

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Muzaffer DEMİR

NORMAL GEBELİK SEYRİ VE LOHUSALIKTA
FİBRİNOLİTİK SİSTEM İNHİBİSYONUNDA
TROMBİNİN AKTİVE ETTİĞİ FİBRİNOLİTİK
İNHİBİTÖR VE AKTİVE FORMUNUN ROLÜ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Nesibe KARAHAN YEŞİL

EDİRNE - 2006

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde gösterdiği her türlü destek ve yardımdan dolayı, tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Muzaffer DEMİR'e ve uzmanlık eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen İç Hastalıkları A.D'da görevli değerli bütün hocalarıma, Halk Sağlığı A.D'dan Doç. Dr. Muzaffer ESKİOCAK ile Dr. Burcu TOKUŞ'a, Hematoloji Laboratuvar çalışanlarından Şennur TEZCAN'a, tezimin hazırlanmasında her türlü desteğinden dolayı Dr. Yusuf YEŞİL'e teşekkür ederim.

Bu çalışma, TÜBAP-597 no'lu proje ile desteklenmiştir. Destekleri için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇLAR	1
GENEL BİLGİLER.....	3
HEMOSTAZ	3
PIHTILAŞMA MEKANİZMASI.....	5
PIHTI ERİTİCİ SİSTEM (FİBRİNOLİTİK SİSTEM).....	9
NORMAL GEBELİK SÜRESİNCE VE LOHUSALIKTA HEMOSTAZİS ..	21
ÖSTROJENLER, PROGESTOJENLER VE TROMBOZ.....	25
GEREÇ VE YÖNTEMLER	28
BULGULAR.....	32
TARTIŞMA.....	57
SONUÇLAR	66
ÖZET	68
SUMMARY	70
KAYNAKLAR	72
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

aa	: Aminoasit
APC	: Aktive Protein C
APCR	: Aktive Protein C Rezistansı
APL	: Akut Promyelositer Lösemi.
aPTZ	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
CLT	: Clot Lyzis Time (Pıhtı erime zamanı)
CRP	: C-Reaktif Protein
DİK	: Dissemine İnvasküler Koagülasyon (Yaygın damariçi pıhtılaşması)
DVT	: Derin Ven Trombozu
EEZ	: Euglobin Erime Zamanı
GH	: Gebelik Haftası
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
KC	: Karaciğer
LH	: Lüteinize Hormon
Mİ	: Miyokard İnfarktüsü
OFP	: Overall Fibrinolytic Potential
OKS	: Oral Kontraseptif
PAİ	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör
PC	: Protein C
PE	: Pulmoner Emboli
PGI₂	: Prostosiklin

PS : Protein S
PTZ : Protrombin Zamanı
TAFİ : Trombin Aktivatable Fibrinolizis İnhibitör
TAFİa: Aktive Trombin Aktivatable Fibrinolizis İnhibitör
TF : Doku Faktörü
TFPI : Tissue Faktör Pathway İnhibitör (Doku Faktörü İnhibitör Yolu)
TAT : Trombin-Antitrombin Kompleksi
TM : Trombomodulin
Tm : Trimester
tPA : Tissue Plazminojen Aktivatör
uPA : üroplazminojen Aktivatör
VTE : Venöz Tromboemboli
 α 2AP : Alfa 2 Antiplazmin

GİRİŞ VE AMAÇ

Normal gebelik seyrinde hemostatik kapasitenin progressif olarak arttığı ve bu tablonun gerek bebek ve gerekse anne üzerindeki morbidite ve mortaliteyi artırdığı uzun yıllardır bilinmektedir. Pıhtılaşma sisteminin uyarılmasının, plesantanın ayrılma aşamasındaki oluşacak kanamaları kontrol altına alabilmek için gerekli, bir fizyolojik adaptasyon mekanizması olabileceği öne sürülmüştür. Fibrinolitik kapasitenin azalması ve/veya fibrinolitik sistemin inhibisyonu da, bu koruyucu mekanizmaya katkıda bulunmaktadır (1,2).

