

TC
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİMDALI



**PREEKLAMPSİ ETYOPATOGENEZİNDE
TROMBOFİLİ BELİRTEÇLERİNİN ROLÜ**

DR.GÖKHAN AÇMAZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

PROF. DR. M.TAYYAR

KAYSERİ 2007

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	I
TABLO LİSTESİ	II
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
ÖZET.....	V
SUMMARY	VII
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEBELİKTE OLUŞAN HEMODİNAMİK VE HEMATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER	3
GEBELİKTE GÖRÜLEN HİPERTANSİYONUN SINIFLANDIRILMASI.....	4
Kronik Hipertansiyon.....	6
Preeklampsi-Eklampsi.....	6
Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi.....	6
Geçici Hipertansiyon.....	8
HELLP Sendromu	8
Preeklampsiye Yatkınlığı Arttıran Durumlar	8
PREEKLAMPSİNİN PATOFİZYOLOJİSİ.....	9
Preeklampsinin Plasentasyon ve İmmünolojik Teorileri	10
Plasental Debris ve Sinsityotrofoblastların Dökülmesi Teorileri.....	12

Endotelyal Hücre Aktivasyonu ve İnflamasyonuna Dair	
Teoriler.....	13
Genler ve Genetik Etkilenme Teorileri.....	14
NORMAL KOAGÜLASYON VE HİPERKOAGULABİLİTE	
NEDENLERİ.....	15
Ekstresek ve İntrensek Pıhtılaşma Yolları.....	16
Protein C.....	18
Protein S.....	19
Antitrombin III.....	19
Trombomodilin.....	20
Aktive Protein C Direnci.....	21
Düzenleyici Proteinler ve Gebeliklerdeki Kan Seviyeleri.....	22
Akkız Trombofili.....	23
Faktör V Leiden Mutasyonu.....	25
Protrombin Gen Mutasyonu.....	25
Hiperhomosisteinemi.....	25
YÖNTEM VE GEREÇLER.....	26
BULGULAR.....	28
TARTIŞMA.....	43
SONUÇLAR.....	57
REFERANSLAR.....	62

KISALTMALAR

Hb : Hemoglobin

BK : Beyaz küre

Plt : Platelet

AST : Aspartataminotransferaz

ALT : Alaninaminotransferaz

LDH : Laktatdehidrojenaz

BUN : Kan üre azotu

Cre : Kreatinin

Prt C : Protein C

Prt S : Protein S

APCR: Aktive protein C rezistansı

AT III: Antitrombin III

AKA : Antikardiyolipin antikor

AFA : Antifosfolipit antikor

LA : Lupus antikoagülan

AFAS : Antifosfolipit antikor sendromu

PG : Prostoglandin

PGI2 : Prostaglandin

Ig : İmmünglobülin

FVL : Faktör V Leiden

MTHFR: Metilentetrahidrofolat redüktaz

TABLO LİSTESİ

Tablo I	:Uluslararası Hipertansiyon Cemiyeti'nin kabul ettiği sınıflama sistemi	5
Tablo II	:Ağır ve hafif preeklampsinin ayrımı için kriterler.....	7
Tablo III	:Preeklampsiye yatkınlığı arttıran durumlar.....	9
Tablo IV	:Pıhtılaşma faktörleri.....	15
Tablo V	:Hiperkoagulabiliteye neden olan durumlar.....	18
Tablo VI	:AFAS'lı hastalarda klinik bulgular	23
Tablo VII	:Birinci grupta yer alan gebelerin yaş, apgar skoru, fetal kayıp ve doğum ağırlığı açısından karşılaştırılması.....	28
Tablo VIII	:İkinci grupta yer alan gebelerin yaş, apgar skoru, fetal kayıp ve doğum ağırlığı açısından karşılaştırılması.....	29
Tablo IX	:Sağlıklı gebeler ile preeklampitik hastaların hafta farkı gözetmeksizin yaş, apgar skoru, fetal kayıp ve doğum ağırlığı açısından karşılaştırılması.....	30
Tablo X	:Birinci grupta yer alan sağlıklı ve preeklampitik gebelerin Hb, BK, Plt, BUN, Cre, AST, ALT, LDH değerleri açısından karşılaştırılması.....	31
Tablo XI	:İkinci grupta bulunan preeklampitik ve sağlıklı gebelerin Hb, BK, plt, BUN, Cre, AST, ALT, LDH değerleri açısından karşılaştırılması.....	32
Tablo XII	:Kontrol grubu ve preeklampitik gebelerin gebelik haftasına bakılmaksızın Hb, BK, plt, BUN, Cre, AST, ALT, LDH değerleri açısından karşılaştırılması.....	33
Tablo XIII	:Birinci grupta bulunan preeklampitik ve sağlıklı gebelerin prt C, prt S, APCR, AT III, fibrinojen, D-Dimer açısından karşılaştırılması.....	34

Tablo XIV	:İkinci gruptaki sağlıklı ve preeklampitik gebelerin prt C, prt S, APCR, AT III, fibrinojen ve D-Dimer düzeylerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo XV	:Prt C, prt S, APCR, ATIII, fibrinojen ve D-Dimer değerlerinin haftalara bakılmaksızın preeklampsi ve kontrol gruplarında karşılaştırılması.....	36
Tablo XVI	:Birinci grupta yer alan sağlıklı ve preeklampitik gebelerin immünolojik belirteçler açısından karşılaştırılması.....	38
Tablo XVII	:İkinci grupta yer alan sağlıklı ve preeklampitik gebelerin immünolojik belirteçler açısından karşılaştırılması	38
Tablo XVIII	:Preeklampsi ve kontrol gruplarının toplu olarak immünolojik açıdan karşılaştırılması.	39
Tablo XIX	:Prematürite açısından erken ve geç gebelik haftalarında bulunan, sağlıklı ve preeklampitik gebelerin FVL için karşılaştırılması.....	39
Tablo XX	:FVL mutasyonu için preeklampitik ve kontrol gruplarının toplu olarak karşılaştırılması.....	40
Tablo XXI	:Protrombin mutasyonunun preeklampitik ve kontrol gruplarında haftalara göre dağılımı.....	40
Tablo XXII	:Protrombin gen mutasyonu için preeklampitik ve kontrol gruplarının karşılaştırılması.....	41
Tablo XXIII	:MTHFR gen mutasyonunun preeklampitik ve sağlıklı gebelerde haftalara göre dağılımı.	41
Tablo XXIV	:Sağlıklı ve preeklampitik gebelerin MTHFR gen mutasyonu için toplu olarak karşılaştırılmasına dair veriler.....	42

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1:** Kan hacmi, plazma hacmi ve kandaki kırmızı hücrelerin gebelik haftasına göre değişimi.....3
- Şekil 2:** Ekstresek ve intrensek pıhtılaşma sistemleri17
- Şekil 3:** APC ile F, V ve F VIII'in inaktivasyonu.....21

ÖZET

Amaç: Preeklampside trombofili belirteçlerinin rolünün belirlenmesi.

Materyal Metod: Çalışmamızda; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na müracaat eden çalışma grubunda 63 gebe, kontrol grubunda 53 gebe çalışmayı tamamlayabilmiş, çalışmanın genetik sonuçları kontrol grubunda 45 hastada, çalışma grubunda 53 hastada elde edilebilmiştir. Her iki gruptan protein C (prt C) , protein S (prt S), aktive protein C direnci (APCR), antitrombin III (AT III), fibrinojen ve D-Dimer hematolojik belirteçler olarak, antikardiolipin antikor (AKA), antifosfolipid antikor (AFA) ve lupus antikoagülan (LA) immünolojik belirteçler olarak, Faktör V Leiden (FVL), protrombin ve metilen tetra hidrofolat redüktaz (MTHFR) gen mutasyonları genetik belirteçler olarak çalışıldı. Gruplar; gebelik haftalarına göre ayrılarak, prematürite açısından 26–33. gestasyonel haftalar (birinci grup) ve 34–40. gestasyonel haftalar (ikinci grup) olmak üzere çalışma ve kontrol gruplarından ikiye grup oluşturuldu. Birinci grupta yer alan preeklampitik ve sağlıklı gebeler kendi aralarında, ikinci grupta yer alan gebeler kendi aralarında değerlendirildi. Daha sonra gruplar haftalarına bakılmaksızın karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Prt C, prt S ve APCR ortalama değeri birinci ve ikinci grupta yapılan analizlerde ve tüm preeklampitik ve sağlıklı gebelerin karşılaştırıldığı analizlerde istatistiksel olarak farksız bulunmuştur. Fibrinojen değeri birinci grupta yapılan analizlerde ve tüm sağlıklı ve preeklampitik gebelerin karşılaştırıldığı analizlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olup, ikinci grupta yapılan analizlerde ise istatistiksel fark bulunmamıştır. AT III ve D-Dimer ortalama değeri birinci ve ikinci

grupta yapılan analizlerde ve tüm preeklampitik ve sağlıklı gebelerin karşılaştırıldığı analizlerde istatistiksel olarak farklı bulunmuştur.

Çalışmamızda birinci, ikinci gruplar ve tüm gebelerin hafta farkı gözetmeksizin karşılaştırıldığı analizlerde preeklampitik ve sağlıklı gebeler arasında iki kat fark bulunmasına rağmen istatistiksel olarak fark belirlenememiştir. Çalışmamızda tüm genetik parametreler için yapılan analizlerde mutasyon sıklığı preeklampitik grupta artmış bulunmuş ancak tüm analizlerde istatistiksel olarak farklılık bulunamamıştır.

Sonuçlar: Bizim çalışmamız pek çok açıdan literatür ile uyumludur. Fibrinojen, AT III ve D-Dimer preeklampsi etiyopatogenezinde rol oynuyor olabilir ve bu parametrelerin sağlıklı gebelere göre, preeklampitik gebelerde belirgin biçimde değişime uğradığı kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, preeklampsi, trombofili.

SUMMARY

Aim: Our aim was clarify the role of thrombophilia in preeclamptic patients.

Material and Methods: 63 preeclamptic and 53 uncomplicated healty pregnant were eligible to complete the study but genetic studies were achieved in 53 preeclamptic and 45 healty pregnant. Prt C, Prt S, APCR, AT III, fibrinogene and D-Dimer were measured as hematologic markers, AKA, AFA and LA were investigated as immunologic markers, FVL, prothrombin ve MTHFR gene mutations were investigated as genetic parameters. Patients were divided into two groups according to their gestational age on the basis of prematurity. Control group divided into two groups; the first group was constituted by pregnant who were at 26–33th (first group) weeks of gestation with uncomplicated healthy pregnancies and the second group was constituted by pregnant who were at 34-40th (second group) weeks of gestation with uncomplicated healthy pregnancies. First preeclamptic group was constituted by pregnant who were at the 26-33th weeks of gestation whose pregnancy was complicated with preeclampsia or eclampsia and second preeclamptic group had similar clinic features likewise first preeclamptic group and whose pregnancy were at the 34th-40th weeks of gestation. Previously healthy and preeclamptic pregnant were matched in first group then this were done for second group and the last statistical analysis were done for preeclamptic and healty pregnant collectively.

Results: There was no statistical significance among groups for the average value of prt C, prt S and APCR. There was statistical significance between preeclamptic and healty pregnant for fibrinogen in first group and collective examination. But there was no statistical significance between preeclamptic and healty pregnant for fibrinogen in second group. There was statistical significance between preeclamptic

and healthy pregnant for AT III and D-Dimer values in first, second and collective examination.

Although immunologic markers were two times higher in preeclamptic group, there was no statistical significance among groups for the immunologic markers of study in first, second and collective examination. There was no statistical significance among groups for FVL, prothrombin and MTHFR mutation in first, second and collective examination.

Conclusion: Our study is compatible with literature knowledge. These results showed us, fibrinogen, AT III and D-Dimer might play a role in etiopathogenesis of preeclampsia and markedly changing levels of these parameters in preeclamptic pregnant were detected.

Key Words: Pregnancy, preeclampsia, thrombophilia

GİRİŞ VE AMAÇ

Perinatoloji alanında çalışan hekimlerin amacı anne ve bebeğin morbidite ve mortalite hızını en aza indirmektir. Bizimki gibi gelişmekte olan ülkeler araştırıldığında; maternal morbidite ve mortalitenin en sık nedeni, gebelikte görülen hipertansiyon olarak bildirilmektedir (1). Gebelikte görülen hipertansiyonun nedenlerini açıklamaya ve bunların tedavilerini ortaya koymaya yönelik pek çok çalışma yapılmış ancak ortak bir fikir birliğine varılamamıştır.

Preeklampsi hipertansiyon, ödem ve proteinüri ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Etiyopatogenezinde hematolojik, genetik ve immünolojik etkenler dahil olmak üzere pek çok faktör rol oynamaktadır. Birçok organ ve plasentada fibrin depozitleri, vasküler ve endotelial bölgedeki yaralanma bu hastalığın iyi bilinen özellikleri arasında sayılmaktadır (2). Plasental damarların iç yüzü diğer damarlardaki gibi endotel hücreleri ile örtülüdür. Diğer damarlarda olduğu gibi, plasental damarların kan akımının sağlanması açısından prokoagülan ve antikoagülanlar arasındaki hassas denge önemli olabilir. Zira azalmış plasental perfüzyon şiddetli preeklampsi, plasenta dekolmanı, intrauterin büyüme geriliği (IUGR), ölü doğumlarla ilişkili olarak bildirilmiştir (3).

Antikoagülan sistemde rol alan protein C (prt C), protein S (prt S), antitrombin III (AT III) ve aktive protein C rezistansının (APCR) kazanılmış ya da herediter bozukluklarının tromboz, düşük doğum ağırlığı, IUGR, preeklampsi ve plasenta dekolmanı ile ilişkili bulunduğu dair kanıtlar bildirilmektedir (4).

Bazı ailelerde bu hastalığın tüm kız kardeşlerde görülmesi, tek yumurta ikizlerinde daha sık görülmesi yine bazı yörelerde bildirilen yüksek prevalans hastalığa yönelik genetik çalışmalar yapılmasına neden olmuştur. Bunun için trombotik olgularla ilgili olabilecek Faktör V Leiden (FVL), protrombin ve metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) genlerinin mutasyonları araştırılıp preeklampsi ile ilişkilendirilmiştir (5). Yapılan prevalans çalışmalarında bazı otoimmün hastalıklarla birliktelik saptanması; antifosfolipid antikoru (AFA), antikardiolipin antikoru (AKA) ve lupus antikoagülan (LA) gibi belirteçlerin preeklampsideki yerinin araştırılmasına neden olmuştur.

Bu çalışmada; preeklampsi ve sağlıklı gebelerde prt C, prt S, AT III, APCR, fibrinojen ve D-Dimer'i hematolojik belirteçler olarak, AKA, AFA ve LA'yı immünolojik belirteçler olarak FVL, protrombin ve MTHFR'ı genetik belirteçler olarak inceledik. Böylelikle preeklampsinin etiyopatogenezini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

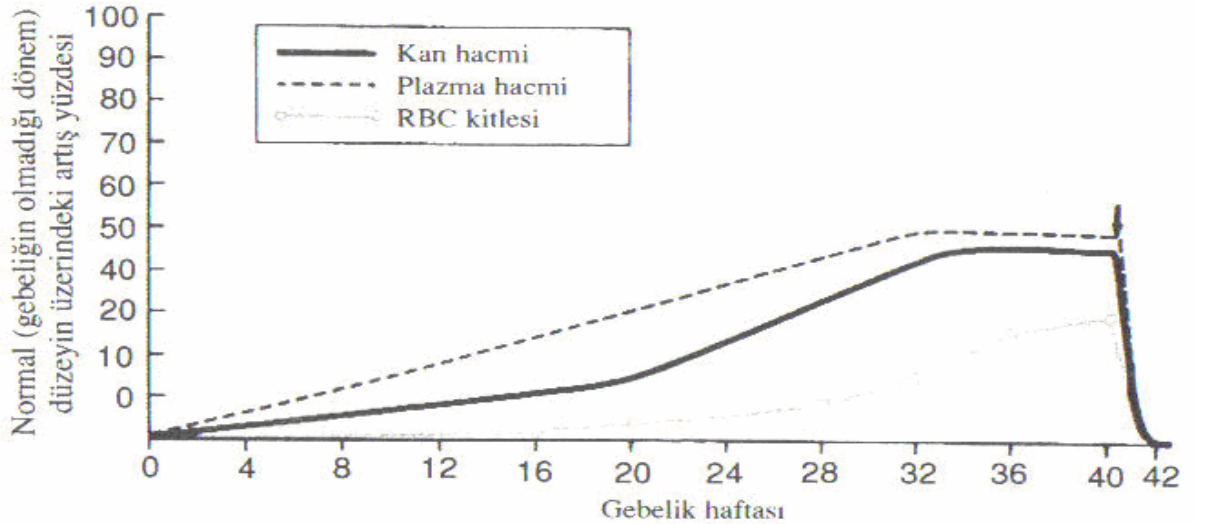
Gebelikte görülen hipertansiyon bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Bildirilen oranlar değişebilmekle birlikte % 5- 10 arasındadır (6, 7).

Sağlıklı gebeliklerde fizyolojik değişiklikler oluşmaktadır. Preeklampsinin muhtemel patofizyolojisinin daha iyi anlaşılabilmesi için normal gebelikte oluşan fizyolojik olaylara değinmenin daha iyi olacağını düşünmekteyiz.

GEBELİKTE OLUŞAN HEMODİNAMİK VE HEMATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Normal bir gebelikte termde, kan hacmi gebe olunmayan dönemlere göre % 40–45 artmaktadır (8). Kan hacmindeki değişiklik, hem eritrosit hem de plazmada meydana gelen artıştan kaynaklanmaktadır. Şekil 1’de plazma ve eritrositlerin gebelik haftasına göre değişimi izlenmektedir.

Şekil 1. Kan hacmi, plazma hacmi ve kandaki kırmızı hücrelerin gebelik haftasına göre değişimi



Eritroid serinin oranca % 33, hacimce yaklaşık 450 ml arttığı bildirilmektedir. Plazma artışı ise oranca % 45 olduğu için gebelerde fizyolojik anemi gelişebilir. Yinede bu artışlar kişisel farklılıklar gösterebilmektedir. Bazı gebelerde artış % 100 olabilirken, bazı gebelerde artış çok hafif olabilmektedir (9). Gebeliğe bağlı hipervoleminin çok önemli fonksiyonları bulunmaktadır;

1. Büyümüş uterus ve onun hipertrofiye olmuş damarlarına yeterli kan akımını sağlamak.

2. Anne ve fetüsü ayakta ve yatar pozisyonundaki bozuk venöz dönüşün zararlı etkilerinden korumak.

3. Anneyi doğumdaki kan kayıplarının yan etkilerinden korumak.

Gebelikte plazma akımı % 75, glomerüler filtrasyon hızı % 50 oranında artmaktadır. Kan üre azotu (BUN), kreatin (Cre) ve ürik asit değerleri ikinci trimesterde belirgin olarak azalmakta iken kreatin klirensi % 50 oranında artmakta ve terme kadar yüksek kalmaktadır (10). Gebelikte renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi belirgin olarak aktive olmakta, plazma renin aktivitesi, anjiyotensin II ve aldosteron düzeyi artmakta ve terme kadar yüksek kalmaktadır. Gebelik sırasında anjiyotensin II yüksek olmasına rağmen kan basıncında meydana gelen düşme, gebelerin anjiyotensin II'nin pressör etkisine dirençli olduğunu bize göstermektedir. Bazı araştırmacılar bu dirençteki düşmeyi, periferik vasküler dirençte azalmaya neden olan vazodilatör mediyatörlere bağlamaktadır. Bu maddelerin prostasiklin (PG I₂) prostaglandin (PG) E ve nitrik oksid (NO) olduğu bilinmektedir. Gebelikte maternal kan hacmi ve kalp atım hacmi artmakta bu duruma ise renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve fetoplental üniteye artmış östrojen neden olmaktadır (11).

Normal gebelikte; fibrinojen, F VII, F VIII, F IX ve F X düzeyleri artış göstermektedir. Gebe olmayan yaşlıları ile karşılaştırıldığında artmış tromboza eğilim gebeliğin protrombotik bir durum olarak nitelendirilmesine neden olmuştur (12). Normal gebelikte; fibrin, trombin ve trombin-antitrombin kompleksi artmaktadır (13).

GEBELİKTE GÖRÜLEN HİPERTANSİYONUN SINIFLANDIRILMASI

Uluslararası Hipertansiyon Cemiyeti'nin kabul ettiği sınıflama sistemi günümüzde halen geçerliliğini korumakta olup pek çok klinik tarafından

kullanılmaktadır. Tablo I’de kabul edilen sınıflandırmaya dair veriler sunulmuştur (1).

Tablo I. Uluslararası Hipertansiyon Cemiyeti’nin kabul ettiği sınıflama sistemi

Gestasyonel Hipertansiyon	Preeklampsinin Major Kriterleri	Preeklampsinin Minör Kriterleri	Eklampsi	Süperimpoze Preeklampsi	Kronik Hipertansiyon
Proteinüri (-)	160/110 mm Hg’ya büyük veya eşit hipertansiyon varlığı	20. haftadan sonra 140/90 mm Hg’ya eşit veya yüksek tansiyon saptanması.	Konvülziyon	Hipertansiyonu olduğu bilinen hastada 20. haftasından sonra proteinüri olması.	Tansiyonun gebelikten veya 20. haftadan önce 140/90 mm Hg veya üzerinde olması
İlk kez gebelikte saptanan 140/90 mm Hg’ dan fazla tansiyon.	Proteinürinin 2gr/24h veya stikle iki veya daha fazla pozitiflik.	24 saatlik idrarda 300 mg proteinüri veya stikle bir pozitif proteinüri varlığı.		20. gebelik haftasından sonra hipertansiyon ve proteinürisi olduğu bilinen hastada tansiyon artışı veya Plt < 100.000 olması.	12.haftadan sonra devam eden ve 20. haftadan önce saptanan 140/90 mm Hg veya üzeri tansiyon.
Tansiyonun 12. haftada normale dönmesi beklenir.	*Serum Cre > 1.2				
Sadece postpartum tanı mümkün.	*Plt < 100.000 mm ³				
Hasta preeklampsinin diğer bulgularını gösterebilir.	Mikroanjiopatik hemoliz veya LDH artışı				
	AST ve ALT artışı*				
	Başağrısı, vizüel veya serebral rahatsızlık				
	Epigastrik ağrı				

*AST: Aspartat aminotransferaz ALT: Alanin aminotransferaz LDH: Laktat dehidrojenaz Cre: Kreatinin

Kronik Hipertansiyon:

Gebelikte kronik hipertansiyon sıklığı % 1 oranında bildirilmektedir. Kronik hipertansiyon gebelikten öncede bulunan veya gebeliğin 20. haftasından önce sistolik kan basıncının 140 mm Hg veya üzeri, diastolik kan basıncının ise 90 mm Hg veya üzeri olduğu durum olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca puerperyum ve sonrası kan basıncı yüksekliğinin devam ettiği durum da kronik hipertansiyon olarak adlandırılabilir (7). Kronik hipertansif gebelerde preeklampsi gelişsin veya gelişmesin IUGR veya fetal ölüm gelişme ihtimali çok yüksek olarak bildirilmektedir (14).

