S değeri düşük ölçülen olgulara anti-koagülan başlanmasıdır. Öncelikle gebelerin yaklaşık %80 kadarında düşme meydana geldiği için düşük değere karar vermede gebeliğe özgü nomogram kullanılmalıdır. Nomograma göre düşük düzeyler olduğu saptanan hastalarda da ne yapılacağı aşıkardır. Bu durumdaki hastalara anti-koagülan başlanması da uygun değil gibi görünmektedir. Çünkü bu olgulara antikoagülan verildiğinde komplikasyonların azaldığını gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Ek olarak gebelik başlangıcında nomogramın normal

sınırları içinde olup 3.trimesterde normal sınırın altında ölçüm yapılan olgularda da ne yapılacağına dair bir çalışma bulunmamaktadır. Hangi trimesterde ölçüm alındığında gebelik komplikasyonları ile daha ilişkili olduğu konusunda da bilgi bulunmamaktadır. Bu soruların yanıtlanması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır ve çalışmamızda elde edilen veriler bu hastalara anti-koagulan tedavi başlanması için yeterli değildir.

Gebelik sırasında serbest protein S düzeyinde meydana gelen düşmenin teorik olarak tromboza yatkınlık yarattığının da öne sürülmüş olduğu unutulmamalıdır. (10) Çalışmaya dahil edilen hastaların sadece birinde DVT ve beraberinde eşlik eden akciğer embolisi mevcut idi. Yapılan lojistik regresyon analizi sonucu anlamlı fark saptanmamakla birlikte gerek tromboembolinin nadir görülmesi gerekse bu komplikasyonu değerlendirmek için olgu sayımızın az olmasından dolayı öne sürülen bu teori çalışmamızda yanıtız kalmaktadır.

Sonuç ve Öneriler

Gebelik sırasında serbest protein S değerleri gebelik haftası ile ters orantılı olarak belirgin azalma göstermektedir. Tüm olgulara bakıldığında gebelik sırasında %78.3 oranında referans değerinin altında sonuç elde edilmektedir. Bu sebeple gebelik sırasında serbest protein S değeri ölçülmemelidir.

Serbest protein S değeri ile gebelik komplikasyonları arasında SGA ve ablatio placenta hariç ilişki saptanmamıştır. SGA açısından değerlendirildiğinde serbest protein S bu komplikasyonu predikte etmede sensitivite açısından yetersiz kalmaktadır. SGA fetuslarda morbidite ve mortalite artışı söz konusu olmadığı için prediksyonu da gerekli değildir. Ablatio placenta için ise serbest protein S değerleri düştükçe komplikasyonun ortaya çıkma ihtimali azalmaktadır. Bu sebeple protein S düzeyindeki azalma prediksyon için kullanılması mümkün olmamakla birlikte ablatio gelişimini ekarte ettirebilir, böyle bir kullanım için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Genel olarak bakıldığında ise serbest protein S ile gebelik komplikasyonları arasında güçlü bir ilişkiden bahsetmek mümkün olmadığı için düşük sonuç elde edilen gebelere ampirik anti-koagülan başlanması uygun bir yaklaşım değildir ve hastalara önerilmemelidir.

Öneriler

- Serbest protein S düzeyi gebelik haftası ilerledikçe belirgin olarak azalmaktadır, bu sebeple gebelik sırasında serbest protein S değeri ölçülmemelidir.
- Bu düşmenin gebelik komplikasyonları ile ilişkisi SGA ve ablatio placenta hariç yoktur. Bu komplikasyonlarla ilişkisi de güçlü değildir. Her hangi bir şekilde gebelikte ölçüm yapıldığı takdirde hastalara bu sebeple ampirik antikoagülan başlanmamalıdır.
- Serbest protein S değeri ölçümü verilen nomogramın değerlerinin altında dahi olsa hastalara tedavi verilmesi uygun değildir, çünkü sadece SGA ile ilişki söz konusudur, ve bu durum ile fetusun morbidite ve mortalitesi artmamaktadır.
- Serbest protein S değeri gebelik komplikasyonlarının prediksyonunda kullanılmamalıdır.
- Daha önceden ablatio öyküsü olan gebelerde serbest protein S'in negatif prediktif değerinden faydalanılabilir, fakat bu konuda daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, *et al.* **Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C.** *Nature* 369: 64-67, 1994.
2. Dahlback B, Carlsson M, and Svensson PJ. **Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 90: 1004-1008, 1993.
3. Özyürek EG, A. **Tromboza neden olan herediter faktörler.** *KATKI Pediatri Dergisi* 22: 170-177, 2001.
4. Gherman RB, and Goodwin TM. **Obstetric implications of activated protein C resistance and factor V Leiden mutation.** *Obstet Gynecol Surv* 55: 117-122, 2000.
5. Makris M, Rosendaal FR, and Preston FE. **Familial thrombophilia: genetic risk factors and management.** *J Intern Med Suppl* 740: 9-15, 1997.
6. Laffan M, and Tuddenham E. **Thrombophilia: an expanding group of genetic defects that predispose to thrombosis.** *Mol Med Today* 3: 303-309, 1997.
7. Ninia JG. **Inherited coagulopathies in OB/GYN.** *Prim Care Update Ob Gyms* 7: 70-73, 2000.
8. Gandrille S, Borgel D, Eschwege-Gufflet V, *et al.* **Identification of 15 different candidate causal point mutations and three polymorphisms in 19 patients with protein S deficiency using a scanning method for the analysis of the protein S active gene.** *Blood* 85: 130-138, 1995.
9. Lockwood CJ. **Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm.** *Obstet Gynecol* 99: 333-341, 2002.
10. Malm J, Laurell M, and Dahlback B. **Changes in the plasma levels of vitamin K-dependent proteins C and S and of C4b-binding protein during pregnancy and oral contraception.** *Br J Haematol* 68: 437-443, 1988.
11. Kupfermanc MJ, Fait G, Many A, *et al.* **Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations.** *Obstet Gynecol* 96: 45-49, 2000.
12. Dekker GA, de Vries JI, Doelitzsch PM, *et al.* **Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia.** *Am J Obstet Gynecol* 173: 1042-1048, 1995.
13. Sanson BJ, Friederich PW, Simioni P, *et al.* **The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C-, and protein S-deficient women.** *Thromb Haemost* 75: 387-388, 1996.
14. Alfirevic Z, Roberts D, and Martlew V. **How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review.** *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 101: 6-14, 2002.
15. De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K, *et al.* **Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications.** *Haematologica* 87: 1095-1108, 2002.