Son yıllarda, fibrinolitik sistemin inhibisyonunda rol oynayan yeni bir molekül bulunmuştur. Trombinin aktive ettiği fibrinolizin inhibitörü olarak adlandırılan bu molekül (Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor-TAFİ), kanda inaktif olarak bulunmakta ve trombin ile aktif hale geçip, fibrinolitik sistemi inhibe etmektedir (3,4). TAFİ, fibrin dimerlerinin karboksiterminal rezidülerini (lizin, arginin) çıkararak, plazminojenin fibrin yüzeyine bağlanmasını engelleyerek, fibrinolizisi inhibe eder. TAFİ'nin pıhtılaşma ve fibrinolizis arasında bağlantıyı sağladığına inanılmakta, trombotik ve hemorajik olaylarda önemli olduğu düşünülmektedir.

Gebelerde fibrinolitik sistemdeki değişikliklerle TAFİ arasında bağlantı olup olmadığı ilk olarak Chetaille ve ark. (4) tarafından incelenmiş, TAFİ değerlerinin değişmediği bildirilmiştir. Chabloz ve ark. (5) ise, çalışmalarında gebelik süresince TAFİ değerinin arttığını, TAFİ ve D-dimer arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir. Antonic ve ark. (6) preeklampatik gebelerde TAFİ düzeyinin azaldığını ancak bunun proteinüri nedeniyle kayıba, veya karaciğer hasarı nedeniyle yetersiz yapıma bağlı olabileceğini açıklamışlar. Mausa ve ark. (7) araştırmalarının sonucunda; gebelik seyrinde TAFİ değerlerinde anlamlı bir artış olduğunu, bu artışın pıhtı lizis zamanında uzamaya neden olduğunu ve TAFİ değerlerindeki

bu değişikliğin, gebelikteki aktive protein C rezistansı (APCR) artışına katkıda bulunduğunu açıkladılar.

Biz de çalışmamızda, bu yeni molekülün normal gebelik seyri sırasındaki düzeylerini ve fibrinolitik sistemin inhibisyonundaki rolünü ortaya koymayı amaçladık. Bu amaca ulaşmak için;

1. Normal gebelik seyri sırasında ve lohusalık döneminde inaktif TAFİ ve aktive TAFİ (TAFİa) düzeyleri,
2. TAFİ ve TAFİa düzeylerinin bilinen fibrinolitik sistem uyarıcısı (tPA) ve inhibitörleri (PAİ-1) ile ilişkisi,
3. TAFİ'nin TAFİa olmasındaki ana etken trombin molekülüdür. İnvivo trombin oluşumunu gösteren ana moleküllerden biri ise, trombin-antitrombin kompleksidir (TAT). Normal gebelik seyrinde ve lohusalıkta TAT kompleksi düzeylerinin TAFİ ve TAFİa düzeyleri ile ilişkisi,
4. Bu parametrelerin gebe olmayan aynı yaş grubu kadınlardaki düzeyleri ile karşılaştırılması,
5. Bilindiği gibi oral kontraseptifler (OKS) de hiperkoagülabileteye yol açmaktadırlar. Bu nedenle aynı yaş grubunda OKS kullanan kadınlardaki değerlerin gerek gebe olmayan ve gerekse normal gebelik seyrinde ve lohusalıktaki değerler arasındaki ilişkinin gözden geçirilmesini amaçladık.

Bu hedeflerle TAFİa'nın normal gebelik ve lohusalıktaki fibrinolitik sistem inhibisyonundaki yeri, PAİ ile kıyaslanarak, fizyopatolojik mekanizmasının aydınlatılmasına çalışıldı.

GENEL BİLGİLER

HEMOSTAZ

Hemostaz, kanın damar dışına çıkmasını engelleyen ve damarlarda kanın sıvı olarak tutulmasını sağlayan fizyolojik bir mekanizmadır. Bu mekanizmayla sağlam kan damarlarından kanın dışarıya sızması önlenir ve bir damar hasarlandığı zaman kanamanın durdurulması sağlanır. Hemostaz mekanizmasının bozuklukları birbirinin karşıtı olan iki patolojik duruma yol açabilir. Bunlardan biri, hemostaz işlevinin yetersizliği sonucu “hemorajik diatez” in (kanama eğilimi) ortaya çıkmasıdır. Diğer ise hemostaz sürecinin amacından sapmış ve abartılmış bir biçimde gelişiminin sonucu olan “tromboz”dur (8).