Preeklampsi-Eklampsi:

Gebelerde preeklampsi görülme sıklığı çok farklı insidanslar verilmesine, coğrafi bölgelere göre farklılık göstermesine rağmen primigravidlerde % 10–14, multigravidlerde ise % 5.7–7.3 arasında bildirilmiştir. Avrupa’da ise bu oran nulliparlar için % 2–7 arasında değişebilmektedir (15).

Preeklampsi genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan sistolik kan basıncının 140 mm Hg veya üzeri, diastolik kan basıncının 90 mm Hg veya üzeri olduğu durum olarak tanımlanmaktadır. Bunun yanı sıra 24 saatlik idrarda 300 mg/dl’den daha fazla proteinüri ve ödemin varlığı tanıya yardımcı olmakla beraber bu iki parametrenin varlığı veya yokluğu tanı için şart kabul edilmemektedir (7).

Hastanın 20. gebelik haftasından sonraki takipleri biliniyor ise kan basıncı ortalamalarında sistolik kan basıncında 30 mm Hg, diastolik kan basıncında 15 mm Hg veya üzerindeki artışlar preeklampsi tanısını koymakta anlamlı kabul edilmektedir. Eklampsi ise diğer konvülziyon nedenleri ekarte edildikten sonra başka bir nedene bağlanamayan konvülziyonlar olarak tanımlanmaktadır (7). Bu konvülziyonlar grand-mall’dır ve doğumdan önce, sonra veya doğum sırasında ortaya çıkabilirler.

Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi:

Daha önceden hipertansif olduğu bilinen gebelerde sistolik kan basıncında 30 mm Hg veya üzerinde artış, diastolik kan basıncında 15 mm Hg veya üzerinde artış olması ya da ortalama arteriel basınçta 20 mm Hg veya üzerinde artış olmasıdır.

Bütün bu bulgulara tanısal olarak şart olmayan ancak tanıya yardımcı olan proteinüri ve ödem eklenebilir. Kronik hipertansiyonun hafif şeklinde preeklampsi oranı % 5.2 – 18.8 arasında iken şiddetli şeklinde bu oran % 54–100 olarak değişmektedir. Bu hastalarda kullanılan antihipertansif tedavi preeklampsi gelişmesini engellemede yetersiz kalabilmektedir (13).

Preeklampsi ağır ve hafif olarak ikiye ayrılmaktadır. Bu ayrımın doğru ve kesin olarak yapılması klinik olarak önemli olabilir. Ağır preeklampsi ve hafif preeklampsinin ayrımı için kriterler Tablo II’de sunulmuştur.

Tablo II. Ağır ve hafif preeklampsinin ayrımı için kriterler.

Anormal bulgu	Hafif	Ağır
Diastolik kan basıncı	< 100 mm Hg	110 mm Hg ve üzeri
Proteinüri	Eser-1+ arası	Sebat eden 2+ ve üzeri
Baş ağrısı	Yok	Var
Görme bozukluğu	Yok	Var
Üst karın ağrısı	Yok	Var
Oligüri	Yok	Var
Konvülsiyon	Yok	Var (eklampsi)
Cre	Normal	Artmış
Trombositopeni	Yok	Var
Karaciğer enzim artışı	Minimal	Belirgin
IUGR	Yok	Var
Pulmoner ödem	Yok	Var

Geçici Hipertansiyon:

Gebelik esnasında veya doğum sonrası ilk 24 saat içinde ortaya çıkan ve on gün içinde normale dönen kan basıncı yüksekliği olarak tanımlanmaktadır. Preeklampsinin diğer bulguları yoktur. Bu durumun ileride kronik hipertansiyon gelişmesi açısından risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (7, 10).

HELLP Sendromu:

Yukarıdaki sınıflamalara ilave olarak preeklamsi ve eklampsililerin % 20'sinde görülen hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği, platelet sayısında azalma (HELLP) ile karakterize bir durumu ifade etmektedir. Beyin ve böbrekler başta olmak üzere pek çok organ tutulumu olabilir bu duruma yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu (DİK) eşlik edebilir (16). HELLP sendromu gelişen hastalarda kötü fetal sonuçlar görülmektedir. İntrauterin ölüm oranı % 19.3 yenidoğan dönemindeki ölüm oranı % 17.4, IUGR oranı % 31.6'dır (17).

Geçmişe yönelik 16 adet çoğu vaka kontrollü çalışma tarandığında HELLP sendromlu hastaların % 4.5-26'sında FVL mutasyonu ile pozitif korelasyon bulunmuştur (18).

Preeklampsiye Yatkınlığı Arttıran Durumlar:

Preeklampsiye yatkınlığı arttıran durumlar incelendiğinde kadına, erkeğe ve çocuğa ait faktörler olarak üçe ayrılabilir. Tablo III'de preeklampsi için risk faktörleri görülebilmektedir.

Tablo III. Preeklampsiye yatkınlığı arttıran durumlar

HASTA İLE İLGİLİ FAKTÖRLER	PARTNER İLE İLGİLİ FAKTÖRLER	GEBELİKLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER
Yaş	Tek eşlilik	Çoğul gebelik
Nulliparite	Sınırlı sperm maruziyeti	Hidrops fetalis
Daha önce preeklampsi geçirmiş olmak	Donör inseminasyon	Kromozom anomalileri (trizomi 13 triploidi)
Ailesel preeklampsi anamnezi	Oosit donasyonu	Mol hidatiform
Annenin spesifik bazı hastalıkları	Daha önceki gebeliğinde preeklampsi geçiren kadının kocası ile evli olmak	
Esansiyel hipertansiyon		
Bazı spesifik renal hastalıklar		
Obesite		
İnsulin rezistansı, Diabetes mellitus		
Trombofililer		
Otoimmün hastalıklar (SLE)		

PREEKLAMPSİNİN PATOFİZYOLOJİSİ:

Preeklampsinin patofizyolojisini açıklamaya çalışan teoriler dört ana başlık altında toplanabilir;

1. Preeklampsinin plasentasyon ve immünolojik teorileri.
2. Plasental debris ve sinsityotrofoblastların dökülme teorileri.
3. Endotelial hücre aktivasyon ve inflamasyon teorileri.
4. Genler ve genetik etkilenme teorileri.

Preeklampsinin Plasentasyon ve İmmünolojik Teorileri

Plasentasyon direkt olmasa da, inflamatuvar sitokinleri arttırarak preeklampsiye eğilimi arttırmaktadır. Bu olayda belirleyici iki faktör sitokinlerin artış miktarı ve artan sitokoinlere annenin verdiği immünolojik yanıt olmaktadır. Artan sitokinlerin fetal genlere, yanıtın anneye ait genlere bağlı olduğu düşünülmektedir (19).

Bugünkü epidemiyolojik çalışmalar; annenin bebeğe karşı immünolojik bir maladaptasyonun olduğunu düşündürmektedir (20). Kadın genital yolunda biriken sperm bazı allerjik olayları başlatmaktadır. Bu inflamatuvar cevabı oluşturan temel neden seminal vezikül kaynaklı transforming growth faktör β -1'dir (TGFB-1). Oluşan inflamatuvar cevap tip II immün yanıttır. Paternal antijenlere karşı oluşan tip II immün yanıtın tip I 'e dönüşmesini TGFB-1'in engellediği düşünülmektedir. Bu durumun küçük plasenta ve fetüsün kötü gelişimi ile ilgili olduğu savunulmaktadır (21).

Peter ve ark. (22) sperm maruziyetinin mukozal alloimmünizasyona neden olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu durum sınırlı sperm maruziyeti olan gençlerde neden preeklampsinin fazla görüldüğünü açıklayabilir. Wang ve ark. (21) sperm hücreleri ile taşınan, daha önce sperme maruz kalmış büyük kısmı koruyucu etkisi olan antijeni göstermişlerdir. Azospermisi olup, cerrahi olarak sperm alınarak intra stoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yapılan hastalarda, masturbasyonla sperm toplanıp, klasik ICSI yapılan hastalara göre preeklampsi riski 3 kat daha fazla görülmektedir (23). Bu yüzden tekrarlayan antijen maruziyetinin çevresel sitokinlerinde etkisiyle (ör: TGFB-1) mukozal tolerans için gerekli olduğu düşünülmektedir (24).

Erken gestasyonel haftalarda sitotroblastik topluluk villusların uç kısmına yayılır ve trofoblastik topluluğu penetre ederek sinisityotroblastların üzerinden kayar, böylece sitotroblastik tabakayı oluştururlar. Trofoblastik hücreler desidual tabakaya girip plasental yatağın myometriyumuna invaze olmaktadır. Öncelikle spiral arter girişleri ile temas haline geçip oradan lümene invaze olurlar, sonra da spiral arterlerin media tabakasına ulaşarak buradaki elastik kas ve sinir dokularını parçalarlar. Trofoblastik hücreler damar duvarı ile birleşerek, endotel tabakasını yeniden yapılandırır. Bu fizyolojik değişiklikler annenin vazomotor kontrolünde olmayan düşük dirençli arteriolar sistemi oluşturmakta böylelikle fetusun büyümesi

için yeterli kan akımını sağlamış olmaktadır. Gebeliğin erken dönemlerinde sitotrofoblast plakları annenin güçlü kan akımından fetusu korumak için adeta bir kapakçık gibi davranarak intervillöz boşluktaki kan akımını ayarlarlar (25). Bazı otörler preeklampside bu mekanizmanın bozulduğunu, sitotrofoblastların adezyon reseptör fenotipini endotel hücre reseptörlerine benzetme özelliğini kaybettiğini ileri sürmüşlerdir. Bu hipotezle ilgili olarak, başlangıçta endovasküler trofoblast invazyonu olduğu için özellikle natural killer hücrelerin (NK) ve interstisyel trofoblastların erken dönemdeki bozukluklardan sorumlu oldukları iddia edilmektedir (26).

Dopler çalışmaları göstermiştir ki; ilk trimesterdeki intervillöz boşlukta sürekli kan akımının saptanması kötü obstetrik sonuçlarla ilişkili olup, normal gebeliklerde gerçek kan akımı ancak 12. haftada saptanabilmektedir (27). Burada önemli kabul edilen bir nokta da endovasküler trofoblastik invazyonun interstisyel invazyonun doğal bir parçası gibi görünmesidir. Gerçek desidua plasentasyonun ancak invazyonu sırasında oluşmaktadır (28). Fetal beyin gelişiminin uzun sürmesi; insanlarda plasentasyonun uzun olmasına bağlanmaktadır (29).

Uterus mukozası gebelik daha oluşmadan progesteronun etkisiyle, desiduya transforme olmaktadır. Luteal fazda gerçekleşen lökosit invazyonu, bunun en belirgin bulgusudur. Bu durum muhtemel bir implantasyona zemin hazırlamaktadır. Gebeliğin erken safhalarında muhtemelen kandan geldiği düşünülen NK hücreleri, invaze olmaya hazırlanan sitotrofoblastlar etrafında kümelenmektedir. NK hücreleri mid-gestasyon sırasında progresif olarak kaybolmaktadır. Bu durum sitotrofoblast invazyonu ile eş zamanlılık göstermektedir (30). Uterusta bulunan NK hücreleri, anjiyogenezis ve vasküler stabilite sağlayan bazı sitokinler salgılamaktadır. Bu sitokinlerin vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), plasental büyüme faktörü ve anjiyopoetin 2 olduğu sanılmaktadır (31).

Bazı yazarlar, T hücreleri uniform olduğu ve preeklampside bu hücreler arasında karşılıklı etkileşim olmadığı için immün maladaptasyon teorisinin preeklampsiyi tam olarak açıklayamayacağını ileri sürmüştür. Bu görüş, desidual lenfoid hücrelerinde dominant hücrelerin NK hücreleri olduğu kanıtlandıktan sonra daha fazla ağırlık kazanmaya başlamıştır (32). NK hücrelerinin gerek sitokin salgılama, gerek öldürme fonksiyonu asıl olarak sitokinler tarafından arttırılmaktadır. Bu sitokinler arasında interferon (IFN) alfa, IFN beta, interlökin (IL) 2, IL 12 ve IL 15 yer almaktadır. NK

hücrelerinin bu sitokinler yolu ile bazı insan lökosit antijenlerinin (HLA) subgrupları ile etkileşerek plasentasyonu, dolayısıyla da preeklampsiyi etkilediği savunulmaktadır (30).

Plasental Debris ve Sinsityotrofoblastların Dökülmesi Teorileri

Sinsityotrofoblastların dökülmesi, bir tür sinsityal yenilenme olup sağlıklı bir gebeliğin özelliğidir ancak bu durum preeklampside artmış olarak bildirilmektedir. Sinsityal yüzeydeki yenilenme apoptozise bağlı kontrol altında tutulmaktadır dolayısıyla pek çok araştırmacı apoptozis ile preeklampsi arasında bir ilişki olabileceğini savunmaktadır (33). Sinsityal dökülmede artış; preeklampitik gebelerde maternal dolaşımında fetal deoksiribonükleik asid (DNA) ile sitokeratin artışı olarak kendini gösterebilir (35).

Apoptozisi arttıran mekanizmalar tartışma konusudur. İskemi ve reperfüzyon atakları buna bağlı olarak oluşan oksidatif stres, ana patolojik tetikleyici olarak düşünülmektedir. Bunlar dışında akut ateros ve spiral arter trombozu, plasental iskemi ve infarktın diğer nedenlerindedir (35). Özellikle ilk trimesterde plasental çevre ve göreceli olarak oluşan hipoksi, fizyolojik olarak önemli olabilir çünkü Salomon ve ark. (36) yaptıkları çalışmada gebeliğin 7–13. haftalarında artmış inhibin A ve normal leptin düzeyinin preeklampsi ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Plasental, maternal ve fetal komponentlerin yakın olmayan ilişkisi, plasental iskeminin major veya tek neden olamayacağını düşündürmektedir (37). İmmün veya inflamatuvar süreçler alternatif bir açıklama ortaya koymaktadır. Apoptozise aracılık ettiği düşünülen bazı sitokinlerin (IL 2, INF gamma, tümör nekroz faktör (TNF) alfa ve FAS-FAS ligandı) fetal veya maternal immün maladaptasyona neden olabileceği düşünülmektedir (38). Preeklampitik kadınların serumlarında artmış bulunan FAS aracılı apoptozis mediyatörünün, trofoblast viabilitesini azalttığı gösterilmiştir (39).

Plasental debris artışının inflamatuvar cevaba sekonder veya spesifik immün hatırlama yolu ile olduğu düşünülmektedir. Monosit ve nötrofiller trofoblast mikro partiküllerine bağlanarak IL 12, süperoksit radikallerini ve TNF salgılarını arttırabilmektedir (40, 41). Kısmi olarak TNF'nin endotelial hücreleri aktive ettiği, bunun sonucunda mikrovasküler düzeyde protein kaçağı olduğu, bunda asetil kolin aracılı vazodilatasyonu engellediği bulunmuştur. Muhtemel plasental TNF kaynaklarının, villöz stromal hücreler ve makrofajlar olduğu sanılmaktadır (42).

Makrofaj ve monositlerden kaynaklanan IL 12, preeklampside T helper 1 reaksiyonları için önemlidir. NK hücreleri ve T hücrelerinden salgılanan IL 12, TNF'nin potent bir stimülatörüdür. Özellikle monositlerden salgılanan IL 12'nin TNF salgılatıcı etkisinin preeklamptik hastalarda ani kötüleşmeyi açıkladığı düşünülmektedir (40).

Endotelyal Hücre Aktivasyonu ve İnflamasyonuna Dair Teoriler

Preeklampsinin iskemi sonrası reperfüze plasentadan mı, yoksa uygunsuz ya da aşırı immün maternal cevaptan mı kaynaklandığı tam bilinmemektedir. Endotelyal hücreler ise patofizyolojide önemli rol oynamaktadır. Endoteli konu alan birçok çalışma, prostasiklin ve tromboksan imbalansı üzerine yoğunlaşmıştır (32). Endotelyal hücre geçirgenliğinde artış ve platelet agregasyonunu içeren, uygunsuz endotelyal hücre aktivasyonu veya disfonksiyonu preeklampsinin özelliklerindedir (43).

Endotelyal hücre disfonksiyonu; nitrik oksid (NO), PG E2 ve PG I2 gibi bazı vazodilatör mediyatörlerin salgılanmasını bozabilir. Tromboksan A2 (TX A2)/PG I2 oranının artışının, uteroplasental kan akımını azaltacağı, spiral arterlerde tromboz ve plasental infarktlara neden olabileceği düşünülmektedir. Yine endotelyal hücre disfonksiyonu ile plt agregasyonunda artış, trombin ve fibrin oluşumunda artış görülebilir (44). Bugünkü çalışmalar gebeliğin 23–25. haftalarında asimetric dimetil arjinin artışının daha sonra preeklampsi gelişiminde rolü olduğunu öne sürmektedir. Bu da c GMP ve NO sentezinin önemini ortaya koymaktadır (45).

Redman ve ark. (46) pıhtılaşma aktivasyonu, kompensatuar sistemlerin aktivasyonu ve intravasküler lökosit reaksiyonlarının, sistemik inflamatuar yanıtın bir göstergesi olduğunu ileri sürmüşlerdir. Burada kilit rol oynadığı öne sürülen maternal inflamatuar yanıt sağlıklı bir gebeliğin olağan bulgusudur ancak bu yanıt preeklampside daha belirgin olarak karşımıza çıkmaktadır (19).

Trombofili, preeklampsiye katkıda bulunan faktörlerden birisidir. Çift vuruş hipotezine göre trombofili preeklampsiyi açığa çıkarıyor (birinci vuruş) veya ortaya çıkmış hastalığı sürdürüyor olabilir (ikinci vuruş). Spiral arterlerdeki sitotrofoblastlar, apoptozis veya artmış sitotrofoblast apoptozisi, kanda fibrin depositlerinin oluşumuna ve trombosit aktivasyonuna neden olabilmektedir (47).

Bugün kabul edilen, fetal trombofilinin plasental vaskülopati yaptığına dair delillerin yeterli olmadığıdır ancak bu konuda tartışmalar devam etmektedir (48).

Genler ve Genetik Etkilenme Teorileri

Genetik teoriye göre fetal genler gelen besinleri ve maternal kan basıncını arttırıcı, anneye ait genler ise uygun şartları sağlayacak şekilde besinleri sınırlandırıcı ve kan basıncını azaltıcı etkisine göre seçilirler ancak ilginç olarak fetus genlerini anne ve babasından almaktadır. Uteroplasental kan akımı yetersiz olduğu zaman, endotelial disfonksiyon plasental olmayan kan akımını arttırarak fetusu koruyan bir evrim geçirir (49).

Sağlıklı bir gebelikte endovasküler trofoblastlar ve desidual lökositlerin (özellikle NK) uygun etkileşimi sonucu vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve plasenta kaynaklı büyüme faktörü (PIGF) salınımı artar (32). Serbest VEGF'nin; normal bir gebelikte artmış bulunan inflamatuvar strese endotelial koruduğu düşünülmektedir. Maynard ve ark. (50) preeklampside plasental kaynaklı vasküler endotelial büyüme faktörü (sFlt), VEGF ve PIGF antagonistlerinin arttığını doğumdan sonra artmış olan sFlt azaldığını savunmaktadırlar. Başka otörler preeklampside artmış olan sFlt konsantrasyonunun, azalmış VEGF ve PIGF ile uyumlu olduğunu bulmuşlar ve bu sitokinlerin kan düzeylerinin değişiminin endotelial disfonksiyona neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Dolayısıyla preeklampside artan sFlt konsantrasyonu hastalığın şiddetinin belirlenmesinde önem kazanmış görünmektedir (51).

İlk trimesterde ileride IUGR veya preeklampsi geliştirecek hastaların tahmin edilebilmesi için bu belirteçler çalışılmış, ilk trimesterde PIGF'nin azalırken, sFlt'nin düzeyinde kontrol grubuna göre değişiklik olmadığı bulunmuştur. Bunun sonucunda anjiyogenetik faktörler ve kısmen PIGF'nin erken plasental gelişim için gerekli olabileceğini, daha geç ortaya çıkan sFlt'nin fetüsü koruyucu ve annenin cevabını (ör: tansiyonun sistemik düzeyi) belirleyici olduğu düşünülmüştür (52).

Nilsson ve ark. (53) preeklampsinin yaklaşık % 31'inin, gestasyonel hipertansiyonun ise % 20'sinin herediter olduğunu ileri sürmüşlerdir. Şimdiye kadar preeklampsi için tek başına etkili olabilen bir gen saptanamamıştır varsa da gerçekten reproduktif olarak büyük bir avantaj sağlamadıkça, hatalı genin evrimsel olarak yok edileceği varsayılmaktadır. Bu gün giderek artan sayıda genin, anneye ait

inflamatuvar cevap oluşturarak hematopoetik sistem ve kardiyovasküler sistemi etkilediği savunulmaktadır. Genom çalışmalarında saptanan son üç preeklampitik lokus; 2p12, 2p25 ve 9p13 olarak bildirilmiştir (54).