16. Persson KE, Hillarp A, and Dahlback B. **Analytical considerations for free protein S assays in protein S deficiency.** *Thromb Haemost* 86: 1144-1147, 2001.
17. Lefkowitz JB, Clarke SH, and Barbour LA. **Comparison of protein S functional and antigenic assays in normal pregnancy.** *Am J Obstet Gynecol* 175: 657-660, 1996.
18. Brenner B, and Kupfermanc MJ. **Inherited thrombophilia and poor pregnancy outcome.** *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 17: 427-439, 2003.
19. O'Riordan MN, and Higgins JR. **Haemostasis in normal and abnormal pregnancy.** *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 17: 385-396, 2003.
20. Haserick JR, and Long R. **Systemic lupus erythematosus preceded by false-positive serologic tests for syphilis: presentation of five cases.** *Ann Intern Med* 559-565, 1952.
21. Hughes GR. **Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant.** *Br Med J (Clin Res Ed)* 287: 1088-1089, 1983.
22. Levine JS, Branch DW, and Rauch J. **The antiphospholipid syndrome.** *N Engl J Med* 346: 752-763, 2002.
23. Lahita RG. **What You Need to Know About the Antiphospholipid Syndrome.** *Women Health Primary Care* 5: 314-318, 2002.
24. Brandt JT, Barna LK, and Triplett DA. **Laboratory identification of lupus anticoagulants: results of the Second International Workshop for Identification of Lupus Anticoagulants. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulants/Antiphospholipid Antibodies of the ISTH.** *Thromb Haemost* 74: 1597-1603, 1995.
25. Khare M, and Nelson-Piercy C. **Acquired thrombophilias and pregnancy.** *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 17: 491-507, 2003.
26. de Groot PG, van Lummel R, Pennings M, *et al.* **B2-Glycoprotein I and LDL-receptor family members.** *Thrombosis Research* Article in Press: 2004.
27. Matsuura E, Kobayashi K, Koike T, *et al.* **Autoantibody-mediated atherosclerosis.** *Autoimmun Rev* 1: 348-353, 2002.
28. Salmon JE, and Girardi G. **The role of complement in the antiphospholipid syndrome.** *Curr Dir Autoimmun* 7: 133-148, 2004.
29. Girardi G, Berman J, Redecha P, *et al.* **Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome.** *J Clin Invest* 112: 1644-1654, 2003.
30. Stephenson MD. **Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples.** *Fertil Steril* 66: 24-29, 1996.
31. Branch DW, and Khamashta MA. **Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies.** *Obstet Gynecol* 101: 1333-1344, 2003.
32. Jordan FL, and Nandorff A. **The familial tendency in thrombo-embolic disease.** *Acta Med Scand* 156: 267-275, 1956.