Normal Hemostaz

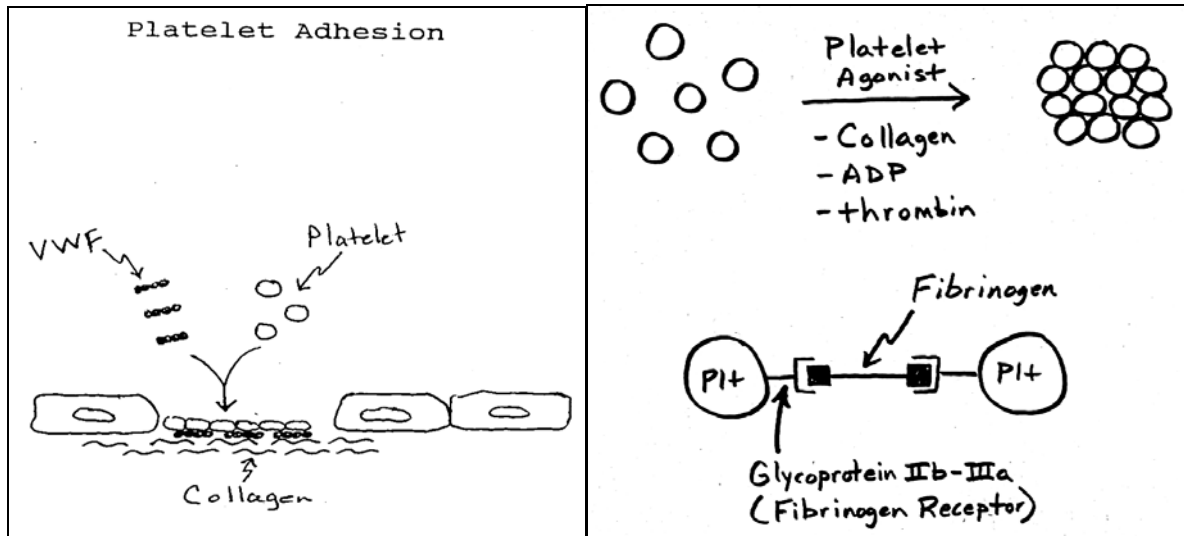
Hemostaz işlevinde 4 biyolojik sistem rol alır. Bunlar :

- 1) Kan damarları
- 2) Trombositler
- 3) Pıhtılaşma faktörleri
- 4) Bu üç sistemin birbiri ile etkileşimini sağlayan sitokinler ve plazmada bulunan bazı yapıştırıcı proteinler (von Willebrand faktör, fibrinojen ve proinflamatuvar sitokinler gibi) (9).