Birçok gen bulunmasına rağmen bu lokuslardaki sekresyonlar sadece bazı populasyonlar için geçerli olup sadece preeklampsinin küçük bir bölümünü açıklamada kullanılabileceği düşünülmektedir. Epigenetik özellikler preeklampsi çalışmalarının temelini oluşturmaktadır. Oudejans ve ark. (55) 10q.22.1 lokusunun şüpheli olduğunu ileri sürmüşlerdir. Haplotip analizleri, bu genlerin ailesel geçişinin farklılık gösterdiğini savunmaktadır. Etkilenen hastalarda geçişin anneye ait genlerle olduğu, babaya ait genlerin bu geçişte rol oynamadığı düşünülmektedir.

NORMAL KOAGÜLASYON VE HİPERKOAGUABİLİTE NEDENLERİ

Normal hemostazda damarlar, trombositler, plazma koagülasyon faktörleri, fibrinolitik faktörler ve bu faktörlerin inhibitörleri rol oynamaktadır. Bir damar zedelendiğinde damar distalinde vazokonstriksiyon, trombosit tıkaçı ve fibrin oluşumu meydana gelmektedir (56). Damar duvarındaki defekt küçük ise trombosit tıkaçı oluşumu yeterlidir, defekt büyük olduğunda ise fibrin pıhtılaşması gerekmektedir. Damar duvarı zedelendiğinde bu bölgeye trombosit adezyonu olmakta sonrasında salgılanan sitokinlerin etkisiyle diğer trombositlerin de adezyon ve agregasyonları uyarılmaktadır (57).

Tablo IV’de pıhtılaşma faktörleri sunulmuştur. Bu faktörlerden F VIII ve vWF endotelial hücrelerde sentez edilmekteyken, F III fibroblastlarda ve subendotelial hücrelerde, diğer tüm faktörler ise karaciğerde sentez edilmektedir (57).

Tablo IV. Pıhtılaşma faktörleri

PIHTILAŞMA FAKTÖRLERİ			
Faktör I	Fibrinojen	Faktör VIII	Antihemofilik faktör
Faktör II	Protrombin	Faktör IX	Cristmas faktör
Faktör III	Doku faktörü	Faktör X	Stuart power faktör
Faktör IV	Kalsiyum	Faktör XI	Plazma tromboplastin
Faktör V	Labil faktör	Faktör XII	Hageman Faktör
Faktör VII	Stabil faktör	Faktör XIII	Fibrin stabilize edici faktör

Pıhtılaşma için ekstrensek ve intrinsek olmak üzere iki yol bulunmaktadır;

Ekstresek ve İntrensek Pıhtılaşma Yolları

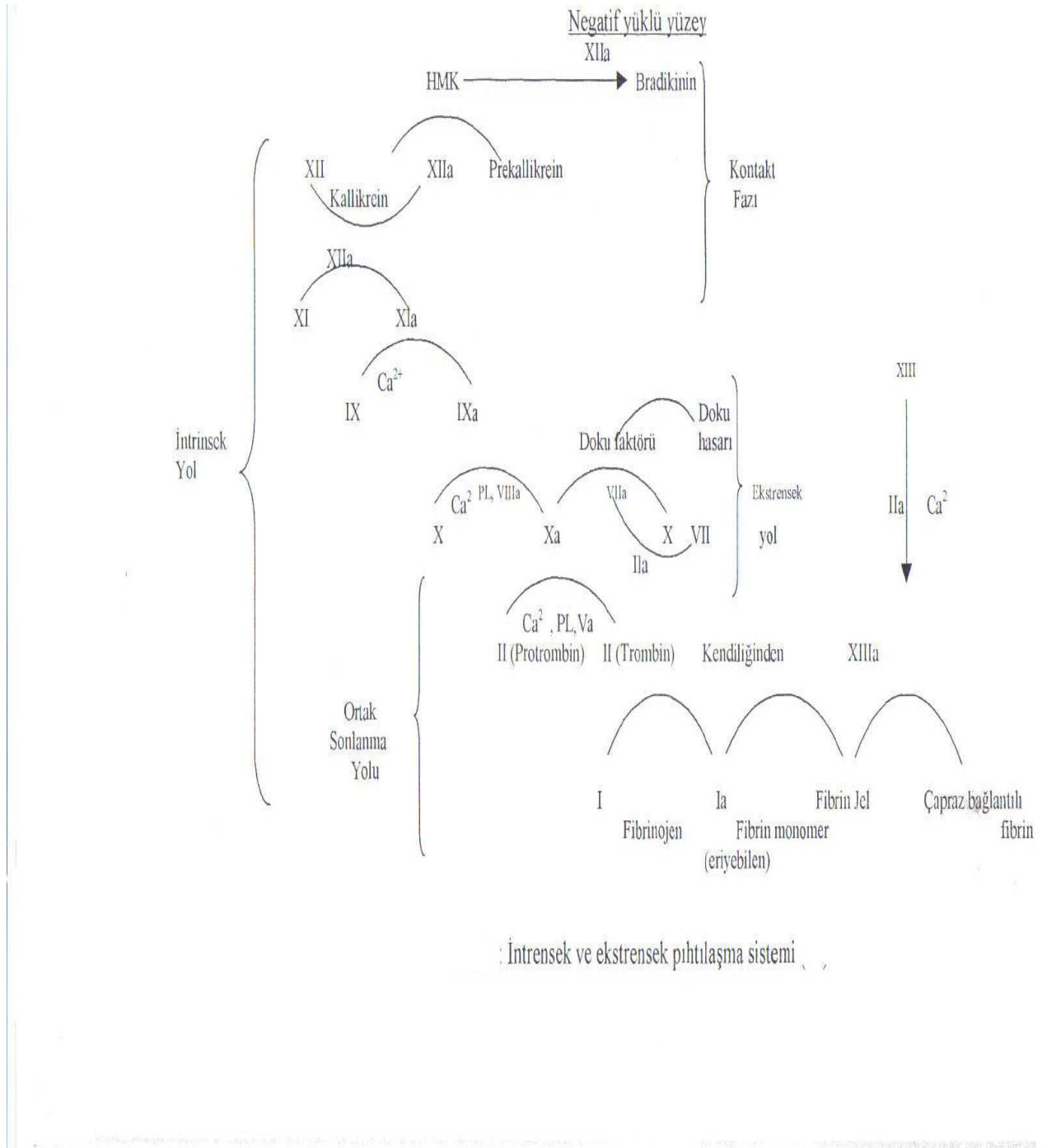
Kan akımının kısıtlandığı bir alanda veya doku hasarı olmaksızın anormal bir damar duvarına karşı yanıt olarak trombüs oluşumunun başlatılması, ekstresek yol tarafından yürütölmektedir. Doku hasarına yanıt olarak fibrin pıhtısı oluşumu için, intrensek yolun aktive olması gerekmektedir (58). Ekstresek ve intrensek yollar protrombinin trombine aktivasyonu ve fibrin pıhtısı teşkil etmek üzere fibrinojenin parçalanmasını kapsayan ortak bir sonlanma yolunda birleşirler (57).

İntrensek yolda bulunan pıhtılaşma faktörleri arasında; F VIII, F IX, F X, F XI, F XII'nin yanı sıra prekallikrein, yüksek moleküler ağırlıklı kininojen, kalsiyum ve trombosit fosfolipitleri yer almaktadır. Yüksek moleküler ağırlıklı kininojen, F XII ve F XI negatif yüklü aktifleyici bir yüzeye maruz kaldıklarında bu fazın başladığı bilinmektedir ve muhtemelen bunu negatif yüklü kollajen sağlamaktadır. Kontakt faz komponentleri aktifleyici bir yüzeye toplanınca, F XII kallikrein etkisi ile proteolizise uğrar böylece aktive edilmiş olmaktadır (F XIIa). F XIIa'da, prekallikreini uyararak kallikrein üretimini arttırmaktadır. F XIIa, F XI'i F XIa'yı aktive etmektedir. F XIIa Ca varlığında F IX'u F IXa'ya, bu da F X'nu F Xa'ya aktive etmektedir. Bundan sonra ortak yol başlamaktadır (55, 57).

Ekstresek yolda yer alan pıhtılaşma faktörleri arasında; doku faktörü (DF), F VII, F X ve kalsiyum bulunmaktadır. Bu yol, invivo koagölasyonun primer başlatıcısı olan DF salınımı ile başlatılmaktadır. DF plasenta, akciğer ve beyinde bol miktarda bulunmaktadır. Normal doğumda, travma sonrası, immünolojik endotelial hasarda DF artabilmektedir. (56, 57)

Ortak sonlanma yolu; intrensek veya ekstresek yolun herhangi biri tarafından üretilen F Xa'nın, protrombini trombine dönüştürmesi ile başlamaktadır. Trombin ise fibrinojeni fibrine dönüştürmenin yanı sıra F XIII'ü, F XIIIa'ya dönüştürmektedir. Oluşan F XIIIa ise fibrini stabilize edebilmektedir. Ekstresek pıhtılaşma sistemi, intrensek pıhtılaşma sistemi ve ortak yol Şekil 2'de sunulmuştur (58).

Şekil 2. Ekstresek ve intrinsek pıhtılaşma sistemi



Bazı fizyolojik ve patolojik durumlar da hiperkoaguabiliteye neden olabilmektedir. Bu nedenler eğer edinsel bazı faktörlere bağlı ise sekonder, ailesel bazı nedenlerle oluyorsa primer olarak kabul edilmektedir. Tablo V’de hiperkoaguabiliteye zemin hazırlayan primer ve sekonder sebepler sunulmuştur.

Tablo V. Hiperkoaguabiliteye neden olan durumlar

Primer Nedenler	Sekonder Nedenler
1.Prt C eksikliği	1.Gebelik
2.Prt S eksikliği	2.Puerperal dönem
3.AT III eksikliği	3.Oral kontraseptifler
4.APCR	4.Diabetes mellitus
5.Fibrinolitik anormallikler	5.Cerrahi sonrası
6.Homosistinüri	6.Travma
7.Ailesel Vaskülitler	7.Hiperlipidemi
	8.AFAS
	9.Vaskülitler

Protein C:

Prt C, karaciğer tarafından sentez edilen, K vitaminine bağımlı olan bir glikoproteindir. Dolaşımdaki miktarı 4mg/l, yarılanma ömrü 8 saat olarak bilinmektedir. Trombin-trombomodilin kompleksi tarafından aktive edilen prt C, sonrasında aktive protein C (APC)'ye dönüşmektedir. APC, F Va ve F VIIIa'yı inaktive edebilmektedir bu nedenle protein C doğal antikoagülan yolun anahtar komponenti olarak bilinmektedir (59).

Prt C eksikliğinin toplumdaki prevalansı % 0.2 - % 0.5'dir. Kalıtımı otozomal dominant olarak bildirilmiştir (60). İki tip eksikliği mevcuttur.

Tip1: Azalmış senteze bağlıdır. En fazla bu tip görülmektedir.

Tip2: Sentez normal ancak üretilen proteinin fonksiyonu normal değildir.

Tromboembolik hastalığı olan şahıslarda % 2–5 oranında, tekrarlayan tromboz atağı olan şahıslarda % 10–15 oranında, 30 yaşından önce meydana gelen trombozda ise % 50 oranında prt C eksikliği tespit edilmiştir. Homozigot prt C eksikliği olanlarda, yenidoğan döneminde purpura fulminans ve DİK görülebilir. Heterozigot eksikliği olanlarda ise tekrarlayan tromboz atakları meydana gelebilir. Ayrıca prt C eksikliğinin arteriyel tromboz ve inmeye neden olabileceği bilinmektedir. Kazanılmış

prt C eksikliği; karaciğer hastalıklarında, warfarin kullanımı sırasında, DİK'te ve renal hastalıklarda görülebilmektedir (59, 61).

Protein S:

Prt S, K vitaminine bağımlı, karaciğer, endotelial hücreler ve megakaryositlerde sentez edilebilen bir glikoproteindir. Plazma konsantrasyonu 250–353 nm, yarı ömrü 42 saat olarak bildirilmektedir (62). Prt S eksikliği toplumda % 0.03 ile % 1.3 oranında görülebilmektedir. Kalıtımı otozomal dominanttır (64).

Prt S eksikliği arteriyel tromboz ve enfarktüs ile ilişkili bulunmuştur. Prt S plazmada iki şekilde bulunabilir. Serbest prt S şeklinde (% 40'ı) ve kompleman sisteminde, kompleman 4b bağlayan protein'e (C4b-BP) bağlı (% 60'ı) olarak bulunabilmektedir. Aktif olan, serbest formudur (63). Üç tip prt S eksikliği bildirilmiştir (59, 65);

Tip 1: Hem total hem serbest prt S eksiktir.

Tip 2: Fonksiyonel prt S eksikliği mevcuttur.

Tip 3: Serbest prt S düşüktür.

Paidas ve ark. (65) sağlıklı normal gebelik sonuçları olan hastaları, kötü gebelik sonuçları olan hastalarla 2. ve 3. trimesterde prt S seviyeleri açısından karşılaştırmışlardır. Kötü gebelik sonuçları olan grupta prt S düzeyi belirgin olarak düşük bulunmuş, bu grubun IUGR, preeklampsi, preterm eylem, preterm eylemle ilişkili erken membran rüptürü (EMR) ve postpartum kanama açısından riskli grubu oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir.

Prt S, antikoagülan yolda APC'nin F Va ve F VIIa'yı inaktifleştirmesini hızlandırmakta ayrıca APC'nin trombositlere ve endotelial hücrelere bağlanmasını hızlandırıcı bir faktör olarak rol oynamaktadır. Prt S, APC varlığından bağımsız olarak antikoagülan sistemde rol alabilir. Bu etkisini hücre yüzeyini sararak, F VII'nin yüzeye bağlanmasını engelleyerek göstermektedir (66).

Antitrombin III:

AT III karaciğerde sentez edilmektedir ve asıl görevi trombini inhibe etmektedir. Ayrıca diğer faktörlerden F Xa, F IXa ve F XIa'yı da inhibe edebilir. DF'nin artması, plazminojen aktivatörünün ve glikoz-amino-glikanların azalması AT III aktivitesini arttırabilmektedir. AT III seviyesindeki eksiklikler veya fonksiyonel aktivitesindeki

bozukluklar tromboz ile ilişkili bulunmuştur (67). Antitrombin III eksikliği en çok tromboz yapan trombofililer arasında gösterilmektedir. Bu mutasyona sahip kişilerde hayat boyu tromboz riski % 80-90'dır (60). Etkilenmiş hastalarda trombozların % 60'ı gebelikte, % 30'u ise puerperyum sırasında oluşmaktadır (65). İki tip antitrombin III eksikliği bildirilmiştir;

Tip 1: AT III sentezi azalmıştır.

Tip 2: Fonksiyonel defekt mevcuttur.

AT III eksikliği otozomal dominant geçiş göstermektedir. Kazanılmış AT III eksikliğine DİK, karaciğer hastalıkları, nefrotik sendrom, preeklampsi ve oral kontraseptif kullanımı sebep olabilmektedir (66).

Trombomodilin:

Trombomodilin asidik yapıda, integral yerleşimli membran proteini ve prt C'nin aktivasyonu için gerekmektedir. Trombomodilin birçok dokuda tespit edilmiştir bunlar arasında; lenfatik damarlar, monositler, megakaryositler, trombositler, makrofajlar ve düz kas hücreleri bulunmaktadır. Damarlarda trombomodilin özellikle kapiller seviyede yoğun olarak bulunmakla beraber büyük arter ve venlerde de bulunmaktadır (56).

Trombomodilin antikoagülan etkisini, trombinin inaktive ederek ve prt C aktivasyonuna neden olarak göstermektedir. Trombine trombomodilin bağlanması onun prokoagülan aktivitesini kaybettirir. Bu durumda trombinin fibrinojeni, F XIII'ü, trombositleri ve endotel hücreleri uyarıcı etkisi ortadan kalkmaktadır. Ayrıca trombomodilin antitrombin III ve heparan faktör II gibi farklı proteaz inhibitörleri vasıtasıyla trombinin etkisini ortadan kaldırarak, heparin benzeri aktivite gösterebilmektedir (66, 68).

Prt C, trombomodilinin trombine bağlanması yoluyla endotel hücrelerin yüzeyinde aktive olmaktadır ve APC, doğal antikoagülan yolun anahtar komponenti olarak kabul edilmektedir (59). APC, yüksek moleküler ağırlıklı homolog glikoproteinler olan F Va ve FV IIIa ile birleşerek onları etkisiz kılmaktadır. F VIII'in plazma konsantrasyonu 0.1–0.2 mg/l, FV'in plazma konsantrasyonu ise 10 mg/l'dir. Her iki protein de tek zincirli öncül proteinler olarak sentez edilirler ve bu

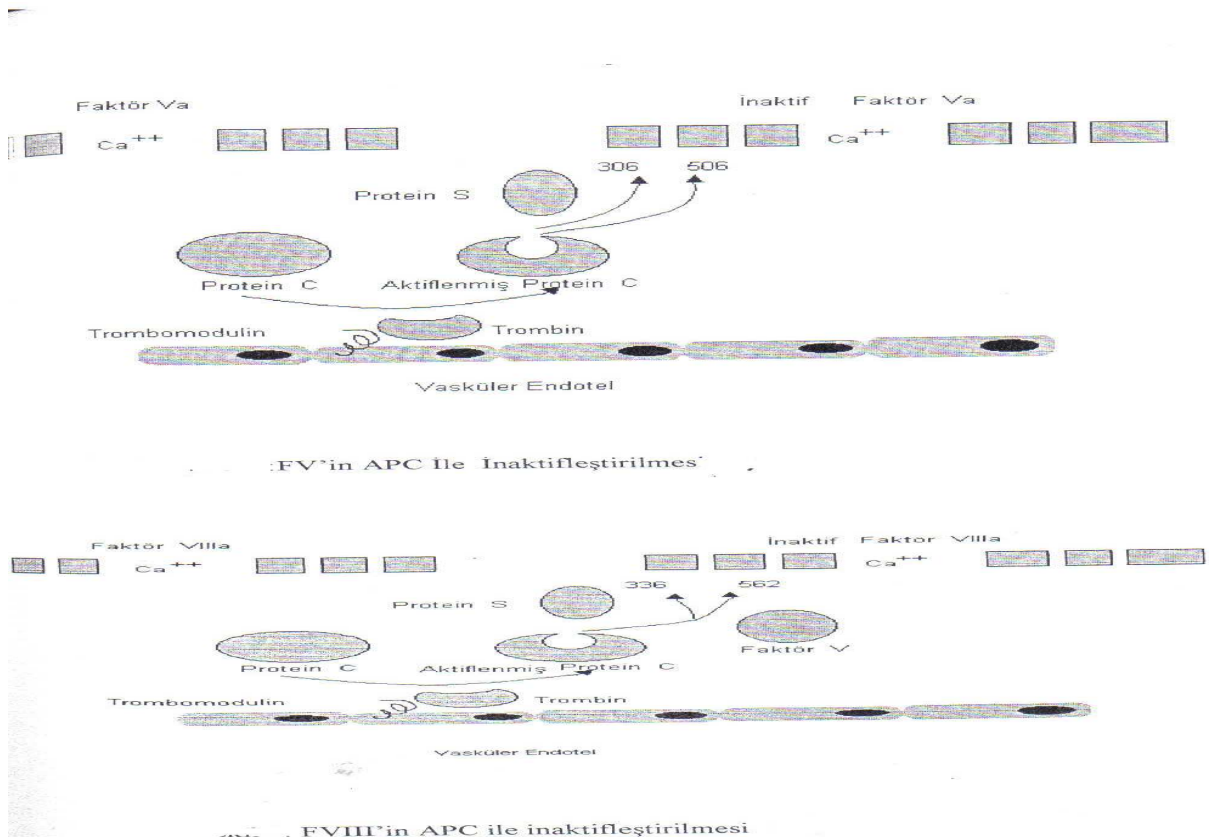
durumda F V ve F VIII çok az aktivite gösterebilmektedir. Bu faktörler, kan koagülasyon aktivasyonunun erken döneminde trombin veya F Xa etkisiyle proteolizise uğrayarak aktive olurlar. F Va, protrombin aktivasyonunu 1000 kat artırırken beraberinde F Xa'nın ise katalitik aktivitesini ve bu faktörün prokoagülan membranlara bağlanmasını arttırmaktadır (69, 70).

Aktive Protein C Direnci:

APC özellikle membrana bağlı bulunan F Va ve F VIIIa'yı hedef almaktadır. F Va ve F VIIIa'nın içerdiği çeşitli peptid bağları APC yoluyla kırılabilir. Bunlardan F Va'da, arjininin 306 ve 506 pozisyonlarındaki peptid bağlarında ayrılmalar meydana gelmesi sonucunda F Va'nın etkili inaktivasyonu sağlanır (70). Protein S bu reaksiyonda ko-faktör olarak yer alırken beraberinde normal F V'e ihtiyacı vardır (69).

Bu mekanizmaların bozulması durumunda APCR'den söz edilebilir ve bu durum tromboza zemin hazırlayan önemli nedenler arasında gösterilmektedir. APC'nin F V ve F VIII üzerindeki antikoagülan etkisi Şekil 3'te sunulmuştur.

Şekil 3. APC ile F V ve F VIII'in inaktivasyonu



APCR venöz trombozlu hastalarda % 20–60 oranında görülebilen, kalıtsal veya kazanılmış olabilen bir bozukluktur. Kalıtsal APCR'nin sebebi F V geninin 1691. nükleotidinde meydana gelen bir nokta mutasyondur. F V geninin 506. pozisyonunda yer alan arjinin ve glutaminin yer değiştirmesi sonucu meydana gelmektedir. Bu mutasyon % 1–15 oranında beyaz ırkta meydana gelmektedir. FVL normal prokoagülan özelliklere sahiptir ancak APC için kötü bir substrattır ve APC'ye direnç gösterir. Bu durum ise artmış tromboz riskiyle birlikte (69, 70). Bunun sonucunda kazanılmış veya kalıtsal APCR'nin plasental trombüslere yol açtığı, plasental yetmezliğe ve preeklampsiye neden olduğu pek çok yayın tarafından iddia edilmektedir (71).