33. Dykes AC, Walker ID, McMahon AD, *et al.* **A study of Protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state.** *Br J Haematol* 113: 636-641, 2001.
34. Halligan A, Bonnar J, Sheppard B, *et al.* **Haemostatic, fibrinolytic and endothelial variables in normal pregnancies and pre-eclampsia.** *Br J Obstet Gynaecol* 101: 488-492, 1994.
35. Yuasa S, Ishizawa M, Yuki Y, *et al.* **[Coagulation and fibrinolysis in pregnancy].** *Rinsho Byori* 40: 1287-1291, 1992.
36. Walker MC, Garner PR, Keely EJ, *et al.* **Changes in activated protein C resistance during normal pregnancy.** *Am J Obstet Gynecol* 177: 162-169, 1997.
37. Bokarewa MI, Wrambsy M, Bremme K, *et al.* **Variability of the response to activated protein C during normal pregnancy.** *Blood Coagul Fibrinolysis* 8: 239-244, 1997.
38. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, *et al.* **Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy [see comments] [published erratum appears in N Engl J Med 1999 Jul 29;341(5):384].** *N Engl J Med* 340: 9-13, 1999.
39. Greer IA. **Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues.** *Lancet* 353: 1258-1265, 1999.
40. Girling J. **Thromboembolism and pregnancy.** *Current Obstetrics & Gynecology* 15-22, 2001.
41. Greer IA. **Inherited thrombophilia and venous thromboembolism.** *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 17: 413-425, 2003.
42. Buchanan GS, Rodgers GM, and Ware Branch D. **The inherited thrombophilias: genetics, epidemiology, and laboratory evaluation.** *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 17: 397-411, 2003.
43. Glueck CJ, Kupferminc MJ, Fontaine RN, *et al.* **Genetic hypofibrinolysis in complicated pregnancies.** *Obstet Gynecol* 97: 44-48, 2001.
44. Hefler L, Jirecek S, Heim K, *et al.* **Genetic polymorphisms associated with thrombophilia and vascular disease in women with unexplained late intrauterine fetal death: a multicenter study.** *J Soc Gynecol Investig* 11: 42-44, 2004.
45. Buchholz T, Lohse P, Rogenhofer N, *et al.* **Polymorphisms in the ACE and PAI-1 genes are associated with recurrent spontaneous miscarriages.** *Hum Reprod* 18: 2473-2477, 2003.
46. Franchi F, Biguzzi E, Cetin I, *et al.* **Mutations in the thrombomodulin and endothelial protein C receptor genes in women with late fetal loss.** *Br J Haematol* 114: 641-646, 2001.
47. Hayes T. **Dysfibrinogenemia and thrombosis.** *Arch Pathol Lab Med* 126: 1387-1390, 2002.
48. Marietta M, Facchinetti F, Sgarbi L, *et al.* **Elevated plasma levels of factor VIII in women with early recurrent miscarriage.** *J Thromb Haemost* 1: 2536-2539, 2003.
49. Walker MC, Smith GN, Perkins SL, *et al.* **Changes in homocysteine levels during normal pregnancy.** *Am J Obstet Gynecol* 180: 660-664, 1999.

50. Kang SS, Wong PW, and Malinow MR. **Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease.** *Annu Rev Nutr* 12: 279-298, 1992.
51. Said J, and Dekker G. **Pre-eclampsia and thrombophilia.** *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 17: 441-458, 2003.
52. Sikkema JM, Franx A, Bruinse HW, *et al.* **Placental pathology in early onset pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction in women with and without thrombophilia.** *Placenta* 23: 337-342, 2002.
53. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, *et al.* **Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia.** *Lancet* 348: 913-916, 1996.
54. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, *et al.* **Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses.** *Thromb Haemost* 77: 822-824, 1997.
55. Khong TY, and Hague WM. **Biparental contribution to fetal thrombophilia in discordant twin intrauterine growth restriction.** *Am J Obstet Gynecol* 185: 244-245, 2001.
56. Anteby EY, Musalam B, Milwidsky A, *et al.* **Fetal inherited thrombophilias influence the severity of preeclampsia, IUGR and placental abruption.** *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 113: 31-35, 2004.
57. Livingston JC, Barton JR, Park V, *et al.* **Maternal and fetal inherited thrombophilias are not related to the development of severe preeclampsia.** *Am J Obstet Gynecol* 185: 153-157, 2001.
58. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, *et al.* **Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin.** *Thromb Haemost* 83: 693-697, 2000.
59. Kupfermanc MJ, Fait G, Many A, *et al.* **Low-molecular-weight heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilias.** *Hypertens Pregnancy* 20: 35-44, 2001.
60. Grandone E, Brancaccio V, Colaizzo D, *et al.* **Preventing adverse obstetric outcomes in women with genetic thrombophilia.** *Fertil Steril* 78: 371-375, 2002.
61. Paidas MJ, Ku DH, Lee MJ, *et al.* **Protein Z, protein S levels are lower in patients with thrombophilia and subsequent pregnancy complications.** *J Thromb Haemost* 3: 497-501, 2005.
62. Fardella P, Parra M, Conte G, *et al.* **[Free protein S (PS) in normal pregnancy: a comparison between two analytical methods].** *Rev Med Chil* 133: 633-638, 2005.
63. Matsaseng T, Bagratee JS, and Moodley J. **Pregnancy outcomes in patients with previous history of abruptio placentae.** *Int J Gynaecol Obstet* 92: 253-254, 2006.
64. Baschat AA. **Pathophysiology of fetal growth restriction: implications for diagnosis and surveillance.** *Obstet Gynecol Surv* 59: 617-627, 2004.