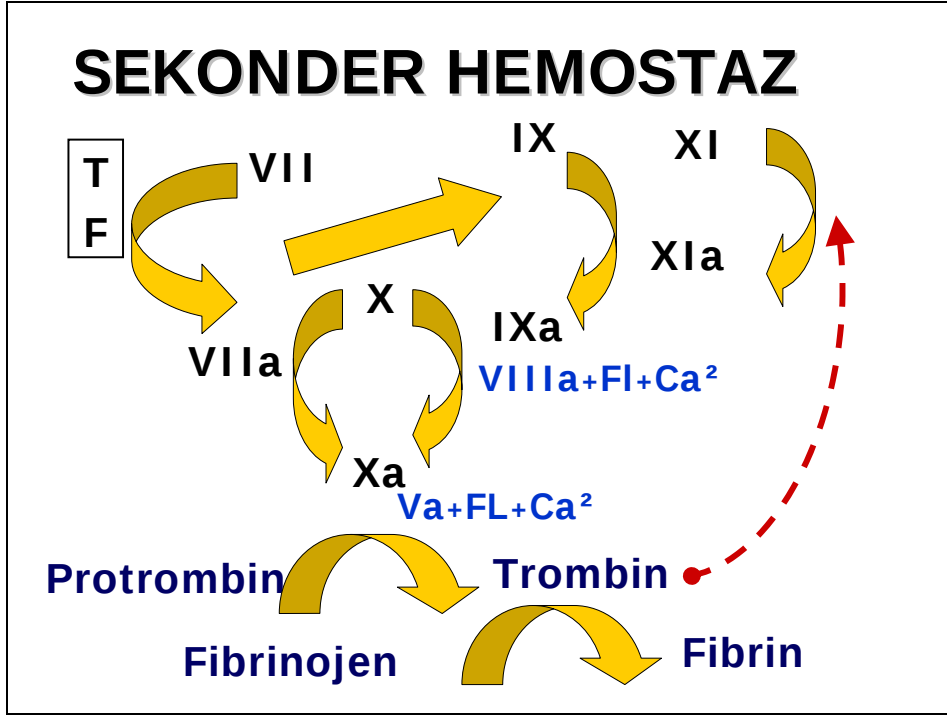
Bir damar zedelendiği zaman, ilk önce refleks bir vazokonstriksiyonla kan akımı yavaşlatılır ve ardından trombositlerin oluşturduğu küme tarafından damardaki gedik kapatılır. Kanamanın geçici olarak durdurulmasının sağlandığı bu olaya “primer hemostaz” adı verilir (Şekil 1). Damar hasarından sonra birkaç dakika içinde tamamlanan primer hemostaz, özellikle kapiller, arteriyol ve venül gibi küçük damarlar için öncelikle önemlidir. “Sekonder hemostaz”ın sağlanması ise, pıhtılaşma reaksiyonlarının sonucunda fibrin oluşumuyla gerçekleşir (Şekil 2). Kan akımının etkisiyle kolayca dağılabilen, dayanıksız bir

trombosit kümesi olan primer hemostaz tıkaçı, fibrin lifleriyle pekiştirilerek sağlam bir yapı kazanır. Sekonder hemostaz özellikle büyük damarlar için önemlidir. Damar hasarından saatler ya da günler sonra, ortaya çıkan geç kanamaları önler. Hemostaz tıkaçının oluşumundan hemen sonra damarın onarımı başlar. Fibrin kitlesi fibrinolitik sistem tarafından eritilerek ortadan kaldırılır ve damardaki hasar endotel hücreleriyle örülür. Bu da pıhtılaşma sisteminin yara iyileşmesinde de rolü olduğunun göstergesidir.

Primer hemostaz: Damarsal ve trombosit olmak üzere iki bileşeni vardır. Endotel hasarı oluştuğunda subendotelyal kollajen açığa çıkar. Endotelyal hücrelerden ve megakaryositlerden sentezlenen von Willebrand Faktör (vWF), hasarlı alandaki bu kollajene ve trombositler üzerindeki GP Ib-IX/V reseptörüne bağlanır (Şekil 1). Bu bağlanma trombositlerin adezyonuna ve aktivasyonuna yol açar. Trombositler üzerinde bulunan fibrinojen reseptörü GP IIb-IIIa düşük afiniteli şeklinden yüksek affiniteli haline dönüşür ve yeni GP IIb-IIIa moleküllerinin trombosit yüzeyine çıkmasına neden olur. Trombositler fibrinojen aracılığıyla GP IIb-IIIa reseptörleriyle birbirlerine bağlanarak agrege olurlar. Trombosit granülleri ortama boşalır; böylece yeni trombositler hasarlı dokuya çekilerek onların da aktive olması sağlanır. Fosfolipaz A₂ enzimi aktive olur, membran yüzeyindeki fosfolipidlerden araşidonik asit oluşumu hızlanır, araşidonik asit siklooksijenaz ve tromboksan sentetaz enzimleri yardımıyla prostosiklin (PGI₂) ve tromboksan A₂ (TxA₂)'ye dönüşür. TxA₂ potent bir vazokonstriktördür, aynı zamanda trombosit agregasyonunu ve sekresyonunu uyarır (8-10).



Şekil 1. Primer Hemostaz'da trombositlerin rolü (5).