Düzenleyici Proteinler ve Gebeliklerdeki Kan Seviyeleri

Bu proteinlerin gebelik boyunca izlediği değişimler önemlidir çünkü bu faktörlerdeki eksiklikler trombofili olarak adlandırılmaktadır. Bremme ve ark. prt C aktivitesinin gebelik boyunca anlamlı bir yönelim göstermediği ve referans sınırlar içinde kaldığını belirlemişlerdir (13). Yapılan başka bir çalışmada Faught ve ark. (72) fonksiyonel prt C değerlerinde anlamlı bir değişim olmadığını ileri sürmüşlerdir. APCR'ye neden olan FVL mutasyonunun bulunması, trombofililerde yeni varyasyonlar olduğunu ortaya koymuştur. Etkilenmiş kadınlarda bu direncin ölçümü güç olduğundan, DNA incelenmesinin önemli olduğunu vurgulamışlardır.

Fought ve ark. (72) toplam prt S seviyelerinin değişmeden kaldığını ancak serbest prt S seviyeleri birinci trimesterden ikinci trimestere dek anlamlı derecelerde düşmüş olduğunu ve gebelik boyunca düşük seviyelerde seyrettiğini göstermişlerdir. Gatti ve ark. (73) prt S antijeninde hiçbir değişim olmadığını bildirmişlerdir, bununla beraber prt S aktivitesinin normal kadınlara göre erken dönemde azalmış olduğunu ve gebelik boyunca bu aktivitedeki azalmanın sebat ettiğini göstermişlerdir.

Weenink ve ark. (74) AT III düzeylerinin gebelik boyunca değişmeden sabit kaldığını bununla beraber trombin-AT III düzeyinin giderek arttığını bulmuşlardır.

Akkiz Trombofili

Akkiz trombofilinin (AT) en sık nedeni AFAS olarak bilinmektedir. Herkes tarafından kabul edilen bir tanımlaması olmamakla birlikte genel kabul gören tanımlamalardan ilki; otoimmün belirteçlerden birisinin pozitifliği ile Tablo VI'daki klinik özelliklerden en az birisinin olmasıdır. Bu konuda kabul gören başka bir tanımlama ise; tekrarlayan arteriyel ve venöz trombüslerin, tekrarlayan gebelik kayıplarının, otoimmün belirteçlerden birisi ile birlikte bulunduğu durumu, AFAS olarak kabul etmektedir (75, 76). AFAS'lı hastalarda bulunabilecek klinik özellikleri Tablo VI'da sunulmuştur.

Tablo VI. AFAS'lı hastalarda klinik bulgular

Dermatolojik bulgular	Livedo retikülaris, yüzeysel tromboflebit, noktasal kanamalar, bacak ülserleri, cilt nekrozu
Nörolojik bulgular	Geçici iskemik atak, inme, demans, transvers myelopati, ensefalopati
Kardiak bulgular	Anjina, enfarktüs, koroner damar hastalığı, kalp içinde trombüs varlığı
Pulmoner bulgular	Pulmoner emboli ve hipertansiyon
Hematolojik bulgular	Trombositopeni, hemolitik anemi
Gastrointestinal bulgular	Budd-Chiari sendromu, hepatik enfarktüs
Renal bulgular	Glomerüler trombüs, renal yetmezlik, renal arter ve ven trombüsü
Obstetrik bulgular	Gebelik kaybı, IUGR, HELLP sendromu, oligohidroamnios
Oftalmolojik bulgular	Retinal ven ve arter oklüzyonu, oklüsiv vasküler retinopati, iskemik optik nöropati
Endokrinolojik bulgular	Adrenal yetmezlik
Kas iskelet sistemi	Avasküler kemik nekrozu

AFAS'ın otoimmün bir hastalıkla birlikteliği varsa sekonder, eğer sistemik bir hastalıkla bereber değilse primer hastalıktan sözedilmektedir. Etkilenen hastaların

yarısı primer, kalan yarısı ise sekonder olarak bildirilmiş olup her iki tipte de tromboz ve fetal kayıp açısından klinik fark olmadığı ileri sürülmüştür. Asemptomatik kadınların % 2'sinde bulunabilmektedir ancak bunun klinik önemi belirlenememiştir (77). Buna karşın gebelik komplikasyonu olan hastalarda, insidans % 11–61 arasında bildirilmektedir. Antikor testlerinin pozitif kabul edilebilmesi için; üç ay arayla en az iki kez testlerin tekrar edilmesi gerekir çünkü bazı enfeksiyonlar (varisella, rubella, adenovirüs, HIV) ve ilaç alımları (amoksisilin, hidralazin, klorpromazin) gibi geçici durumlarda yalancı pozitiflik olabilmektedir (78).

AFA'nın negatif yüklü fosfolipitlere doğrudan bağlanmadığı, bunu B2-glikoprotein-1 aracılığı ile gerçekleştirdiği gösterilmiştir (78). Histopatolojik lezyon büyük veya küçük damarların inflamatuvar olmayan trombotik oklüzyonu olup bu hastalardaki trombüs oluşumunun gerçek mekanizması bilinmemektedir. Antikoron kendisi pıhtılaşma zincirini başlatabilir veya altta yatan bir koagülasyon anormalliğinin (trombosit veya endotelial kökenli) işareti olabilir (75–77).

LA, protrombin ve F Xa'nın fosfolipitlere kalsiyum aracılı bağlanmasını inhibe etmektedir böylelikle protrombinin trombine dönüşümü engellenmiş olur. Bu hastaların % 40'ında sfiliz için yalancı pozitiflik söz konusu olabilir ve daha ziyade venöz trombozlarla seyrederek (77).

AKA ise arterial ve venöz trombozlarla seyretmekte olup LA'ya göre 5 kat daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Prematür koroner arter hastalığı, prematür serebrovasküler hastalık ve retinal vasküler hastalık bu antikor varlığında daha sık görülmekte olup bu antikorlar fosfolipit bağımlı koagülasyon testlerini uzatmamaktadır. İmmün globülin (Ig) G, M ve A tipi antikorların hepsinin tromboz yapabileceği ve yüksek antikor titrelerinin kötü obstetrik sonuçlarla birlikteliği sözkonusudur. Mevcut maternal ve fetal komplikasyonlar arasında; trombositopeni, tromboz, inme, steril endokardit (Libman Sacs endokarditi), emosyonel değişiklikler, tekrarlayan gebelik kayıpları, ani fetal ölüm, gestasyonel hipertansiyon ve buna bağlı erken doğumlar, uteroplental yetmezliğe bağlı IUGR, oligohidroamniyos ve non-reaktif non-stres test (NST) sayılabilmektedir (79). Branch ve ark. (80) 2006 yılında altı ayrı kontrollü, çift kör, randomize çalışmayı incelemişler; AFAS'ta fetal ölüm, preeklampsi ve prematür doğum insidanslarını sırasıyla % 4.5, % 10.5 ve % 10.5 olarak rapor etmişlerdir.

Faktör V Leiden Mutasyonu

Bu mutasyon APCR'nin en sık rastlanılan genetik nedeni olup tromboza eğilim yaratmaktadır. FVL molekülleri aktive prt C ile inaktivasyona dirençlidir. Leiden mutasyonu faktör V molekülünün 506. pozisyonundaki arjinin yerine glutamin gelmesi sonucu oluşmaktadır. Faktör Va, normalde 506. pozisyonundaki arjininden kırılarak inaktive edilebilmektedir. Bu mutasyonda 506. pozisyonunda arjinin yerine glutamin geçtiği için kırılma gerçekleşemez ve tromboza eğilimli bir durum meydana gelmektedir (81).

Genel populasyonda tahmini taşıyıcılık % 2–4 olarak bildirilmiştir. Bireysel veya ailevi tromboz öyküsü olanlarda % 20–60 olduğu tahmin edilmektedir. Derin ven trombozu olan tüm kadınların taranması önerilmektedir (81).

Protrombin Gen Mutasyonu

Protrombin geni 11. kromozomun uzun kolunda bulunmaktadır. Mutasyonu genotipik olarak homozigot veya heterozigot olabilir. Branch ve ark. (110) heterozigot mutasyonlarında da, protrombin düzeyi arttığı için tromboz riskinin 2.8 kat arttığını öne sürmüşlerdir. Tromboz ve gebeliğin beraber olduğu olgularda trombozların % 17'sinden sorumlu olduğu büyük çaplı çalışmalarla ortaya çıkarılmıştır. Bu mutasyona sağlıklı bireylerde % 2, tromboemboli hikâyesi olanlarda % 6 ve tromboemboli için yüksek riskli olgularda % 18 oranında rastlanılmıştır (82).

Hiperhomosisteinemi

Plazma homosistein seviyelerini çok sayıda enzim belirlemekte olup, bu enzimlerden herhangi birinde problem olması durumunda hiperhomosisteinemi gelişebilir. Bu durum ateroskleroz, tromboemboli, fetal nöral tüp defekti ve tekrarlayan abortus riski ile beraber görülmektedir. En sık karşılaşılan neden 5, 10 MTHFR'nin C 667 T termolabil mutasyonu olarak bildirilmiştir ve otozomal resesif geçmektedir. Bu mutasyona sahip bireylerde yaşam boyu tromboemboli riski % 10 olarak tanımlanmıştır. Bu normaden 2–5 misli fazladır (83). Bazı otörler kadınlarda homozigot olan mutasyonların prevalansını % 8 olarak bildirmiştir. MTHFR genindeki mutasyonların preeklampsi ile ilişkili olduğunu savunanlar olduğu gibi (3) bu ilişkiyi gösteremeyen yazarlarda vardır (84).

YÖNTEM VE GEREÇLER

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na müracaat eden 80 hipertansif ve 70 sağlıklı gebe çalışmaya alınmıştır. Çalışma grubunda 63 gebe, kontrol grubunda 53 gebe çalışmayı tamamlayabilmiştir. Toplam 116 olgu çalışmayı tamamlamasına rağmen; çalışmanın genetik sonuçları kontrol grubunda 45 hastada, çalışma grubunda 53 hastada DNA üretilemediğinden elde edilebilmiştir.

Çalışma grubuna kabul edilme kriterleri:

1. Yaşları 18–43 olması
2. Gebelik haftası 26–40 olması
3. 20. haftadan önce hipertansiyon hikayesi olmayan gebede tansiyonun 140/90 mm Hg ve üzeri olması (6 saat arayla en az iki kez yükseklik tespit edilmesi gerekmektedir.)
4. Bebeğinde anormallik saptanmamış olması
5. Sigara içmemek
6. Trombosit sayısı ve karaciğer enzimlerini etkileyecek bilinen hastalığının olmaması

Kontrol grubunda aranan özellikler:

Preeklampsi için sözü geçen kriterlerden üçüncü ve yedinci maddeler haricindeki özellikler esas alınmıştır.

Çalışma ve kontrol grubunda yer alan hastalardan, prematürite ve akciğer maturasyonu esas alınarak, 26–33 ve 34–40. gestasyonel haftalar olmak üzere ikişer grup oluşturulmuştur. 26–33. gestasyonel haftalarda yer alan preeklampitik (birinci

çalışma grubu) ve sağlıklı gebeler (birinci kontrol grubu) kendi aralarında, 34–40. gebelik haftalarında yer alan preeklampitik (ikinci çalışma grubu) ve sağlıklı gebeler (ikinci kontrol grubu) yine kendi aralarında karşılaştırıldı. Daha sonra karşılaştırmalar, preeklampsili gebelerle sağlıklı gebeler arasında topluca, haftalarına bakılmaksızın yapıldı.

Hastalardan özellikle belirtilen gebelik haftalarında; hemoglobin (Hb), beyaz küre (BK), Plt, BUN, Cre, AST, ALT, LDH, stikle proteinüri tespiti, kan gurubu ve çapraz karşılaştırma rutin olarak istenmiştir. Hematolojik belirteçlerden; fibrinojen, D-Dimer, AT III, prt C, prt S ve APCR immünolojik belirteçlerden; AKA Ig G ve M, AFA Ig G ve M ve LA genetik parametrelerden FVL mutasyonu, protrombin gen mutasyonu ve MTHFR gen mutasyonları araştırıldı. Çalışmaya alınan her hastadan 20 cc venöz kan alınıp 0,105 mol/L trisodyum sitrat içeren plastik tüplere konuldu. Bu örnekler aynı gün ilgili laboratuvarlarda kanlar bekletilmeden çalışıldı. Prt C, prt S, APCR, LA, AT III, fibrinojen ve D-Dimer Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dedeman Onkoloji Hastanesinde koagülometri cihazı ile (MDA II® Platelin® LS Durham/North Carolina/USA) ve ERCEP bioMérieux (Durham/North Carolina/USA) isimli kitle çalışıldı. Fibrinojen, APCR, LA, prt S clotting yöntemi ile AT III ve prt C kromojenik yöntemle, D-Dimer ise immünolojik yöntemle çalışıldı. AKA ve AFA, ELISA (enzyme-linked immunoassay) yöntemi kullanılarak Elisa Euroimmün kiti (Lübeck/Çek Cumhuriyeti) ile manuel olarak çalışıldı. Genetik değerlendirme sırasında, DNA üretilmesi için polimeraz zincir reaksiyon (PCR) aleti (Bio-rad i cycler Hercules/California/USA) ve kandan DNA izolasyonu için, DNA izolasyon kiti (EZNA®,Ankara/Türkiye) kullanıldı. AKA ve AFA için değerler iu/ml olarak, prt C, prt S, APCR, LA ve AT III %/ml olarak; D-Dimer mg/ml olarak, fibrinojen mg/dl olarak verildi. MTHFR, FVL ve protrombin için değerler normal, homozigot ve heterozigot olarak verildi.

İstatistiki analizler The Statistical Package for Social Scienses (SPSS) 13.0 (Chicago IL) kullanılarak yapıldı. Bütün sürekli değişkenlerin normalizasyonu için Kolmogorov-Smirnov metodu kullanılarak değerler ortalama \pm S.S. (standart sapma) ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Kontrol ve preeklampitik gruplar arasındaki farklılıkların karşılaştırılması için Mann Whitney U testi, kategorik değerlerin karşılaştırılması için Ki-Kare testi kullanıldı, p değeri Fischer Exact testi kullanılarak verildi.

BULGULAR

Çalışma ve kontrol gurubumuzu oluşturan gebelerin yaş, apgar skoru, fetal kayıp ve doğum ağırlığının karşılaştırılmasına dair veriler Tablo VII, VIII ve IX' da sunulmuştur.

Tablo VII. Birinci grupta yer alan gebelerin yaş, apgar skoru, fetal kayıp ve doğum ağırlığı açısından karşılaştırılması.

	Kontrol (n=25) X±SS Ortanca (minimum-maksimum)	Preeklampsi (n=28) X±SS Ortanca (minimum-maksimum)	p
Yaş	27,72±5,84 27.00 (20.00-42.00)	27,864± 5,63 26.00 (19.00-41.00)	0.929
1.dk apgar	7,40±1,47 8.00 (2.00-8.00)	4,14±2,22 4.00 (0.00-8.00)	0,001
5.dk apgar	9,36±1,63 10.00 (3.00-10.00)	5,71±2,69 6.00 (0.00-10.00)	0,001
Fetal kayıp	0,24±0,6 <0.001 (0.00-2.00)	0,29±0,46 <0.001 (0.00-1.00)	0,378
Doğum Ağırlığı (gr)	3265,2±486,33 3250.00 (2000.00-4230.00)	1470,54±535,18 1430.00 (640.00-3000.00)	0,001

Birinci grup incelendiğinde, preeklampitik ve sağlıklı gebeler arasında yaş ($p=0.929$) ve fetal kayıp ($p=0.378$) açısından istatistiksel olarak farklılık gözlenmemiştir. Ancak doğum ağırlığı ($p=0.001$), birinci ve beşinci dakikadaki apgar skorları ($p=0.001$) açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur.

Tablo VIII. İkinci grupta yer alan gebelerin yaş, apgar skoru, fetal kayıp ve doğum ağırlığı açısından karşılaştırılması.

	Kontrol (n=28) X±SS Ortanca (minimum-maksimum)	Preeklampsi (n=35) X±SS Ortanca (minimum-maksimum)	p
Yaş	28,04±5,52 27.50 (20.00-43.00)	29,72± 6,93 32.00 (18.00-40.00)	0,309
1.dk apgar	7,68±0,99 8.00 (4.00-8.00)	6,09±2,44 8.00 (0.00-8.00)	0,002
5.dk apgar	9,68±0,98 10.00 (6.00-10.00)	7,89±2,82 10.00 (0.00-10.00)	0,002
Fetal kayıp	0,21±0,42 <0.001 (0.00-1.00)	0,63±1,9 <0.001 (0.00-11.00)	0,423
Doğum ağırlığı (gr)	3309,29±553,61 3430.00 (1850.00-4300.00)	2730,57±757,16 2870.00 (710.00 3900.00)	0,001

İkinci grup incelendiğinde, preeklampitik ve sağlıklı gebeler arasında yaş ($p=0.309$) ve fetal kayıp ($p=0.423$) açısından istatistiksel olarak farklılık izlenmemiştir. Ancak doğum ağırlığı ($p=0.001$), birinci ($p=0.002$) ve beşinci ($p=0.002$) dakikadaki apgar skorları açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur.

Tablo IX. Sağlıklı gebeler ile preeklampitik hastaların hafta farkı gözetmeksizin yaş, apgar skoru, fetal kayıp ve doğum ağırlığı açısından karşılaştırılması.

	Kontrol Grubu (n=53) X±SS Ortanca (minimum-maksimum)	Preeklampitik Grup (n=63) X±SS Ortanca (minimum-maksimum)	p
Yaş	27,89±5,67 20.00 (20.00-43.00)	28,94±6,40 28.00 (18.00-41.00)	0,411
1.dk apgar	7,55±1,23 8.00 (2.00-8.00)	5,22±2,52 6.00 (0.00-8.00)	0,001
5.dk apgar	9,53±1,32 10.00 (3.00-10.00)	6,92±2,95 8.00 (0.00-10.00)	0,001
Fetal kayıp	0,23±0,51 <0.001 (0.00-2.00)	0,48±1,45 <0.001 (0.00-11.00)	0,234
Doğum ağırlığı (gr)	3288,49±518,45 3350.00 (1850.00-4300.00)	2170,56±915,13 2100.00 (640.00-3900.00)	0,001

Sağlıklı ve preeklampitik gebeler arasında haftalarına bakılmaksızın karşılaştırıldığında, yaş (p=0.411) ve fetal kayıp açısından (p=0.234) istatistiksel olarak fark izlenmedi. Ancak doğum ağırlığı (p=0.001), birinci (p=0.001) ve beşinci (p=0.001) dakikadaki apgar skorları açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur.

Kontrol grubunda yer alan 53 hastanın 19'u (% 35.8) primipar, 34'ü (% 64.2) multipardı. Çalışma grubunda yer alan 63 hastanın 23'ü (% 36.5) primipar 40'ı (% 63.5) multipardı. Gruplar gravida ve parite değerleri açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır (p>0.05). Oluşturulan dört ayrı grup değerlendirildiğinde kendi içlerinde yaş, özgeçmiş, fetal kayıp ve gravida-parite açısından istatistiksel fark izlenmemiştir.

Birinci grupta yer alan, sağlıklı ve preeklampitik gebelerin bazı kan parametreleri incelendiğinde; Hb değerleri açısından istatistiksel fark bulunamadı (p=0.225). BK

(p=0.007) ve Plt (p=0.001) değerleri açısından her iki grupta istatistiksel olarak farklılık gözlemlendi. Hastaların biyokimyasal parametrelerinden; BUN, Cre, AST, ALT ve LDH değerleri açısından gruplar arasında belirgin istatistiksel farklılık saptanmıştır (p=0.001) [Tablo X].

Tablo X. Birinci grupta yer alan sağlıklı ve preeklampitik gebelerin Hb, BK, Plt, BUN, Cre, AST, ALT, LDH değerleri açısından karşılaştırılması.

	Kontrol (n=25) X±SS Ortanca (minimum-maksimum)	Preeklampsi (n=28) X±SS Ortanca (minimum-maksimum)	p
Hb (gr/dL)	11.68±1.55 11.90 (8.90-14.00)	10.97±2.28 11.10 (6.80-14.80)	0.225
BK (sayı/mm ³)	10164.4±3572.76 9820.00 (5650.00-23930.00)	13060.36±4611.08 12.690.00 (2300.00-23.400.00)	0.007
Plt (sayı/mm ³)	247.92±62.53 247.00 (87.00-371.00)	175.75±102.29 161.00 (27.00-463.00)	0.001
BUN (mg/dL)	6.97±2.46 6.80 (3.00-14.00)	13.61±5.23 12.50 (5.00-25.00)	0.001
Cre (mg/dL)	0.58±0.13 0.50 (0.40-0.90)	0.82±0.27 0.70 (0.60-1.60)	0.001
AST (u/L)	23.6±32.56 17.00 (10.00-179.00)	102.86±209.53 37.00 (12.00-1069.00)	0.001
ALT (u/L)	22.84±30.38 16.00 (7.00-124.00)	97.71±192.64 33.00 (6.00-828.00)	0.001
LDH (u/L)	235.44±257.06 168.00 (105.00-1379.00)	519.07±409.24 387.50 (166.00-1796.00)	0.001

İkinci grupta yer alan, sağlıklı ve preeklampitik gebelerin bazı kan parametreleri incelendiğinde; Plt değerleri açısından istatistiksel fark saptanmamıştır (p=0.994). BK (p=0.001) ve Hb (p=0.013) değerleri açısından her iki grupta istatistiksel

olarak farklılık gözlemlendi. Hastaların biyokimyasal parametrelerinden; BUN (p=0.001), Cre (p=0.001), AST (p=0.015) ve LDH (p=0.001) değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmıştır. Ancak ALT değeri preeklampatik grupta daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak farklılık izlenmedi (p=0.561) [Tablo XI].