Şekil 2. Sekonder Hemostaz

Kan damarlarının kanamaya karşı ilk yanıtı lokal refleks sonucu oluşan vazokonstriksiyondur. Daha sonra trombositlerden dışarıya verilen TxA₂, serotonin ve epinefrin de vazokonstriksiyona neden olur. Damar duvarının endotel altı bileşenlerinin (kollajen fibriller, bazal membran, mikrofibriller, fibronektin) hemostaz reaksiyonlarında bizzat yer almalarının dışında, endotel hücreleri de trombositleri, pıhtılaşmayı, fibrinolizi ve vasküler işlevleri etkileyen çeşitli maddelerin sentezini yaparak hemostazın düzenlenmesinde rol alırlar. Bunların başlıcaları: PGI₂, faktör (F) VIII molekülünün büyük parçasını oluşturan von Willebrand faktörü multimerleri, doku plazminojen aktivatörü (tPA), nitrik oksit (NO), endojen heparin aktivitesini sağlayan heparan sülfat ve diğer glikozaminoglikanlar ve trombinle birleşerek protein C'nin (PC) aktivasyonunu sağlayan trombomodulin'dir (3,4).

PIHTILAŞMA MEKANİZMASI

Endotel Hücre Sistemi

Endotel hücreleri, membran permeabilitesi, lipid transportu, damar duvar tonusu, inflamasyon ve pıhtılaşmada önemli rolleri olan hücrelerdir. Sağlam endotel hücrelerin yüzeyi tromboz oluşumunu engelleyen non-trombojenik özelliğindedir. Endotel hücreleri, trombositlerin inhibisyonuna, lökositlerin aktivasyonuna, vazodilatasyona yol açan ve antikoagülan özelliğe sahip molekülleri sentezleyerek ve ortama salarak doğal

antipıhtılaşmaya yardımcı olurlar. NO ve PGI₂ vazodilatasyona ve trombosit inhibisyonuna yol açarken, endotelin, TxA₂ ve anjiotensin II vazokonstriksiyona yol açar. Endotel hücre yüzeyinde glukozaminoglikan yapısında moleküller bulunur. Antitrombin (AT; eskiden antitrombin III olarak adlandırılırdı) bu moleküllere bağlanıp, pıhtılaşmayı inhibe ederek endotel yüzeyinde tromboz oluşumunu engellemektedir. Doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI) ekstremsel yolu inhibe eden ve endotel hücresi tarafından yapıp plazmaya salınan bir doğal inhibitördür (4). Heparin ve benzeri ilaçlar, TFPI'nın endotelden salınımını artırırlar (4).

Trombositler

Normal koşullar altında trombosit ve lökositler endotel yüzeyine yapışmazlar. Kan akımının hızlı olması, hücrelerin kan akımının orta kısmında yer alması ve endotel yüzeyinde yer alan reseptörlerin sayısının az olması yapışmayı engelleyen etmenlerdir. Ancak, endotel hücrelerinin sitokinlerle uyarılması veya endotel zedelenmesi sonucu, trombositler kolaylıkla endotel hücrelerine veya endotel altı kollajen dokusuna yapışmaktadırlar. vWF, trombositlerin endotel altı kollajen dokusuna yapışmasını sağlayan bir moleküldür. Trombositlerin birbiri üzerine yığılması ile primer tıkaç meydana gelmekte, trombosit plağının oluşması için ise, yapıştırıcı madde görevini fibrinojen üstlenmektedir (Şekil 1). Trombositlerin vWF aracılığı ile endotel altına yapışmasını sağlayan trombosit yüzey reseptörü GP Ib-IX/V, trombosit agregasyonuna yol açan trombosit yüzey reseptörü ise GP IIb/IIIa'dır (5).

Pıhtılaşma Sistemi Proteinleri

Pıhtılaşma sisteminde rol oynayan proteinler esas olarak 4 ana gruba ayrılırlar. Birinci grup karaciğerde sentezlendikten sonra işlev kazanabilmesi için K vitaminine ihtiyaç duyan faktörlerdir ki, bunlar Faktör (F) II, VII, IX ve X'dur. İkinci grup ise, enzim yapısında olan yani, kendinden sonra rol alacak proteini aktive edebilen proteinlerdir (FXI, FX, FVII, FII gibi). Üçüncü grup ise, kofaktör olarak rol oynayan proteinlerdir. Kendilerinin enzimatik bir aktivitesi olmayıp, görevli oldukları reaksiyonların hızını arttıran proteinlerdir ki, FIII (TF), FV ve FVIII bunlara örnek olarak verilebilir. Fibrinojen ve FXIII gibi yapısal proteinler de dördüncü grubu oluştururlar. Günümüzde pıhtılaşma şeması kısmen değişmiş durumdadır. Eskiden bilinen ekstrinsik ve intrinsik sistem yerine, canlı ortamda (in vivo) pıhtılaşma sisteminin sadece ekstrinsik yolla (doku faktörü yolu) uyarıldığı anlaşılmıştır. Artmış TF (doku faktörü), FVIIa ile birlikte FX'un FXa haline dönüşümünü sağlar. FXa, FVa'nın ve pıhtılaşma reaksiyonlarını hızlandıran fosfolipidlerin yardımı ile, protrombini (FII) trombin (FIIa) haline dönüştürür. Trombin ise plazmada eriyik halde bulunan fibrinojeni eriyik

olmayan jel halindeki fibrine dönüştürür. Oluşan trombin ve fibrin az miktarda olduğundan, trombinin daha fazla yapılabilmesi için devreye intrinsek sistem girer. Trombin FXI'i aktifleştirerek, FIX aracılığı ile FX'un uyarılmasını sağlar ve sonraki aşamalar tıpkı doku faktörü yolundaki gibidir. Trombin aynı zamanda FV, FVIII ve FXIII'ü aktifleştirir. Görüldüğü gibi intrinsek sistem, pıhtılaşmanın etkisini arttırmaya yarar. Trombositlerin pıhtılaşmanın bu aşamasındaki rolü, membranlarındaki fosfolipidlerle reaksiyonları hızlandırmaktır. İşte bu nedenle pıhtılaşma olayları her zaman trombosit membranının yüzeyinde olmaktadır (4).

Yukarıda da belirtildiği gibi, pıhtılaşma sisteminin düzenli çalışmasında rol oynayan iki ana sistem vardır. Birincisi doğal inhibitörler olup, AT, PC sistemi ve doku faktörü yolu inhibitörüdür (TFPI). AT ve TFPI'nin etki mekanizması basit olmasına karşın, PC sisteminin ki karmaşık olup, birden fazla bileşeni vardır. PC'nin aktif şekle dönüşmesi için, endotelial PC reseptörüne (EPCR), endotel hücre yüzeyindeki trombomoduline, trombine ve protein S'ye ihtiyaç vardır. Bu etkileşimler sonucunda oluşan aktive protein C (APC) aktif FV ve FVIII'i parçalayarak pıhtılaşmayı inhibe eder. Son yıllarda, APC'nin pıhtılaşmayı inhibe etmesi yanında, antiinflamatuvar özelliğinin olduğu da bildirilmiştir. Pıhtılaşmayı düzenleyen ikinci sistem ise pıhtı eritici sistem olan, fibrinolitik sistemdir. Bu sistemde en az pıhtılaşma şeması kadar karmaşık olup, sistemin yapısal proteinleri (plazminojen), aktivatörleri (tPA, ürokinaz) ve inhibitörleri (PAI-1, alfa 2 antiplazmin, TAFI gibi) vardır (3-5).

Pıhtılaşma sisteminin basamakları: Pıhtılaşma reaksiyonlarının son ürünü fibrindir. Kanda eriyik şeklinde bulunan fibrinojen, pıhtılaşma olayı sırasında oluşan trombin tarafından erimeyen fibrin polimerlerine dönüştürülür. Pıhtılaşma olayında 3 evre gözlenir: 1) Protrombinin trombine dönüştürecek olan ara ürünün oluşumu (protrombinaz), 2) Trombin oluşumu, 3) Fibrin oluşumu. Protrombinaz oluşumu için Faktör X'un aktive edilmesi gereklidir. İn vitro olarak, FX'un aktivasyonu iki ayrı reaksiyon dizisi tarafından sağlanabilir. Bunlardan biri intrinsek diğeri ise ekstrinsek pıhtılaşma sistemidir (Şekil 2).