Tablo XI. İkinci grupta bulunan preeklampatik ve sağlıklı gebelerin hb, BK, plt, BUN, Cre, AST, ALT, LDH değerleri açısından karşılaştırılması.

	Kontrol (n=28)	Preeklampsi (n=35)	p
	X±SS	X±SS	
	Ortanca (minimum-maksimum)	Ortanca (minimum-maksimum)	
Hb (gr/dL)	11.99±1.29 12.20 (9.00-14.10)	11.03±1.9 10.80 (6.00-15.00)	0.013
BK (sayı/mm ³)	9887.14±3041.63 9715.00 (5450.00-21.700.00)	12670.14±3572.42 12.400.00 (7170.00-21.400.00)	0.001
Plt (sayı/mm ³)	204.21±44.36 201.50 (111.00-304.00)	202.4±59.55 211.00 (85.00-304.00)	0.994
BUN (mg/dL)	7.56±5.3 6.00 (4.00-27.00)	11.23±6.65 10.00 (4.00-44.00)	0.001
Cre (mg/dL)	0.58±0.16 0.60 (0.20-0.90)	0.77±0.18 0.80 (0.50-1.50)	0.001
AST (u/L)	23.25±10.61 20.50 (12.00-56.00)	50.23±54.99 32.00 (12.00-266.00)	0.015
ALT (u/L)	19.29±9.53 16.00 (11.00-54.00)	41.37±56.36 18.00 (5.00-266.00)	0.561
LDH (u/L)	206.54±77.91 175.50 (372.00-117.00)	544.09±574.51 371.00 (101.00-3269.00)	0.001

Sağlıklı ve preeklampitik gebeler; Hb (p=0.009), BK (p=0.001) ve Plt (p=0.005) değerleri açısından karşılaştırıldığında açısından iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık gözlenmiştir. Bazı biyokimyasal verilere bakıldığında ise; BUN (p=0.001), Cre (p=0.001), AST (p=0.001), ALT (0.004) ve LDH (p=0.001) değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık bulunmuştur (Tablo XII).

Tablo XII. Kontrol grubu ve preeklampitik gebelerin gebelik haftasına bakılmaksızın hb, BK, plt, BUN, Cre, AST, ALT, LDH değerleri açısından karşılaştırılması.

	Kontrol Grubu (n=53)	Preeklampitik Grup (n=63)	p
	X±SS	X±SS	
	Ortanca (minimum-maksimum)	Ortanca (minimum-maksimum)	
Hb (gr/dL)	11.84±1.41 12.10 (8.90-14.10)	11.00±2.06 11.00 (6.00-15.00)	0.009
BK (sayı/mm ³)	10017.92±3273.31 9820.00 (18480.00-23.930.00)	12845.24±4036.77 12530.00 (2300.00-23.400.00)	0.001
Plt (sayı/mm ³)	224.83±57.55 218.00 (87.00-371.00)	190.56±81.73 194.00 (27.00-463.00)	0.005
BUN (mg/dL)	7.28±4.18 6.00 (3.00-27.00)	12.29±6.13 11.00 (4.00-44.00)	0.001
Cre (mg/dL)	0.58±0.14 0.50 (0.20-0.90)	0.79±0.22 0.70 (0.50-1.60)	0.001
AST (u/L)	23.42±23.40 19.00 (10.00-179.00)	73.42±146.54 32.00 (12.00-1069.00)	0.001
ALT (u/L)	20.96±21.83 16.00 (7.00-124.00)	65.97±13664 22.00 (5.00-828.00)	0.004
LDH (u/L)	220.17±184.02 172.00 (105.00-1379.00)	532.97±504.07 372.00 (101.00-3269.00)	0.001

Birinci grupta bulunan preeklampitik ve sağlıklı gebelerin hematolojik belirteçleri incelendiğinde; prt C (p=0.563), prt S (p=0.605) ve APCR (p=0.873) değerleri açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır. AT III (p=0.006), fibrinojen (p=0.005) ve D-Dimer (p<0.001) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo XIII).

Tablo XIII. Birinci grupta bulunan preeklampitik ve sağlıklı gebelerin prt C, prt S, APCR, AT III, fibrinojen, D-Dimer açısından karşılaştırılması.

	Kontrol (n=25) X±SS Ortanca (minimum-maksimum)	Preeklampsi (n=28) X±SS Ortanca (minimum-maksimum)	p
Prt C (%/mL)	119.79±28.98 114.88 (74.10-191.77)	122.66±26.01 119.90 (72.30-172.80)	0.563
Prt S (%/mL)	80.80±30.80 79.00 (133.21-22.10)	94.43±50.48 88.22 (232.00-30.00)	0.605
APCR (%/mL)	2.10±0.57 2.02 (0.96-3.45)	2.10±0.54 2.05 (0.96-3.18)	0.873
AT III (%/mL)	109.27± 16.48 107.73±(84.67±142.10)	95.89±21.03 94.47 (67.88–141.00)	0.006
Fibrinojen (mg/dL)	477.70±99.74 403.74 (311.19-655.93)	355.95± 99.18 338.92 (168.00-508.00)	0.005
D-Dimer (mg/mL)	1.08±0.73 0.97 (0.37-4.17)	5.33±8.81 3.01 (0.70-40.00)	0.001

İkinci grupta bulunan preeklampitik ve sağlıklı gebelerin bazı hematolojik belirteçleri incelendiğinde; prt C (p=0.628), prt S (p=0.648), APCR (p=0.154) ve fibrinojen (p=0.234) değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. AT III (p=0.021) ve D-Dimer (p<0.001) için ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Tablo XIV).

Tablo XIV. İkinci gruptaki sağlıklı ve preeklampitik gebelerin prt C, prt S, APCR, AT III, fibrinojen ve D-Dimer düzeylerinin karşılaştırılması.

	Kontrol (n=28) X±SS Ortanca (minimum-maksimum)	Preeklampsi (n=35) X±SS Ortanca (minimum-maksimum)	p
Prt C (%/mL)	121.25±18.43 121.11 (86.43-169.33)	120.26±30.15 112.60 (74.00-203.10)	0.628
Prt S (%/mL)	77.73±43.01 79.05 (12.21-210.00)	72.19±37.45 72.00 (14.69-211.00)	0.648
APCR (%/mL)	2.13± 0.69 2.07 (0.86-3.53)	1.90± 0.64 1.86 (0.86-3.23)	0.154
AT III (%/mL)	108.76±16.83 112.46 (71.45-135.83)	95.21±25.05 98.62 (10.02±136.00)	0.021
Fibrinojen (mg/dL)	504.89±110.37 514.87 (314.60-716.82)	476.48±120.94 457.00 (837.30-281.00)	0.234
D-Dimer (mg/mL)	1.45±0.86 1.18 (0.46-4.24)	3.05±1.52 2.63 (0.70-6.74)	0.001

Kontrol ve çalışma grupları toplu olarak değerlendirildiğinde; prt C (p=0.958), prt S (p=0.923) ve APCR (p=0.294) açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. AT III

($p=0.006$), fibrinojen ($p=0.012$) ve D-Dimer ($p<0.001$) açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmektedir (Tablo XV).

Tablo XV. Prt C, prt S, APCR, ATIII, fibrinojen ve D-Dimer değerlerinin haftalara bakılmaksızın preeklampsi ve kontrol gruplarında karşılaştırılması.

	Kontrol Grubu (n=53)	Preeklampatik Grup (n=63)	p
	X±SS	X±SS	
	Ortanca (minimum-maksimum)	Ortanca (minimum-maksimum)	
Prt C	120.56±23.76	121.33±28.19	0.958
(%/mL)	117.21 (191.77-74.10)	119.00 (72.30-203.10)	
Prt S	79.18±37.43	82.08±44.76	0.923
(%/mL)	79.00 (12.21-210.00)	78.00 (14.69-232.00)	
APCR	2.12±0.63	1.99±0.60	0.294
(%/mL)	2.03 (0.86-3.53)	1.95 (0.86-3.23)	
AT III	109.00±16.51	95.51±23.17	0.001
(%/mL)	110.16 (71.45-142.10)	96.10 (10.02-141.00)	
Fibrinojen	477.91±108.38	422.87±126.32	0.012
(mg/dL)	474.18 (311.19-716.82)	424.72 (168.00-837.30)	
D-Dimer	1.28±0.82	4.06±6.03	0.001
(mg/mL)	1.03 (0.36-4.24)	2.70 (0.70-40.00)	

Birinci grupta yer alan preeklampatik gebelerin 15'inde (% 53) APCR tespit edilebilirken, kontrol grubunda 15 (% 60) gebede APCR bulunmuştur. Aralarında istatistiksel olarak fark gözlenmemiştir ($p=0.846$). Bu gruptaki preeklampatik gebelerin ikisinde (% 7.1) prt C eksikliği izlenmişken, kontrol grubundaki iki gebede (% 8) prt C eksikliği bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0.650$). Prt S için iki grup karşılaştırıldığında; preeklampatik beş hastada (% 17.9)

ve sağlıklı beş gebede (% 20) prt S eksikliği bulunmuş olup istatistiksel olarak fark görülmemiştir (p=0.559).

İkinci grupta yer alan preeklampitik gebelerin 24'ünde (% 68.6) APCR tespit edilebilirken, kontrol grubunda 14 (% 50) gebede APCR tespit edilmiştir. Aralarında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır (p=0.216). Bu gruptaki preeklampitik gebelerin 3'ünde (% 8.6) prt C eksikliği izlenmişken, kontrol grubunda hiçbir gebede (% 0) prt C eksikliği saptanamamıştır. Bu durum istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (p=0.165). Prt S için iki grup karşılaştırıldığında preeklampitik grupta 10 hastada (% 28.6) kontrol grubunda da 12 gebede (% 42.9) prt S eksikliği saptanmış olup bu da istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. (p=0.360)

Gruplar toplu olarak değerlendirildiğinde preeklampitik gebelerin 39'unda (% 61.9), kontrol grubundaki 29 (% 54.7) olguda APCR gösterilmiştir. Aralarında istatistiksel farklılık bulunamamıştır (p=0.553). Preeklampitik gebelerin 5'inde (% 7.9) prt C eksikliği bulunmuş olup, kontrol grubunda ise iki gebede (% 3.8) prt C eksikliği belirlenmiştir. İki grup arasında istatistiksel açıdan fark saptanamamıştır. (p=0.297) Prt S için iki grup karşılaştırıldığında yine preeklampitik grupta 15 hastada (% 23.8), kontrol grubunda 17 hastada (% 32.1) prt S eksikliği tespit edilmiş olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (p=0.433).

AFAS'ın tanımında bir antikor pozitifliği ve bir klinik bulgunun yeterli olabileceği birçok otorite tarafından bildirilmiştir (103-107). Tanım esas alındığında; çalışma grubunda olan hastalarda, immünolojik belirteçlerden birisinin pozitifliği durumunda, AFAS tanısı konulabilmektedir. İmmünolojik belirteçlere dair sunulan tablolar bu bilgi esas alınarak oluşturulmuştur.

Birinci grupta bulunan preeklampitik gebelerin yedisinde immünolojik belirteçlerden birisi pozitif bulunmuşken sağlıklı gebelerden üçünde sonuç pozitif bildirilmiştir. Ancak preeklampitik ve sağlıklı gebeler karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak fark gösterilememiştir (Tablo XVI).

Tablo XVI. Birinci grupta yer alan sağlıklı ve preeklampitik gebelerin immünolojik belirteçler açısından karşılaştırılması.

	İMMÜNOLOJİK BELİRTEÇLER (AKA Ig G,Ig M veya AFA Ig G, Ig M veya LA)		P
	Pozitif \geq 12 IU/mL n (%)	Negatif < 12 IU/mL n (%)	
Preeklampsi	7 (25.0)	21 (75.0)	0.302
Kontrol	3 (12.0)	22 (88.0)	

İkinci grupta bulunan preeklampitik olgulardan yedisinde, kontrol grubunda ise üç gebede pozitif sonuç bulunmuştur. Preeklampitik ve sağlıklı gebeler arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır ($p= 0.490$) [Tablo XVII].

Tablo XVII. İkinci grupta yer alan sağlıklı ve preeklampitik gebelerin immünolojik belirteçler açısından karşılaştırılması.

	İMMÜNOLOJİK BELİRTEÇLER (AKA IG G,IG M veya AFA IG G, IG M veya LA)		P
	Pozitif \geq 12 IU/mL n (%)	Negatif < 12 IU/mL n (%)	
Preeklampsi	7 (20.0)	28 (80.0)	0.490
Kontrol	3 (10.7)	25 (89.3)	

LA; preeklampitik grupta sekiz hastada pozitifken, kontrol grubunda dört hastada müsbet bulunmuştur. AKA Ig G; preeklampitik grupta altı hastada bulunmuş olup, kontrol grubunda bir hastada belirlenmiştir. AKA Ig M; preeklampitik grupta hiçbir hastada bulunmamış olup, kontrol grubunda bir hastada izlenmiştir. AFA Ig M; preeklampitik grupta bir hastada belirlenmiş ancak kontrol grubundaki hiçbir hastada

izlenmemiştir. AFA Ig G'nin, preeklampitik grupta bir hastada olduğu gösterilmişken, kontrol grubunda hiçbir hastada saptanmamıştır. Sonuç olarak; iki hastada, iki belirteç pozitifliği söz konusu olduğu için 16 hasta yerine 14 (% 22,2) hasta preeklampitik grupta immünolojik belirteçler açısından pozitif kabul edildi. Kontrol grubunda (n=53) ise altı (% 11,3) hastada pozitiflik saptanmıştır (Tablo XVIII).

Tablo XVIII. Preeklampsi ve kontrol gruplarının toplu olarak immünolojik açıdan karşılaştırılması.

	İMMÜNOLOJİK BELİRTEÇLER (AKA Ig G, Ig M veya AFA Ig G, Ig M veya LA)		p
	Pozitif ≥ 12 IU/mL	Negatif < 12 IU/mL	
Preeklampsi	14 (22.2)	49 (77.8)	0.193
Kontrol	6 (11.3)	47 (88.7)	

Oluşturulan iki ayrı grup değerlendirildiğinde; birinci grupta yer alan preeklampitik olguların dördünde (% 17.4), ikinci grupta yer alan preeklampitik olguların beşinde (% 16.7) homozigot veya heterozigot FVL mutasyonu izlenmiştir. Birinci grupta yer alan sağlıklı gebelerin üçünde (% 14.3) FVL mutasyonu gösterilebilirken, ikinci grupta bulunan sağlıklı iki gebede (% 8.3) FVL mutasyonu izlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (p= 0.798) [Tablo XIX].

Tablo XIX. Prematürite açısından erken ve geç gebelik haftalarında bulunan, sağlıklı ve preeklampitik gebelerin FVL için karşılaştırılması.

	Preeklampsi n=23 26–33. haftalar n (%)	Preeklampsi n=30 34–40. haftalar n (%)	Kontrol n=21 26–33. haftalar n (%)	Kontrol n=24 34–40. haftalar n (%)	p
FVL pozitif	4 (% 17.4)	5 (% 16.7)	3 (% 14.3)	2 (% 8.3)	0.798
FVL negatif	19 (% 82.6)	25 (% 83.3)	18 (% 85.7)	22 (% 91.7)	

FVL mutasyonu preeklampitik hastaların dokuzunda (% 17), sağlıklı gebelerin beşinde (% 11,1) pozitif bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel olarak fark gösterilememiştir (p=0,591) [Tablo XX].

Tablo XX. FVL mutasyonu için preeklampitik ve kontrol gruplarının toplu olarak karşılaştırılması.

	Preeklampitik grup n=53 n (%)	Kontrol grubu n=45 n (%)	p
FVL pozitif	9 (% 17)	5 (% 11.1)	0.591
FVL negatif	44(% 83)	40 (% 88.9)	

Protrombin gen mutasyonu; birinci grupta bulunan preeklampitik olguların birinde (% 4.3), ikinci grupta bulunan preeklampitik olguların ikisinde (% 6.7) gösterilebilmiştir. Sağlıklı gebelerin ise hiçbirinde bu mutasyon izlenmemiştir. Buna rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır (p= 0.413) [Tablo XXI].

Tablo XXI. Protrombin mutasyonunun preeklampitik ve kontrol gruplarında haftalara göre dağılımı.

	Preeklampsi n=23 26–33. haftalar n (%)	Preeklampsi n=30 34–40. haftalar n (%)	Kontrol n=21 26–33. haftalar n (%)	Kontrol n=24 34–40. haftalar n (%)	p
Protrombin pozitif	1 (% 4.3)	2 (% 6.7)	0 (% 0)	0 (% 0)	0.413
Protrombin negatif	22 (% 95.7)	28 (% 93.3)	21 (% 100)	24 (% 100)	

Tüm olgular ele alındığında; protrombin gen mutasyonu preeklampitik hastaların üçünde (% 5.7) gösterilmişken, kontrol grubundaki hiçbir hastada mutasyon izlenmemiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır (p= 0.247) [Tablo XXII].

Tablo XXII. Protrombin gen mutasyonu için preeklampitik ve kontrol gruplarının karşılaştırılması.

	Preeklampitik grup n=53 n (%)	Kontrol grubu n=45 n (%)	p
Protrombin pozitif	3 (% 5.7)	0 (%0)	0.247
Protrombin negatif	50 (%94.3)	45 (%100)	

Tüm gruplar değerlendirildiğinde birinci grupta bulunan preeklampitik olguların ikisinde (% 8.7), ikinci grupta bulunan preeklampitik olguların birinde (% 3.3) homozigot MTHFR gen mutasyonu gösterilebilmiştir. Kontrol grubundan sadece 34–40. haftalarda yer alan gebelerin birinde (% 4.2) homozigot MTHFR mutasyonu gösterilebilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (p= 0.548) [Tablo XXIII].

Tablo XXIII. MTHFR gen mutasyonunun preeklampitik ve sağlıklı gebelerde haftalara göre dağılımı.

	Preeklampsi n=23 26–33. haftalar n (%)	Preeklampsi n=30 34–40. haftalar n (%)	Kontrol n=21 26–33. haftalar n (%)	Kontrol n=24 34–40. haftalar n (%)	p
MTHFR homozigot	2 (% 8.7)	1 (% 3.3)	0 (%0)	1 (% 4.2)	0.548
THFR normal	15 (% 65.2)	15 (% 50)	10 (%47.6)	13 (% 54.2)	

Sağlıklı ve preeklampitik gebeler toplu olarak incelendiğinde; homozigot MTHFR gen mutasyonu preeklampitik grupta üç hastada kontrol grubunda ise bir hastada gösterilebilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır (p= 0.521) [Tablo XIV].

Tablo XXIV. Sağlıklı ve preeklampitik gebelerin MTHFR gen mutasyonu için toplu olarak karşılaştırılmasına dair veriler.

	Preeklaptik grup n=53 n (%)	Kontrol grubu n=45 n (%)	p
MTHFR homozigot	3 (% 5.7)	1 (% 2.2)	0.521
MTHFR normal	30 (% 56.6)	23 (% 51.1)	

TARTIŞMA

Bizimki gibi gelişmekte olan ülkeler araştırıldığında; maternal morbidite ve mortalitenin en sık nedeni gebelikte görülen hipertansiyon olarak bildirilmektedir (1). Preeklampitik gebelerde; erken doğum, IUGR, plasenta dekolmanı, ve fetal ölüm ihtimalinin arttığı pek çok araştırmacı tarafından öne sürülmüştür (65). Son yıllarda preeklampsi etiyojisini araştıran pek çok çalışma yapılmış ancak hiçbir çalışma tek başına preeklampsinin nedenini açıklayamamıştır. Bu çalışmada preeklampitik ve sağlıklı gebelerde; hematolojik, immünolojik ve genetik belirteçleri inceleyerek preeklampsinin etiopatogenezini araştırmayı amaçladık.

Gebelik haftaları, yaş, kan alınma haftaları ve gebelik sayıları yönünden kontrol ve preeklampitik guruplar araştırıldıklarında guruplar arasında istatistiksel bir fark saptanamadı (Tablo VII-IX). Böylece çalışmanın gerek gebelikte meydana gelen değişikliklerden gerekse gebelik boyunca dinamik kabul edilen alt ve üst sınır çizgilerinden etkilenmemiş olduğu kanısındayız. Birinci ve ikinci grupta ayrıca hafta farkı gözetmeksizin tüm preeklampitik ve sağlıklı gebelerin karşılaştırıldığı analizlerde yenidoğan ağırlığı, birinci ve beşinci dakikadaki apgar skorları yönünden aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Bushbinder ve ark. (85) yaptıkları çalışmada; sağlıklı gebeler, hafif ve ağır preeklampitik olguları maternal yaş, birinci ve beşinci dakika apgar skorları ve fetal kayıp açısından karşılaştırmışlardır. Hafif preeklampitik ve sağlıklı gebelerin karşılaştırıldığı analizlerde bütün parametreler açısından istatistiksel farklılık bulamamışlardır ancak ağır preeklampitik olgularla sağlıklı gebelerin karşılaştırıldığı analizlerde istatistiksel olarak maternal yaş farksız, birinci ve beşinci dakika apgar skorları preeklampitik grupta düşük, fetal kayıp ise preeklampitik grupta yüksek bulunmuştur. Xiong ve ark.'nın (86) yaptığı çalışmada preeklampsinin fetal gelişim üzerine olan etkisi

değerlendirilmiş fetal ağırlığın preeklampitik olgularda istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşük olduğunu saptamışlardır. Preeklampsili hastalarda prematür doğum, IUGR görülme olasılığındaki artış ve acil doğum endikasyonlarının fazlalığı nedeniyle, erken gebelik haftalarında hastaların doğurtulmak zorunda kalınmasının bu sonuca yol açtığını düşünmekteyiz. Bu komplikasyonlara, plasental perfüzyon bozukluğunun neden olduğu dopler çalışmaları ile gösterilmiştir (87).

Hastaların Hb, Plt, BK, BUN, Cre, AST, ALT, LDH değerleri incelendiğinde (Tablo X-XII); erken gebelik haftalarında Hb, geç gestasyonel haftalarda Plt ve ALT değerleri açısından istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Ancak bu değerler dışındaki tüm sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur. Preeklampitik ve sağlıklı gebelerin topluca değerlendirildiği analizlerde (Tablo XII), tüm sonuçların istatistiksel olarak farklı olduğu saptanmıştır. Makuyana ve ark.'nın (88) yaptığı çalışmada preeklampitik ve sağlıklı gebeler BK, Hb, Plt, AST, ALT, LDH, BUN ve Cre değerleri açısından karşılaştırılmıştır. Preeklampitik grupta AST, LDH, BUN ve Cre değerlerinin arttığını bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuşlardır. BK, Hb, Plt ve ALT değerlerini ise istatistiksel olarak farksız saptamışlardır. Girling ve ark.'nın (89) yaptığı çalışmada sağlıklı ve preeklampitik gebeler BK, Hb, Plt, AST, ALT, LDH, BUN ve Cre değerleri açısından karşılaştırılmıştır. Preeklampitik grupta AST, ALT, LDH, BUN ve Cre değerlerinin arttığını, Hb ve Plt'nin azaldığını bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuşlar ancak BK'nın değişmediğini saptamışlardır. Sargent ve ark.'nın (90) yaptığı çalışmada ise preeklampitik ve sağlıklı gebeler BK açısından karşılaştırılmıştır. Preeklampitik gebelerde BK'nın arttığını, bu artışında istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuşlardır. Üçüncü boşluklara sıvı çıkışı, tübüler patoloji, bazı hastalarda özellikle plasenta dekolmanını takiben oluşabilen renal kortikal nekroz, HELLP sendromu ve karaciğer hasarı nedeniyle; böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri preeklampitik grupta sağlıklı gebelere göre artmış olabileceği, Hb ve Plt değerlerinin HELLP sendromu gelişmesi neticesinde düşebileceği ve preeklampsinin sistemik bir inflamasyon olması, etiyopatogenezinde bazı inflamatuvar sitokinlerin rol oynaması nedeniyle BK'nın artabileceği düşüncesindeyiz. Çalışmada bazı değerler için istatistiksel olarak fark gösterilememesi; erken ve geç gestasyonel haftalardaki preeklampitik gebelerin ağır ve hafif olarak ayrılmamış olması, gebelik haftaları ve fetal akciğer maturasyonu

esas alınarak, grupların gebelik haftalarına göre oluşturulmasından kaynaklanıyor olabilir.

Prt C, Prt S ve APCR düzeyleri incelendiğinde; birinci ve ikinci gruplarda yer alan hastalarda (Tablo XIII, XIV), ayrıca tüm hastaların değerlendirildiği (Tablo XV) analizlerde istatistiksel açıdan farklılık gösterilemedi. AT III, fibrinojen ve D-Dimer değerlendirildiğinde birinci ve ikinci gruplarda bulunan sağlıklı ve preeklampitik gebeler arasında (Tablo XIII, XIV) ve hafta farkı gözetmeksizin tüm gebelerin değerlendirildiği analizlerde istatistiksel olarak gruplar arasında farklılık saptanmıştır. Prt C; karaciğer tarafından sentez edilen, K vitaminine bağımlı olan bir glikoproteindir. Eksikliği herediter veya kazanılmış olabilmektedir. Eksikliğine neden olan faktörler arasında; karaciğer hastalıkları, DİK, renal hastalıklar, ileri derecede malnutrisyon, tüketiminin arttığı ileri derecede ateş ve proteinüriye neden olan tüm durumların bulunduğu ileri sürülmüştür (59). Sacks ve ark. (91) preeklampitik gebelerde, sağlıklı gebelere göre nispeten artmış olan hiperkoagülasyon, endotelial hücre hasarı veya aktivasyonu olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu sonuçlara; antikoagülan yolun anahtar komponenti olarak nitelendirilen prt C'nin kompensatuar olarak artışının, yol açmış olabileceği kanısındayız.

Sayın ve ark. (4) yaptıkları çalışmada; gebelikte görülen hipertansiyonu ağır, hafif, kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi ve eklampsi gruplarına ayırarak, sağlıklı gebe kadınlarla prt C seviyesi açısından karşılaştırmışlardır. Gebelik haftaları benzer oluşturulan beş ayrı grupta preeklampitik ve sağlıklı gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptayamamışlardır. Aznar ve ark. (92) gebelik haftaları ve yaşları bizim çalışmamızdakine benzer hafif preeklampitik, ağır preeklampitik, normal gebeler ve sağlıklı kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmada; prt C düzeyinin hafif preeklampitik, sağlıklı gebeler ve gebe olmayan kadınlarda değişmediğini bulmuşlardır. Ağır preeklampitik grupta ise prt C seviyesinin azaldığını belirlemişlerdir. Prt C seviyesindeki azalmanın preeklampside meydana gelen, azalmış fibrinolizise katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Prt C seviyesinde meydana gelen azalmanın neden mi yoksa sonuç mu olduğu konusunda tartışmalar devam etmektedir. Bizim çalışmamızda; Sayın ve ark.'nın yaptığı çalışmaya benzer sonuçlar bulunmuştur. Birinci ve ikinci grupta yer alan preeklampitik gebeler ile haftaları uygun kontrol grupları arasında ve preeklampitik gebelerin tümü ile sağlıklı

gebelerin tümünün prt C açısından değerlendirildiği analizlerde istatistiksel olarak farklılık gösterilememiştir.

Bremme ve ark. (13) ile Walker ve ark.'nın (93) yaptıkları tamamen sağlıklı kadınlarla, gebe kadınları prt C açısından karşılaştırdıkları çalışmada; prt C düzeyinin gebelik döneminde değişmediğini tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda; gerek kontrol gerekse preeklampitik gebelerde prt C ortalamaları arasında istatistiksel fark bulunamamış olup grupların ortalama değerleri, laboratuvarımızın belirttiği referans sınırları içinde yer almaktadır. Ayrıca Bremme ve ark. (13) sağlıklı gebeleri puerperyum sonrasında tekrar analiz ettiklerinde gebelik ve puerperyum sonrası değerlerin ortalamaları arasında anlamlı fark olmadığını ileri sürmüşlerdir. Lindoff ve ark. (94) sağlıklı ve preeklampitik gebeleri doğum sonrası prt C düzeyi yönünden incelediklerinde her iki grupta normal bulduklarını ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Bu bulgular bize preeklampitik gebelerde protein C düzeyinin doğum sonrasında düzeldiğini veya protein C seviyesi ölçümünün preeklampside anlamlı olmadığını düşündürmektedir.

Prt S, K vitaminine bağlı, karaciğer, endotel hücreler ve megakaryositlerde sentez edilebilen bir glikoproteindir (62). Sacks ve ark. (65) preeklampitik gebelerde, tamamen sağlıklı kadınlar ve normal gebelere göre artmış hiperkoagülasyon ve fibrinolitik döngüsü bulunduğunu göstermişlerdir. Ayrıca preeklampitik gebelerde plazma ozmotik basıncının azalması nedeniyle üçüncü boşluklara sıvı kaçıışı olabilmekte; bu durumun hipervizkosite ile sonuçlanabileceği literatürde bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır. Bu durumun; hiperkoagülasyon ve fibrinolitik döngüsünün ana hücreleri olan endotel ve megakaryositlerin aynı zamanda protein S için sentez yeri olması, buna bağlı olarakta kompensatuar prt S artışı ve hipervizkositeden kaynaklanabileceği düşüncesindeyiz.

Bremme ve ark.'nın (13) yaptığı çalışmada; serbest prt S düzeyinin gebeliğin 12. haftasından itibaren giderek azaldığı, total prt S düzeyinin ise 3. trimesterden itibaren azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalarda plasenta ayrılmasını takiben, beşinci haftada ve laktasyonu takiben total prt S düzeyinin giderek arttığını, serbest prt S düzeyinin ise laktasyonu takiben normal düzeye geldiğini bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise prt S eksikliği açısından gruplar değerlendirildiğinde; preeklampitik grupta % 23.8, kontrol grubunda % 32.1 prt S eksikliği saptanmıştır. Normal

populasyonda prt S eksikliğinin % 1.3 oranında görüldüğü bazı otörlerce literatürde belirtilmiştir (64). Bu çalışmada ise normal populasyona göre daha yüksek oranda prt S eksikliği bulunmuştur. Bu durumu Bremme ve ark.'nın vurguladığı gibi çalışma ve kontrol grubunu oluşturan tüm gebelerin üçüncü trimesterde yer almasına bağladık. Bizim çalışmamıza benzer bir çalışmada, Dekker ve ark. (98) preeklampitik gebelerde % 24.7 oranında protein S eksikliği saptamışlardır. Çalışmamız literatür ile benzer sonuçlar göstermektedir.

Paidas ve ark. (65) 51 sağlıklı normal gebelik sonuçları olan hastayı 51 sağlıklı ancak kötü gebelik sonuçları olan hastayla 2. ve 3. trimesterde prt S seviyesi açısından karşılaştırmışlar. Kötü gebelik sonuçları olan grupta prt S düzeyi belirgin olarak düşük bulunmuştur. Prt S eksikliği belirlenen hastaların; IUGR, preeklampsi, preterm eylem, preterm eylemle ilişkili EMR ve postpartum kanama açısından riskli gurubu oluşturduğu öne sürülmüştür. Sayın ve ark. (4) yaptıkları çalışmada; ağır preeklampsi ve kronik hipertansiyon bulunan hastalarda sağlıklı gebelere göre daha düşük prt S seviyesi olduğunu bulmuşlardır. Bu durumunda istatistiksel olarak farklı olduğunu bildirmişler ancak hafif preeklampitik ve eklampitik grupta bulunan olgularla sağlıklı gebelerin karşılaştırıldığı analizlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Osmanağaoğlu ve ark.'nın (96) yaptığı çalışmada; ağır ve hafif preeklampsili gebeler, sağlıklı gebelerle prt S açısından karşılaştırmışlardır. Sonuçları bizim çalışmamıza benzer olup, prt S ortalamalarını preeklampitik gebelerde, sağlıklı gebelerle oranla daha yüksek bulmuşlar ve gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Bizim alışmamız Sayın ve ark. alışmasından sonuçları itibariyle farklılıklar içermektedir. Çünkü Sayın ve ark.'nın çalışmasında, kronik hipertansif grup sadece dokuz olgu içermekteydi ve prt S, ağır preeklampitik grupta anlamlı olarak düşük bildirilmesine rağmen eklampitik grupla, sağlıklı gebelerin karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamsız bildirilmişti.

APCR ile ilgili olarak literatürde en çok vurgulanan noktalardan biri; gebelik haftası ilerledikçe, F V, VIII ve protein S seviyesinden etkilenmeksizin tanısal sensitivitesinin azaldığı yönündedir (97). Tal ve ark. (98) F V genotipi tamamen normal olan bir kadında, gebelik esnasında geçici bir APCR saptanabileceğini bildirmişlerdir. F V açısından genetik olarak normal olduğu gösterilmiş ancak gebeliği sırasında geçici APCR saptanan hastaların trombofili ile ilgili gebelik komplikasyonlarına maruz kalabileceklerini ileri sürmüşlerdir. Trombofili ile ilgili en

önemli belirteçlerden olan APCR'nin preeklampsideki yeri tartışma konusu olmuştur. Walker ve ark.'nın (93) yaptığı çalışmada, sağlıklı gebeler üç ayrı trimesterde değerlendirilmiş; birinci trimesterde APCR % 12, ikinci trimesterde % 46, üçüncü trimesterde ise % 62 oranında rapor edilmiştir. Gebe olmayan sağlıklı kontrol grubunda ise bu oran % 5 olarak rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda preeklampitik gebelerin 39'unda (% 61.9) APCR bulunmuş olup kontrol grubunda 29 (%54.7) gebede APCR gösterilebilmiştir. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Belirtilen oranlar açısından incelendiğinde; çalışma ve kontrol grubunda yer alan gebelerin tümü üçüncü trimesterde yer aldığından, Walker ve ark. yaptığı çalışmaya benzerlik göstermektedir.

Bizim çalışmamızda APCR ortalamaları, labrotuvarın referans değerleri içinde yer almakta olup birinci ve ikinci gruplarla, sağlıklı ve preeklampitik gebeleri toplu olarak karşılaştıran analizlerde istatistiksel olarak farklılık izlenmedi. (Tablo XIII–XV) Literatürde bu konuda birbiri ile çelişen yayınlar bulunmaktadır. Sayın ve ark.'nın (4) yaptığı çalışmada; sağlıklı gebelerin ağır, hafif, kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampitik gebeler ve eklampitik olgularla karşılaştırıldığı analizlerde APCR seviyesi açısından beş ayrı grupta istatistiksel olarak farklılık bildirilmemiştir. Osmanağaoğlu ve ark.'nın (96) yaptığı çalışmada; sağlıklı gebelerle ağır ve hafif preeklampitik gebeler APCR açısından karşılaştırılmış ve aralarında istatistiksel olarak fark bildirilmemiştir. Bu çalışmaların tersine Çağırğan ve ark. (71) preeklampitik gebeler, sağlıklı gebeler ve gebe olmayan kontrol grubunu APCR açısından incelenmiş, APCR'yi sırası ile % 31, % 16,6 ve % 7,6 oranında saptamışlardır. APCR'nin preeklampitik gebeler arasında daha sık görüldüğünü ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu rapor etmişlerdir. Araştırmamız sonuçları itibariyle Sayın ve ark. ile Osmanağaoğlu ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda (Tablo XIII–XV); sağlıklı gebelerle, birinci ve ikinci grupta bulunan preeklampsili gebeler ve tüm preeklampitik hastalar AT III için karşılaştırılmış ve tüm analizlerde AT III'ün preeklampitik gebelerde azaldığı ve bu azalmanın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür. Boer ve ark. (99) preeklampitik, sağlıklı gebe ve sağlıklı kontrol grupları üzerinde yaptıkları bir çalışmada; preeklampitik ve sağlıklı gebelerde AT III düzeyinin azaldığını tespit etmişlerdir. Preeklampside AT III seviyesindeki azalmanın daha belirgin olduğunu

ve aralarında istatistiksel olarak fark bulunduğunu bildirmişlerdir. Bu kadınlarda ayrıca trombin-AT III düzeyini araştırmışlar, sağlıklı ve preeklampitik gebelerde trombin-AT III kompleksinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu ancak preeklampitik olgulardaki artışın sağlıklı gebelere göre daha belirgin olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğunu belirtmişlerdir. Kontrol grubu ve sağlıklı gebeler arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farkın bulunmadığını bildirmişlerdir. Osmanağaoğlu ve ark.'nın (96) yaptığı çalışmada; sağlıklı gebelerle, ağır ve hafif preeklampitik gebeler AT III açısından karşılaştırılmıştır. Ağır preeklampitik gebelerde AT III seviyesindeki azalmanın daha belirgin olduğunu, sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Buna karşın hafif preeklampitik ve sağlıklı gebelerin karşılaştırıldığı grupta; hafif preeklampitik gebelerde ortalama daha düşük bulunmasına rağmen, azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda, Boer ve ark. ile Osmanağaoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmaya benzer şekilde; AT III seviyesinin preeklampitik grupta anlamlı biçimde düşük olduğunu birinci ve ikinci grupta yer alan preeklampitik gebelerde ve preeklampitik gebelerle sağlıklı gebelerin tümünün toplu olarak karşılaştırıldığı analizlerde görülebilmektedir (Tablo XIII- XV). Özellikle bu parametrenin preeklampsinin tanısında faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatür, gebelikte fibrinojen miktarının gestasyonel haftaya göre değişimi ve preeklampitik gebelerde saptanan miktarlar konusunda çelişkili sonuçlar içermektedir. Bu konuda Madry ve ark. (100) 16–18. haftalarda fibrinojen miktarını % 370 mg/dl ve 37. haftada % 440 mg/dl olarak bildirmişlerdir. Kennan ve ark. (101), gebeliğin 37–39 haftalarında plazma fibrinojen konsantrasyonunu % 430 mg/dl olarak bulmuşlardır. Bu araştırmada birinci grupta bulunan sağlıklı gebelerde fibrinojen miktarını ortalama % 477.70 mg/dl, ikinci grupta bulunan sağlıklı gebelerde ise % 504.89 mg/dl, kontrol grubundaki gebelerin toplu olarak fibrinojen ortalamasını incelediğimizde % 477.91 mg/dl olarak bulunmuştur. Çalışmamızda saptanan yükseklik öncelikle gebelerin tümünün 3. trimester içinde değerlendirilmiş olmasından kaynaklanıyor görünmektedir çünkü gruplar oluşturulurken gebelik haftaları ve maturasyon göz önünde bulundurulmuştur. Ayrıca fibrinojenin bir akut faz reaktanı olması nedeniyle vücutta oluşan her türlü yangısal olgunun (travma,

tümör, enfeksiyon, operasyon, otoimmün) bu parametreyi etkileyebileceği literatürdeki bilgilerden anlaşılmaktadır (104).

Scott ve Worley (102) preeklampitik gebelerle, sağlıklı gebeleri fibrinojen açısından karşılaştırmışlar; preeklampitik ve eklampitik hastalarda fibrinojen dâhil olmak üzere diğer koagülasyon faktörlerinde belirgin bir değişiklik olmadığını, sadece selektif olarak trombosit sayısında azalma olduğunu belirtmişlerdir. Pritchard ve ark. (103) yaptıkları çalışmada; maternal plazma fibrinojen değerlerini 20 normal sağlıklı gebede % 415 mg/dl, 92 eklampitik gebede ise % 412 mg/dl olarak bulmuşlar ve aradaki farkı anlamsız olarak bildirmişlerdir. Schjetlein ve ark. (62) preeklampsili gebelerde ve özellikle HELLP sendromu olanlarda tüketim koagülopatisi olduğunu bildirmişler; preeklampitik gebelerde, sağlıklı gebelere göre daha düşük fibrinojen değerleri saptamışlardır. Fibrinojen değerlerindeki bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu savunmuşlardır. Bunun tam tersine Üstün ve ark.'nın (104) yaptığı çalışmada; 26 tamamen sağlıklı kadın, 26 sağlıklı gebe, 26 hafif preeklampitik, 26 ağır preeklampitik hasta fibrinojen değerleri açısından karşılaştırılmıştır. Fibrinojenin istatistiksel olarak belirgin biçimde ağır preeklampitik hastalarda yüksek bulmuşlar, sağlıklı gebelerde ise daha düşük seviyelerde bulunduğunu bildirmişlerdir. Preeklampsinin sistemik bir inflamasyon olduğunu, fibrinojenin bir akut faz reaktanı olması nedeniyle yükseldiğini ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda preeklampitik gebelerde fibrinojen, sağlıklı gebelere göre daha düşük seviyede bulunmuş olup fibrinojen seviyesindeki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu sonuç preeklampitik gebelerde artmış olan hiperkoagülasyon ve fibrinoliz zincirinin bir sonucu olarak düşünülmüştür. Literatürdeki bu denli uyumsuz sonuçlar, preeklampsili hastaların fibrinojen düzeyini etkileyebilecek parametreler açısından yeterince ele alınmadan bu parametrenin çalışmış olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu konuda daha detaylı çalışmaların faydalı olabileceği kanısındayız.

Çalışmamızda sağlıklı gebelerle; birinci ve ikinci grupta yer alan preeklampsili gebelerin ve tüm preeklampitik hastaların topluca D-Dimer açısından karşılaştırılmasında D-Dimer değerlerinin preeklampitik gebelerde arttığını ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gözlemledik. Kline ve ark. (105) gebelikten önce, gebelik boyunca her trimesterde ve gebelik sonlandıktan dört hafta sonra, D-Dimer konsantrasyonlarını araştırmışlardır. En düşük ortalama değeri

gebelik oluşmadan bulmuşlar, daha sonra her trimesterde ortalamaların giderek arttığını ve gebelik sonlandıktan sonrada D-Dimer miktarının istatistiksel olarak anlamlı biçimde azaldığını göstermişlerdir. Schjetlein ve ark.'nın (62) yaptığı çalışmada; ağır ve hafif preeklampitik gebeler, sağlıklı gebelerle D-Dimer açısından karşılaştırılmış ve D-Dimer konsantrasyonlarının ağır preeklampitik gebelerde daha belirgin olmak üzere, preeklampitik gebelerde arttığını gözlemişlerdir. Ağır preeklampitik gebelerdeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ancak hafif preeklampitik ve sağlıklı gebelerin arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmişlerdir. Güvenal ve ark. (106) ağır preeklampitik, hafif preeklampitik, erken doğum eyleminde olan hastalarla, sağlıklı gebeleri D-Dimer seviyeleri açısından karşılaştırmışlardır. Ortalamaların ağır preeklampitik grupta belirgin olarak yükseldiğini ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada; preeklampitik hastalar ağır ve hafif olarak ayrılmamış olmasına rağmen, mikrovasküler düzeyde oluşan artmış koagülasyon ve fibrinoliz döngüsünün bu sonuca neden olduğu kanısındayız.

AFAS'ın tanısının konulabilmesi için, preeklampsi gibi bir klinik bulgu ve bir immünolojik belirtecin yeterli olabileceği bazı otörlerce kabul edilmekteydi (75,76). Çalışmada bu tanım esas alınarak yapıldığından bulunan tek bir immünolojik belirteç varlığında hastalarda AFAS olduğu kabul edilmiştir. Birinci grupta bulunan preeklampitik gebelerle, haftası uyumlu sağlıklı gebeleri karşılaştırdığımızda; preeklampitik grupta % 25'inde, kontrol grubundaki olguların ise % 12'sinde antikor pozitif bulunmuştur. İkinci grupta bulunan preeklampitik gebelerle, haftası uygun sağlıklı gebeleri karşılaştırdığımızda; preeklampitik grubun % 20'sinde, kontrol grubundaki olguların ise % 10.7'sinde antikor belirlenmiştir. Gruplar toplu olarak karşılaştırıldığında; preeklampitik grubun % 22.2'sinde, kontrol grubunun % 11.3'ünde antikor pozitifliği bulunmuştur. Preeklampitik grupta, sağlıklı gebelere oranla iki kat fazla antikor pozitifliği kaydedilmiş olmasına rağmen, istatistiksel olarak gruplar arasında fark bulunmamıştır.

Van Pampus ve ark.'nın (107) yaptığı bir çalışmada; 345 daha önce preeklampsi geçiren ve gebe kalmış kadını, 67 sağlıklı gebe ile immünolojik belirteçleri açısından karşılaştırmışlardır. Preeklampitik grupta otoimmün belirteçlerin sıklığı % 20.9, sağlıklı gebeler arasında ise % 7.5 oranında görülmüştür. Oranları bizim çalışmamızdakilere yakın olup, istatistiksel olarak gruplar arasında fark olduğunu

saptamışlardır. Bizim çalışmamız 116 gebe ile yürütülmüş olup buna karşın Van Pampus ve ark.'nın çalışması 412 gebe ile yapılmıştır. Benzer oranlara rağmen sonuçların farklı çıkması; çalışma ve kontrol grubumuzdaki gebelerin sayısının az olmasından kaynaklandığı kanısındayız.

Literatürde bu konuda yapılmış geniş kohort çalışmaları mevcuttur. Bu çalışmalar konuyu iki farklı şekilde ele almışlardır. Bunlardan ilki; immünolojik belirteci pozitif bulunan gebelerle, sağlıklı kadınları gebe kaldıklarında preeklampsiye yakalanma oranları açısından karşılaştırmaktadır. İmmünolojik belirteci pozitif olan kadınların preeklampsiye yakalanma oranları, immünolojik açıdan negatif gebelere göre yüksek olduğu, bu durumda istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu bu çalışmalarca iddia edilmektedir (108, 109). Bu konudaki diğer yaklaşım; gebe olupta preeklampsi geçiren olgularla, sağlıklı gebeleri immünolojik belirteçler açısından incelemektedir. Bu konuda yapılan üç büyük kohort çalışmasında; (110, 111, 112) preeklampsi olan gebelerde, sağlıklı gebelere oranla immünolojik belirteçlerde artış olabileceği ancak bu artışın istatistiksel olarak önemli olmadığı ileri sürülmektedir. Bu konuda yapılan geniş çalışmalar incelendiğinde çalışmamız literatür ile benzer görünmekle birlikte, % 20 civarlarında bildirilen pozitif oran ve sağlıklı gebelere göre antikörlerin iki kat sık görülmesi, bu konunun olgu sayısı artırılarak çalışılması gerektiğini bize düşündürmüştür.

FVL mutasyonu APCR'nin en sık rastlanılan genetik nedenidir ve tromboza predispozisyon yaratır. Faktör Va normalde 506. pozisyondaki arjininden kırılarak inaktive edilebilmektedir. Bu mutasyonda 506. pozisyonda arjinin yerine glutamin geçtiği için kırılma gerçekleşemez ve tromboza eğilimli bir durum meydana gelmektedir (81). Çalışmamızda; bazı yazarlarca, hem homozigot hem de heterozigot durumlarda tromboz riski arttığı bildirildiği için her iki durumda da FVL mutasyonu pozitif kabul edilmiştir. Birinci ve ikinci grupta bulunan gebelerin karşılaştırıldığı ve preeklampsiye yakalanma oranları açısından karşılaştırıldığı analizlerde artmış olarak bulunmuştur (Tablo XIX, XX). Ancak bu artış istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir.

Genetik mutasyonları inceleyen araştırmalardan sayısal olarak en fazla deneği içeren çalışma, Lindqvist ve ark.'nın (113) retrospektif olarak yaptığı çalışmadır. Çalışmaya FVL mutasyonu olduğu bilinen 2480 hasta ve tamamen sağlıklı, mutasyonu olmayan 2210 hasta kabul edilerek her iki grupta gebe kalındığı zaman

preeklampsi veya eklampsi geçirme insidansı ve IUGR araştırılmıştır. Bu gruptaki hastalar daha erken gebelik haftalarından itibaren takibe alınmış, FVL pozitif olan grupta sayıca diğer gruba göre daha fazla preeklampsi ve IUGR insidansı bildirilmiş ancak bu durumun istatistiksel olarak anlamsız olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmanın aksine; gebeliklerinde IUGR, preeklampsi, plasenta dekolmanı ve fetal ölüm hikayesi olan hastalarla, sağlıklı gebeler FVL mutasyonu açısından karşılaştırılmıştır. Gebelikleri komplike olan hastalarda FVL mutasyonu istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur (5). Kupferminc ve ark. (114) 63 şiddetli preeklampsi geçiren hastayı, 126 sağlıklı gebe ile FVL, MTHFR ve protrombin mutasyonu açısından karşılaştırmışlardır. Şiddetli preeklampsi hastalarda, toplam genetik trombofilik mutasyonların sıklığı % 56, toplam trombofili insidansı ise % 67 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ise genetik trombofilik mutasyon sıklığı % 19 olarak bildirilmiştir. Şiddetli preeklampsi olan hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında; erken doğum ve düşük doğum ağırlığı, trombofili pozitif grupta istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Her iki grup genetik açıdan ayrı ayrı incelendiğinde FVL ve MTHFR açısından anlamlı, protrombin mutasyonu anlamsız bulunmuştur.

Protrombin geni 11. kromozomun uzun kolunda bulunmaktadır. Mutasyon genotipik olarak homozigot veya heterozigot olabilir. Poort ve ark. (115) heterozigot mutasyonlarında da, protrombin düzeyi arttığı için tromboz riskinin 2.8 kat arttığını öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda heterozigot mutasyonlar dikkate alınmış, protrombin mutasyonu saptanan hastalar iki durumda da pozitif kabul edilmiştir. Birinci grupta bulunan preeklampsi gebelerin birinde, ikinci grupta yer alan preeklampsi gebelerin ikisinde bu mutasyona rastlanmıştır (Tablo XXI). Toplu olarak sağlıklı gebelerle preeklampsi gebelerin karşılaştırıldığı analizde ise sağlıklı gebelerin hiçbirinde bu mutasyon gösterilememiş olup, preeklampsi gebelerin üçünde bu mutasyon tespit edilmiştir (Tablo XXII). Ancak bu durum istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Grandone ve ark.'nın (120) yaptığı çalışmada; 70'i proteinürik, 70'i non-proteinürik 140 hipertansif gebe, 216 sağlıklı gebeyle protrombin mutasyonu açısından karşılaştırmıştır. Preeklampsi hastalarda protrombin gen mutasyonunu belirgin olarak yüksek bulmuş olup, gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunduğu ileri sürülmüştür. Higgins ve ark.'nın (116) yaptığı çalışmada; 13'ü

eklamptik 74'ü preeklamptik toplam 87 gestasyonel hipertansiyonlu hasta, 119 sağlıklı gebe ile protrombin mutasyonu açısından karşılaştırılmıştır. Bu ailelerin tümü Anglo-Sakson kökenli olup sadece bir ailede protrombin mutasyonu bildirilmiştir. Bu durum Grandone ve ark.'nın çalışmasının aksine istatistiksel olarak anlamsız olarak rapor edilmiştir. Livingstone ve ark.'nın (117) yaptıkları çalışmada; 110 ciddi preeklampsisi olan hasta, 97 tamamen sağlıklı gebe ile protrombin mutasyonu açısından karşılaştırmıştır. Aynı genetik belirteç, göbek kordonundan alınan kan ile bebeklerden de gönderilmiştir. Hastaların % 60'ının nullipar olarak rapor edildiği çalışmada, sonuç protrombin için hem anne hem bebeklerde istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. De Groot ve ark. (118) ağır veya hafif ayrımı yapılmamış 163 preeklamptik gebeyi, tamamen sağlıklı 163 gebe ile protrombin mutasyonu açısından karşılaştırmışlardır. Protrombin mutasyonu preeklamptik grupta daha yüksek bulunmuş ancak bu durum istatistiksel açıdan anlamsız olarak bildirilmiştir.

Plazma homosistein seviyelerini çok sayıda enzim belirlemekte olup bu enzimlerden herhangi birinde problem olması durumunda hiperhomosisteinemi gelişebilir. Bu durum ateroskleroz, tromboemboli, fetal nöral tüp defekti ve tekrarlayan abortus riski ile beraber görülmektedir. En sık karşılaşılan neden 5, 10 MTHFR C 667 termolabil mutasyonu olarak bildirilmiştir ve otozomal resesif geçmektedir. Bu mutasyon varlığında, Lockwood ve ark. (83) yaşam boyu tromboemboli riskini % 10 olarak tanımlamıştır. Bu normalin 2-5 misli fazladır. Bizim araştırmamızda; özellikle homozigot mutasyonlar dikkate alınarak gruplar karşılaştırılmıştır. Araştırmamızda; birinci grupta bulunan preeklamptik hastaların ikisinde, ikinci grupta yer alan preeklamptik hastaların birinde (Tablo XXIII) ve tüm preeklamptik hastaların üçünde MTHFR mutasyonuna rastlanılmıştır (Tablo XXIV). Sağlıklı gebeler bu mutasyon açısından değerlendirildiğinde ise birinci grupta bulunan gebelerin hiçbirinde MTHFR mutasyonu izlenememiş olup, ikinci grupta bulunan bir sağlıklı gebede bu mutasyon gösterilebilmiştir. Ancak istatistiksel olarak gruplar arasında fark bulunamamıştır.

Laivuori ve ark.'nın (84) yaptıkları çalışmada; 100'ü ağır, 13'ü hafif preeklamptik olan 113 hipertansif olguyu, 103 tamamen sağlıklı gebe ile MTHFR'in C 667 T mutasyonu açısından karşılaştırmıştır. Homozigot MTHFR mutasyonuna preeklamptik grupta % 6 oranında rastlanılırken, bu oran kontrol grubunda % 3

olarak bildirilmiş, iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır. Kim ve ark.'nın (121) beyaz kadınlar üzerinde yaptığı retrospektif çalışmada; daha önceki gebeliğinde preeklampsi geçiren hastaları hafif, ciddi preeklampsi ve HELLP sendromu olarak gruplandırmışlar ve bu grupları sağlıklı olup normal çocuk doğuran kadınlarla C 667 T MTHFR mutasyonu açısından karşılaştırmışlardır. Bu mutasyonlar bağımsız veya birlikte değerlendirildiğinde hafif, şiddetli preeklampsi veya HELLP sendromu ile MTHFR mutasyonunun ilişkisi gösterilememiş, preeklampside % 15,7 olan MTHFR mutasyonu kontrol grubunda % 10,9 bulunmuştur. Bu oranlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamsız olarak rapor edilmiştir.

Grandone ve ark.'nın (119) yaptığı çalışmada; 129 sağlıklı kadınla, 51'i nonproteinürik hipertansiyon, 45'i preeklampsi olan toplam 96 hipertansif gebeyi C 667 T MTHFR mutasyonu açısından karşılaştırmışlardır. Preeklamptik gebelerin bulunduğu grupta C 667 T MTHFR mutasyonu belirgin olarak yüksek rapor edilmiş, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğunu bildirmişlerdir. Bunun devamı olan bir çalışmada yine Grandone ve ark.'nın (120) yaptığı çalışmada; 70'i proteinürik, 70'i non-proteinürik 140 hipertansif gebeyi 216 sağlıklı gebeye MTHFR mutasyonu açısından karşılaştırmışlardır. Aynı grup preeklampsi hastalarda C 667 T MTHFR mutasyonu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmadığını ileri sürmüştür.

Murphy ve ark.'nın (122) yaptığı bir çalışmada; 584 primigravid kadın, MTHFR mutasyonu açısından incelenmiştir. Kadınların % 10,6'sında MTHFR mutasyonu homozigot olarak saptanmıştır. Hastalar gebe kalana dek takip edilmiş, 12 kadında preeklampsi geliştiği gözlenmiştir. Preeklampsi geçirme insidansı açısından genetik belirteçleri pozitif ve negatif olan gruplar karşılaştırıldığında, istatistiksel fark saptanmamıştır.

Literatürde, preeklampsi ve trombofili ile ilgili çelişkili yayınlar bulunmaktadır. Farklı sonuçların bildirilmesinin nedeni; değişik etnik gruplarla yapılan çalışmalar, çalışma biçimleri, alınan referans değerler, preeklampsi için farklı tanımlamaların kullanılması olabilir. Bazı araştırmalar sadece primipar hastaları, bazı çalışmalar ise hem primipar hem multiparları incelemiştir. Bazıları ise preeklampsiyi hafif, ağır ve yine ağır preeklampsinin bir formu olan HELLP sendromu şeklinde ayırarak trombofili belirteçlerini araştırmışlar ve sonuçların bu kriterlere göre değiştiğini ifade

etmişlerdir. Başka araştırmacılar rekürren preeklampsiyi, bazıları ise ilk kez görülen preeklampsiyi araştırmışlardır. Birçok yayında fetüsün oynadığı rol vurgulanmış teorik olarak fetüste trombofili pozitifliği varsa annede saptanan plasental trombüslerin sayısında artış ve buna ikincil olarak gelişen IUGR, preeklampsi, fetal ölüm gibi durumların sayısında nispi artış olabileceği bildirilmiştir. Irksal farklılıklar literatüde üzerinde önemle durulan bir husus olarak göze çarpmaktadır. Birçok meta-analiz sonucu incelendiğinde, preeklampsiyi ağır ve hafif olarak ayırmayan araştırmalar genellikle trombofili ve preeklampsi ilişkisini ispatlayamamıştır. Bu meta-analizlere göre ağır preeklampsi ile FVL mutasyonu arasında güçlü bir ilişki vardır ancak bu durumun bulunmadığını iddia eden araştırmaların sayısı azımsanmayacak kadar çoktur. Yine önemli bir meta-analize göre ciddi preeklampsi hastalarda pozitif bulunan trombofili belirteçleri arasında; FVL mutasyonu, prt C, prt S ve AT III yer almaktadır. Ancak MTHFR ve protrombin mutasyonları ile ilgili bilgilerin uyumsuz olduğu ve daha büyük çalışmaların gerekliliği vurgulanmıştır (123). Literatürdeki çelişkili bilgiler ve çalışmamızın sonuçları bizde preeklampsi etyopatogenezinde suçlanan faktörlerin tekrar gözden geçirilmesi gerektiği kanısını oluşturmuştur.

SONUÇLAR

Yaş ortalaması birinci grupta yer alan preeklampitik olgularda; 27.864 ± 5.63 , kontrol grubunda ise 27.72 ± 5.84 olarak bulunmuştur. Aralarında istatistiksel fark belirlenmemiştir ($p=0.929$). Yaş ortalaması ikinci grupta bulunan preeklampitik olgularda; 29.72 ± 6.93 , kontrol grubunda ise 28.04 ± 5.52 olarak bulunmuştur. Aralarında istatistiksel fark gözlenmemiştir ($p=0.309$). Preeklampitik ve kontrol grupları topluca karşılaştırıldığında yaş ortalamaları preeklampitik grupta; 28.94 ± 6.40 , kontrol grubunda ise 27.89 ± 5.67 olarak bulunmuş ve aralarında istatistiksel olarak fark saptanamamıştır ($p=0.411$).

Birinci dakika apgar ortalaması, birinci grupta yer alan preeklampitik olgularda; 4.14 ± 2.22 , kontrol grubunda ise 7.40 ± 1.47 olarak bulunmuştur. Aralarında istatistiksel fark belirlenmiştir ($p=0.001$). Birinci dakika apgar ortalaması ikinci grupta bulunan preeklampitik olgularda; 6.09 ± 2.44 , kontrol grubunda ise 7.68 ± 0.99 olarak bulunmuştur. Aralarında istatistiksel fark gözlenmiştir ($p=0.002$). Preeklampitik ve kontrol grupları topluca karşılaştırıldığında Birinci dakika apgar ortalaması preeklampitik grupta; 5.22 ± 2.52 , kontrol grubunda ise 7.55 ± 1.23 olarak bulunmuş ve aralarında istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p=0.001$).

Beşinci dakika apgar ortalaması, birinci grupta yer alan preeklampitik olgularda; 5.71 ± 2.69 kontrol grubunda ise 9.36 ± 1.63 olarak bulunmuştur. Aralarında istatistiksel fark belirlenmiştir ($p=0.001$). Beşinci dakika apgar ortalaması ikinci grupta bulunan preeklampitik olgularda; 7.89 ± 2.82 , kontrol grubunda ise 9.68 ± 0.98 olarak bulunmuştur. Aralarında istatistiksel fark gözlenmiştir ($p=0.002$). Preeklampitik ve kontrol grupları topluca karşılaştırıldığında Beşinci dakika apgar

ortalaması preeklampatik grupta; $6,92\pm 2,95$, kontrol grubunda ise $9,53\pm 1,32$ olarak bulunmuştur ve aralarında istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p=0.001$).

Fetal kayıp ortalaması, birinci grupta yer alan preeklampatik olgularda; $0,29\pm 0,46$ kontrol grubunda ise $0,24\pm 0,6$ olarak bulunmuştur. Aralarında istatistiksel fark belirlenememiştir ($p=0.378$). Fetal kayıp ortalaması ikinci grupta bulunan preeklampatik olgularda; $0,63\pm 1,9$, kontrol grubunda ise $0,21\pm 0,42$ olarak bulunmuştur. Aralarında istatistiksel fark gözlenememiştir ($p=0,423$). Preeklampatik ve kontrol grupları topluca karşılaştırıldığında Fetal kayıp ortalaması preeklampatik grupta; $0,48\pm 1,45$, kontrol grubunda ise $0,23\pm 0,51$ olarak bulunmuş ve aralarında istatistiksel olarak fark saptanamamıştır ($p=0.234$).

Birinci grupta yer alan preeklampatik olgularda doğum ağırlığı ortalaması; $1470,54\pm 535,18$ gr, kontrol grubunda ise $3265,2\pm 486,33$ gr olarak bulunmuştur. Aralarında istatistiksel fark belirlenmiştir ($p=0.001$). İkinci grupta bulunan preeklampatik olgularda doğum ağırlığı ortalaması; $2730,57\pm 757,16$ gr, kontrol grubunda ise $3309,29\pm 553,61$ gr olarak bulunmuştur. Aralarında istatistiksel fark gözlenmiştir ($p=0,001$). Preeklampatik ve kontrol grupları topluca karşılaştırıldığında doğum ağırlığı ortalaması preeklampatik grupta; $2170,56\pm 915,13$ gr, kontrol grubunda ise $3288,49\pm 518,45$ gr olarak bulunmuş ve aralarında istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p=0.001$).

Prt C ortalama değeri birinci grupta yer alan preeklampatik olgularda; $122,66\pm 26,01$ %/ml, kontrol grubunda ise $119,79\pm 28,98$ %/ml olarak bulunmuştur. Aralarında istatistiksel fark belirlenememiştir ($p=0,563$). Prt C ortalama değeri ikinci grupta bulunan preeklampatik olgularda; $120,26\pm 30,15$ %/ml, kontrol grubunda ise $121,25\pm 18,43$ %/ml olarak gözlenmiştir. Aralarında istatistiksel fark belirlenememiştir ($p=0,628$). Preeklampatik ve kontrol grupları topluca karşılaştırıldığında prt C değeri preeklampatik grupta; $121,33\pm 28,19$ %/ml, kontrol grubunda ise $120,56\pm 23,76$ %/ml olarak bulunmuştur ve aralarında istatistiksel olarak fark saptanamamıştır ($p=0,958$).

Prt S değeri birinci grupta yer alan preeklampatik olgularda; $94,43\pm 50,48$ %/ml, kontrol grubunda ise $80,80\pm 30,80$ %/ml olarak bulunmuştur. Aralarında istatistiksel fark belirlenememiştir ($p=0,605$). Prt S değeri ikinci grupta bulunan preeklampatik olgularda; $72,19\pm 37,45$ %/ml, kontrol grubunda ise $77,73\pm 43,01$ %/ml olarak

gözlenmiştir. Aralarında istatistiksel fark belirlenememiştir ($p=0,648$). Preeklampitik ve kontrol grupları topluca karşılaştırıldığında prt S değeri preeklampitik grupta; $82,08\pm 44,76$ %/ml, kontrol grubunda ise $79,18\pm 37,43$ %/ml olarak bulunmuştur ve aralarında istatistiksel olarak fark saptanamamıştır ($p=0,923$).

APCR değeri birinci grupta yer alan preeklampitik olgularda; $2,10\pm 0,54$ %/ml, kontrol grubunda ise $2,10\pm 0,57$ %/ml olarak bulunmuştur. Aralarında istatistiksel fark belirlenememiştir ($p=0,873$). APCR değeri ikinci grupta bulunan preeklampitik olgularda; $1,90\pm 0,64$ %/ml, kontrol grubunda ise $2,13\pm 0,69$ %/ml bulunmuştur. Aralarında istatistiksel fark belirlenememiştir ($p=0,154$). Preeklampitik ve kontrol grupları topluca karşılaştırıldığında APCR değeri preeklampitik grupta; $1,99\pm 0,60$ %/ml, kontrol grubunda ise $2,12\pm 0,63$ %/ml olarak belirlenmiştir ve aralarında istatistiksel olarak fark saptanamamıştır ($p=0,294$).

Fibrinojen değeri birinci grupta yer alan preeklampitik olgularda; $355,95\pm 99,18$ mg/dl, kontrol grubunda ise $477,70\pm 99,74$ mg/dl olarak bulunmuştur. Aralarında istatistiksel fark gözlenmiştir ($p=0,005$). Fibrinojen değeri ikinci grupta bulunan preeklampitik olgularda; $476,48\pm 120,94$ mg/dl, kontrol grubunda ise $504,89\pm 110,37$ mg/dl bulunmuştur. Aralarında istatistiksel fark belirlenememiştir ($p=0,234$). Preeklampitik ve kontrol grupları topluca karşılaştırıldığında fibrinojen değeri preeklampitik grupta; $422,87\pm 126,32$ %/ml, kontrol grubunda ise $477,91\pm 108,38$ %/ml olarak gözlenmiştir ve aralarında istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p=0,012$).

AT III birinci grupta yer alan preeklampitik olgularda; $95,89\pm 21,03$ %/ml, kontrol grubunda ise $109,27\pm 16,48$ %/ml olarak bulunmuştur. Aralarında istatistiksel fark gözlenmiştir ($p=0,006$). ATIII değeri ikinci grupta bulunan preeklampitik olgularda; $95,21\pm 25,05$ %/ml, kontrol grubunda ise $108,76\pm 16,83$ %/ml olarak bulunmuştur. Aralarında istatistiksel fark belirlenmiştir ($p=0,021$). Preeklampitik ve kontrol grupları topluca karşılaştırıldığında; ATIII değeri preeklampitik grupta; $95,51\pm 23,17$ %/ml, kontrol grubunda ise $109,00\pm 16,51$ %/ml olarak bulunmuştur ve aralarında istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p=0,001$).

D-Dimer birinci grupta yer alan preeklampitik olgularda; $5,33\pm 8,81$ mg/ml kontrol grubunda ise $1,08\pm 0,73$ mg/ml olarak bulunmuştur. Aralarında istatistiksel fark gözlenmiştir ($p=0,001$). D-Dimer değeri ikinci grupta bulunan preeklampitik

olgularında; $3,05 \pm 1,52$ mg/ml, kontrol grubunda ise $1,45 \pm 0,86$ mg/ml olarak bulunmuştur. Aralarında istatistiksel fark belirlenmiştir ($p=0,001$). Preeklampitik ve kontrol grupları topluca karşılaştırıldığında D-Dimer değeri preeklampitik grupta; $4,06 \pm 6,03$ mg/ml, kontrol grubunda ise $1,28 \pm 0,82$ mg/ml olarak gözlenmiştir ve aralarında istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p=0,001$).

Birinci grupta yer alan preeklampitik olguların yedisinde muhtelif immünolojik belirteçlerden birisi pozitif bulunmuşken sağlıklı gebelerin üçünde sonuç pozitif bildirilmiştir. Ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilememiştir ($p=0,302$). İkinci grupta bulunan preeklampitik olguların yedisinde, kontrol grubunda ise üç hastada müsbet sonuç bulunmuştur. Preeklampitik ve sağlıklı gebeler arasında istatistiksel olarak farklılık bulunamamıştır ($p= 0,490$). Sağlıklı ve preeklampitik olgular topluca kıyaslandığında; 14 (% 22,2) hasta preeklampitik grupta, kontrol grubunda ise altı (% 11,3) gebe immünolojik belirteçler açısından pozitif bulunmuştur. Bu durum istatistiksel olarak anlamsız kabul edilmiştir ($p=0,193$).

Oluşturulan dört ayrı grup değerlendirildiğinde; birinci grupta yer alan preeklampitik olgulardan dördünde, ikinci grupta bulunan preeklampitik olgulardan beşinde homozigot veya heterozigot FVL mutasyonu izlenmiştir. Sağlıklı olup birinci grupta yer alan gebelerin üçünde FVL mutasyonu gösterilebilirken, ikinci gruptaki iki gebede FVL mutasyonu izlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark gösterilememiştir ($p= 0,798$). Gruplar topluca karşılaştırıldığında; FVL mutasyonu preeklampitik hastaların dokuzunda (% 17), sağlıklı gebelerin beşinde (% 11,1) müsbet bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel olarak fark gösterilememiştir ($p=0,591$).

Protrombin gen mutasyonu; birinci grupta yer alan preeklampitik olgulardan birinde, ikinci grupta bulunan preeklampitik olgulardan ikisinde gösterilebilmiştir. Sağlıklı gebelerin ise hiçbirinde bu mutasyon izlenmemiştir. Buna rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır ($p= 0,413$). Gruplar topluca karşılaştırıldığında; Protrombin gen mutasyonu preeklampitik hastaların üçünde gösterilebilmişken, kontrol grubunda hiçbir hastada mutasyon izlenmemiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık bulunamamıştır ($p= 0,247$).

Tüm gruplar değerlendirildiğinde birinci grupta yer alan preeklampitik olguların birinde, ikinci grupta bulunan preeklampitik gebelerin ikisinde homozigot

MTHFR gen mutasyonu gösterilebilmiştir. Kontrol grubundan sadece ikinci grupta bulunan olguların birinde MTHFR mutasyonu gösterilebilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark gösterilememiştir ($p= 0.548$). Sağlıklı ve preeklampitik gebeler toplu olarak incelendiğinde; homozigot MTHFR gen mutasyonu preeklampitik grupta üç hastada kontrol grubunda ise bir hastada gösterilebilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık bulunamamıştır ($p= 0.521$).

REFERANSLAR

1. Report of the National High Blood Pressure Education Program. Working group report on high blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183:1–2.
2. Davies JA, Prentice JRM. Coagulation changes in pregnancy – induced hypertension and growth restriction in: Greer IA, Turpie AGG, Forbes CD (eds). Haemostasis and Thrombosis in Obstetrics and Gynecology London Chapman & Hall 1992; pp: 143–162.
3. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in woman with complications of pregnancy. N Engl J Med 1999; 340: 9–13.
4. Sayın M, Varol FG, Sayın NC. Evaluation of natural coagulation inhibitor levels in various hypertensive states of pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005; 123: 183–87.
5. Jarvenpaa J, Pakkila M, Savolainen ER et al. Evaluation of F V leiden Prothrombin and MTHFR gene mutations in patients with severe pregnancy complications. Gynecol Obstet Invest 2006; 62: 28–32.
6. Beksaç MS. Preeklampsinin önceden belirlenmesi ve önlenmesi. Perinatoloji Dergisi 1996; 1: 31–34.
7. Sibai BM. Hypertension in pregnancy İn: Gabbe SG, Niebly JN, Simpson L (eds), Obstetrics normal and problem pregnancies. Churchill Livingstone Co. USA 1996; pp: 935–987.
8. Whittaker PG, MacPhail S, Lind T. Serial hematologic changes and pregnancy outcome. Obstet Gynecol 1996; 88: 33–39.

9. Prichard JA, Adams RH. Erythrocyte production and destruction during pregnancy Am J Obstet Gynecol 1960; 79: 750–57.
10. Cengiz C, Kimya Y, Maternal Fizyoloji In: Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürgen T, Önderoğlu LS (eds). Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Güneş Kitabevi, Ankara 1966; pp: 239–252.
11. Brown MA, Wang J, Worth JA. The renin-angiotensin-aldosterone system in preeclampsia. Clin and Exper Hypertension 1997; 19: 713–726.
12. Ku DH, Arkel YS, Paidas MP, et al. Circulating levels of inflammatory cytokines (IL-1 beta and TNF-alpha), resistance to activated protein C, thrombin and fibrin generation in uncomplicated pregnancies. Thromb Haemost 2003; 90: 1074–1079.
13. Bremme K, Ostlund E, Almqvist I, et al. Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in normal pregnancy and the puerperium. Obstet Gynecol 1992; 80: 132–137.
14. Evelyne R, Couturier A. The prognosis of pregnancy in woman with chronic hypertension. Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 1410–16.
15. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol 2003; 102: 181–92.
16. De Boer K, Buller HR, Ten CJW et al. Coagulation studies in the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. Br J Obstet Gynecol 1991; 98: 42-7.
17. Barton JR, Riely CA, Adamec TA, et al. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP sendrome. Am J Obstet Gynecol 1990; 75: 445–452.
18. Steffano B, Forastiero R, Martinuzzo M et al. Low plasma protein Z levels in patients with antiphospholipid antibodies. Blood Coagul Fibrinolysis 2001; 12: 411–412.
19. Redman CWG, Sargent IL. Preeclampsia, the placenta, and the maternal systemic inflammatory response-a review. Placenta 2003; 24: 21–27.

20. Dekker G, Robillard PY. The birth interval hypothesis—does it really indicate the end of the primipaternity hypothesis? *J Reprod Immunol* 2003; 59: 245–51.
21. Wang JX, Knottnerus AM, Schuit G, et al. Surgically obtained sperm, and risk of gestational hypertension and preeclampsia. *Lancet* 2002; 359: 673–74.
22. Peters B, Whittall T, Babaahmady K, et al. Effect of heterosexual intercourse on mucosal alloimmunisation and resistance to HIV–1 infection. *Lancet* 2004; 363: 518–24.
23. Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 219–24.
24. Robertson SA, Ingman WV, O’Leary S, et al. Transforming growth factor beta—a mediator of immune deviation in seminal plasma. *J Reprod Immunol* 2002; 57: 109–28.
25. Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, et al. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98: 648–55.
26. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. *J Clin Invest* 1997; 99: 2152–64.
27. Jaffe R, Dorgan A, Abramowicz JS. Color Doppler imaging of the uteroplacental circulation in the first trimester: value in predicting pregnancy failure or complication. *Am J Roentgenol* 1995; 164: 1255–58.
28. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69: 1–7.
29. Martin RD. Scaling of the mammalian brain: the maternal energy hypothesis. *News Physiol Sci* 1996; 11: 149–56.
30. Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 656–63.

31. Croy BA, He H, Esadeg S, et al. Uterine natural killer cells; insight into their cellular and molecular biology from Mouse modeling. *Reproduction* 2003; 126: 149–60.
32. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1359–75.
33. Ishihara N, Matsuo H, Murakoshi H, et al. Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 158–66.
34. Hahn S, Holzgreve W. Fetal cells and cell-free fetal DNA in maternal blood: new insights into pre-eclampsia. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 501–08.
35. Roberts JM, Lain KY. Recent insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta* 2002; 23: 359–72.
36. Salomon LJ, Benattar C, Audibert F, et al. Severe preeclampsia is associated with high inhibin A levels and normal leptin levels at 7 to 13 weeks into pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1517–22.
37. Redline RW, Boyd T, Campbell V, et al. Maternal vascular underperfusion: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7: 237–49
38. Mor G, Straszewski S, Kamsteeg M. Role of the Fas/Fas ligand system in female reproductive organs: survival and apoptosis. *Biochem Pharmacol* 2002; 64: 1305–15.
39. Neale D, Demasio K, Illuzi J, et al. Maternal serum of women with preeclampsia reduces trophoblast cell viability: evidence for an increased sensitivity to Fas-mediated apoptosis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 13: 39–44.
40. Sacks GP, Redman CW, Sargent IL. Monocytes are primed to produce the Th1 type cytokine IL-12 in normal human pregnancy: an intracellular flow cytometric analysis of peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Immunol* 2003; 131: 490–97.

41. Aly AS, Khandelwal M, Zhao J, et al. Neutrophils are stimulated by syncytiotrophoblast microvillous membranes to generate superoxide radicals in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 252–58.
42. Hung TH, Charnock-Jones DS, Skepper JN, et al. Secretion of tumor necrosis factor-alpha from human placental tissues induced by hypoxia-reoxygenation causes endothelial cell activation in vitro: a potential mediator of the inflammatory response in preeclampsia. *Am J Pathol* 2004; 164: 1049–61.
43. Wang Y, Gu Y, Zhang Y, et al. Evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia: decreased endothelial nitric oxide synthase expression is associated with increased cell permeability in endothelial cells from preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 817–24.
44. Redman CW. Platelets and the beginnings of preeclampsia. *N Engl J Med* 1990; 323: 478–80.
45. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D et al. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop preeclampsia. *Lancet* 2003; 361: 1511–17.
46. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 499–506.
47. Ashton SV, Whitley GS, Dash PR, et al. Uterine spiral artery remodeling involves endothelial apoptosis induced by extravillous trophoblasts through Fas/FasL interactions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 102–08.
48. Schlembach D, Beinder E, Zingsem J, et al. Association of maternal and/or fetal factor V Leiden and G20210A prothrombin mutation with HELLP syndrome and intrauterine growth restriction. *Clin Sci* 2003; 105: 279–85.
49. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of preeclampsia. *Lancet* 2001; 357: 209–15.
50. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *Clin Invest* 2003; 111: 649–58.

51. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1541–47.
52. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350: 672–83.
53. Nilsson E, Salonen Ros H, Cnattingius S, et al. The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. *BJOG* 2004; 111: 200–06.
54. Laivuori H, Lahermo P, Ollikainen V, et al. Susceptibility loci for preeclampsia on chromosomes 2p25 and 9p13 in Finnish families. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 168–77.
55. Oudejans CB, Mulders J, Lachmeijer AM, et al. The parent-of-origin effect of 10q22 in pre-eclamptic females coincides with two regions clustered for genes with down-regulated expression in androgenetic placentas. *Mol Hum Reprod* 2004; 10: 589–98.
56. Rodgers GM. Thrombosis and antithrombotic therapy In: Lee GR, Foerester J, Lukens J, Pine JW. (eds) *Vintrobe's clinical haematology*. Williams and Wilkins. Awaverly Co. USA 1999; pp: 1781–1791.
57. Menteş G, Ersöz B. Plazma proteinleri immünglobülinler ve pıhtılaşma faktörleri In: Murray KR, Mayes PA, Gronner DK, Radwell VW. (eds) *Harper'ın biyokimyası* Barış Kitapevi, İstanbul 1994; pp: 775–781.
58. Gökhan N, Çavuşoğlu H. Hemostaz ve kanın pıhtılaşması In: Guyton AC (eds), *Tıbbi fizyoloji* Nobel kitapevi İstanbul, 1989; pp: 119–121.
59. Aiach M, Borgel D, Gaussem P, et al. Protein C and protein S deficiencies. *Semin Haematol* 1997; 34: 205–217.
60. Lockwood CJ. Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 333–341.
61. Bridgen ML. The hypercoagulable state who, how and when to test and treat. *Postgrad Med* 1997; 101: 249–267.

62. Schjetlein R, Haugen G, Wisloff F. Markers of intravascular coagulation and fibrinolysis in preeclampsia: association with intrauterine growth retardation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 541–546.
63. Mosnier LO, Meijers JCM, Bouma BN. The role of protein S in the activation of TAFI and regulation of fibrinolysis. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1035–1039.
64. 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* 2001; 113: 636–41.
65. Paidas MJ, Ku DW, Lee MJ, et al. Protein Z, protein S levels are lower in patients with thrombophilia and subsequent pregnancy complications. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 497–501.
66. Bombeli T, Mueller M. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemost* 1997; 77: 408-23.
67. Van Boven HH, Lane DA. Antithrombin and its herited states. *Semin Hematol* 1997; 34: 188–204.
68. Dahlback B. Inherited thrombophilia: Resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism. *Blood* 1995; 19: 607–614.
69. Dahlback B. Resistance to activated protein C as risc factor for thrombosis: Molecular mechanisims, laboratory investigation and clinical menagement. *Semin Hematol* 1997; 34: 217–234.
70. Tans G, Nicolaes AF, Rosing J. Regulation of trombin formation by activated protein C: effect of the Factor V Leiden mutation. *Semin Hematol* 1997; 34: 244–255.
71. Cagirgan S, Dönmez A, İspahi C. Activated protein C resistance in preeclampsia. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004; 31: 59–62.
72. Faught W, Garner P, Jones G, et al. Chances in protein C and protein S levels in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 147–150.

73. Gatti L, Tenconi PM, Guarneri D, et al. Hemostatic parameters and platelet activation by flow-cytometry in normal pregnancy: A longitudinal study. *Int J Clin Lab Res* 1994; 24: 217–19.
74. Weenink GH, Treffers PE, Kahle LH, et al. Antithrombin III in normal pregnancy. *Thromb Res* 1982; 26: 281–87.
75. Khamasta MA, Cuadrado MJ, Mujic F et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N Eng J Med* 1995; 332: 993–97.
76. Spinato JA, Clark AL, Peirangeli SS, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for the antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 690–694.
77. Bick RL, Baker WF. The antiphospholipid and thrombosis syndromes. *Med Clin North Am* 1994; 78: 667–84.
78. Lockshin MD. Which patients with antiphospholipid antibody should be treated and how? *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 235–247.
79. Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1333–1344.
80. Branch DW, Eller MD, Grosvenor AMD. *Antiphospholipid Syndrome and Thrombosis* Lippincott Williams and Wilkins. Awaverly Co. USA 2006; pp: 861–874.
81. Aillaud MF, Pouymaoyu K, Brunet D, et al. New direct assay of free protein S antigen applied diagnosis of protein S deficiency. *Thromb Haemost* 1996; 75: 283–5.
82. Gerhardt A, Eberhard Scharf R, Wilhelm Beckmann M, et al: Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000; 342: 374–380.
83. Lockwood CJ. Heritable coagulopathies in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54: 754–65.

84. Laivuori H, Kaaja R, Ylikorkala O, et al. 677 C-T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 277–80.
85. Bushbinder A, Sibai BM, Caritis S, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 66-71.
86. Xiong X, Mayes D, Demianczuk N, et al. Impact of pregnancy induced hypertension on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 207-213.
87. Lenfant J, Gifford R, Zuspan F. National High Blood Pressure Education Program. Working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1689–1712.
88. Makuyana D, Mahomed K, Shuskusho FD, et al. Liver and kidney function tests in normal gestation. A comparison with non gestational reference values. *Cent Afr J Med* 2002; 48: 55-59.
89. Girling JC, Dow E, Smith JH. Liver function test in preeclampsia: importance of comparison with a reference range derived for normal pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104: 246-250.
90. Sargent IL, Barzyckiowski AM, Redman CW. Immun regulation in normal pregnancy and preeclampsia: an overview. *Reprod Biomed Online* 2006; 13: 680-6.
91. Sacks GP, Studena K, Sargent IL, et al. Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 80–6.
92. Aznar J, Gilabert J, Estelles A, et al. Fibrinolytic activity and protein C in preeclampsia. *Thromb Haemost* 1986; 55: 314–317.
93. Walker MC, Garner PR, Keely EJ, et al. Changes in activated protein C resistance during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 162–169.
94. Lindoff C, Ingemarson I, Martinson G, et al. Preeclampsia is associated with a reduced response to activated protein C. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 457–460.

95. Dekker GA, de Vries JIP, Doelitzsch PM, et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1042–8.
96. Osmanağaoğlu MA, Topçuoğlu K, Özeren M et al. Coagulation inhibitors in preeclamptic pregnant women. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 271: 227–230.
97. Kjelberg U, Andersson NE, Rosen S, et al. APC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 1999; 81: 527– 31.
98. Tal J, Schliamser LM, Leibovitz Z, et al. A possible role for activated protein C resistance in patients with first and second trimester pregnancy failure. *Hum Reprod* 1999; 14: 1624– 7.
99. Boer K, Cate JW, Sturk A et al. Enhanced thrombin generation in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 60: 95-100.
100. Madry JT. Blood Coagulation defects during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1962; 20: 232–37.
101. Bell WN, Kennan AL. Blood coagulation during normal pregnancy, labor and the puerperium. *Am J Obstet Gynecol* 1957; 73: 57–64.
102. Scott JR, Warley RJ: Hypertensive disorders of pregnancy. In Scott JR, Disaia FJ, Hammond CB, Spellacy WN (eds): *Danforth's Obstetrics and Gynecology*, Sixth edition. J.B. Lippincott Co. Philadelphia 1990; pp: 411.
103. Pritchard JA, Cunningham FG, Mason RA. Coagulation changes in eclampsia: Their frequency and pathogenesis. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124: 855–864.
104. Üstün Y, Üstün E, Kamacı M. Association of fibrinogen and C-reactive protein with severity of preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121:154–158
105. Kline AJ, Williams GW, Nino HJ. D-Dimer concentrations in normal pregnancy. *Clin Chem* 2005; 51: 825-29.

106. Güvenal T, Güvenal F, Aral H. Preeklampsi, Erken Doğum Eylemi ve Normal Gebelikte D-dimer Seviyeleri. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji ve Obstetrik* 1999; 9: 244–249.
107. van Pampus MG, Dekker GA, et al. High prevalence of hemostatic abnormalities in woman with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1146–1150.
108. Pattison NS, Chamley LW, McKay EJ, et al. Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical associations. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 909–13.
109. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, et al. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 555–9.
110. Branch DW, Andres R, Digre KB, et al. The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1989;73: 541-5.
111. Sletnes KE, Wisloff F, Moe N, et al. Antiphospholipid antibodies in pre-eclamptic women: relation to growth retardation and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 112–7.
112. Dreyfus M, Hedelin G, Kutnahorsky R, et al. Antiphospholipid antibodies and preeclampsia: a case-control study. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 29–34.
113. Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsaal K, et al. Activated protein C resistance (F V: Q506) and pregnancy. *Thromb Haemost* 1999; 81: 532–537.
114. Kupfermanc MJ, Fait G, Many A, et al. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 45–49.
115. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. A common genetic variation in the 3-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698–703.
116. Higgins JR, Kaiser T, Moses EK, et al. Prothrombin G20210A mutation: is it associated with preeclampsia? *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50: 254–256.

117. Livingstone 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* 2001; 185: 155–157.
118. de Groot CJM, Bloemenkamp KWM, Duvekot EJ, et al. Preeclampsia and genetic risk factors for thrombosis: a case control study. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 975–980.
119. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, et al. F V Leiden, C 667 T MTHFR polymorphism and genetic susceptibility to preeclampsia. *Thromb Haemost* 1997; 77: 1052–1054.
120. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, et al. Prothrombotic genetic risk factors and the occurrence of gestational hypertension with or without proteinuria. *Thromb Haemost* 1999; 81: 349–352.
121. Kim YJ, Williamson RA, Murray JC, et al. Genetic susceptibility to preeclampsia: roles of cytosine-thymine substitution at nucleotide 667 of gene for MTHFR, 68- basepair insertion at nucleotide 844 of the gene for cystathionase and F V Leiden mutation. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1211–1217.
122. Murphy RP, Donoghue C, Nallen RJ, et al. Prospective evaluation of the risk conferred by Factor V Leiden and thermolabile MTHFR polymorphisms in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 266–270.
123. Morisson ER, Miedzybrodzka ZH, Campell DM, et al. Prothrombotic genotypes are not associated with preeclampsia and gestational hypertension: results from a large population-based study and systematic review. *Thromb Haemost* 2002; 87: 779–785.