1- İntrensek pıhtılaşma sistemi: Bu sistemde pıhtılaşma dolaşan kanda mevcut olan (intrinsek) komponentlerle meydana gelir. FXII'nin yabancı bir yüzeyle temas sonucu aktive olması intrinsek pıhtılaşmayı başlatır. Cam, kaolin ve ellajik asit gibi güçlü negatif yüzeyler, FXII'yi aktive etme yeteneğindedir. FXII ile birlikte prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK) intrinsek yolun başlangıcında (kontakt aktivasyon) yeralırlar. FXII aktive olduktan sonra FXI'in aktivasyonunu sağlar. FIX, FXIa tarafından aktive edildikten sonra, FVIII ile birlikte FX'u aktive eder. Burada FVIII kofaktör olarak görev alır. FVIII'in

aktivasyonu ise trombin tarafından sağlanır. Bu reaksiyon agrege olmuş trombositlerin yüzeyinde oluşur. Faktörlerin trombosit fosfolipidlerine bağlanması kalsiyum iyonları köprüleriyle sağlanır (trombosit membranı üzerinde FIXa ve kofaktör VIIa'dan oluşan komplekse “tenase” adı verilir. Bu kompleksin işlevi FX’u aktive etmektir). FX aktive olduktan sonra trombositlere bağlı FVa ile oluşturduğu kompleks “protrombinaz” adını alır. FV tıpkı FVIII gibi kofaktör görevi görüp, trombin tarafından aktive olur. Protrombinazın protrombini enzimatik olarak parçalamasıyla trombin oluşur. Güçlü bir enzim olan trombin fibrinojen molekülünden küçük peptidleri ayırarak fibrin monomerini oluşturur. Bu monomerler birleşerek fibrin polimerini (fibrin pıhtısı) meydana getirirler. Trombin tarafından aktive edilen FXIII, kalsiyum iyonlarının aracılığıyla fibrin polimerini mekanik yönden sağlam bir şekle dönüştürür. Trombin FV ve FVIII’i aktive etmesi yanında, trombosit agregasyonu ve sekresyonunu, plasminojenin ve PC’nin aktivasyonunu sağlar. Trombin aynı zamanda TAFİ’nin aktif hale dönüşmesine de yol açar (3,4).

2- Ekstresek pıhtılaşma sistemi: Bu sistemde kanda bulunmayan (ekstresek), doku faktörü (TF) rol alır. TF (F III), FVIIa ve kalsiyum iyonu ile birlikte FX’u direkt olarak aktive eder. FX’un aktivasyonundan sonraki trombin ve fibrin oluşum evreleri intrinsek sistemdekinin aynıdır. Bundan dolayı bu evrelerdeki reaksiyon dizisi için “ortak yol” deyimini de kullanılır. TF-FVIIa kompleksi aynı zamanda kısa devre yaparak FIX üzerinden intrinsek sistemi de aktive edebilir. Yalnız bu aktivasyon FX’u aktive etmesi kadar güçlü değildir.

İn vivo Pıhtılaşma: İnvivo pıhtılaşma ekstresek yani doku faktörü yolu tarafından başlatılır. Damarsal zedelenme sonucu ortaya çıkan TF, FVIIa ile bağlanarak bir kompleks oluşturur. TF-FVIIa kompleksi, FIX ve FX’u aktive eder. Burada FX’un aktivasyonu ekstresek yola ait bir işlevdir. FIX’un aktivasyonu ise ekstresek yolu intrinsek yola bağlar. FX’un aktivasyonunu takiben doku faktör yolu inhibitörünün (TFPI) etkisi kendini gösterir ve TF-VIIa kompleksinin inhibe edilmesiyle daha fazla FIX ve FX’un aktive edilmesi önlenir. Böylece bundan sonraki FX aktivasyonu yalnızca FIXa ve FVIIIa üzerinden (intrinsek yol) olur. FV ve FVIII için olduğu gibi, FXI’in aktivasyonu için de trombin oluşumunun gerekli olduğu gösterilmiştir. Böylece FXI’in hemostazdaki fizyolojik rolünün trombin oluşumundan sonra kendini gösterdiği kabul edilir. FXI eksikliğinde hafif de olsa bir kanama eğilimi gözlenir. Bu nedenle başlangıçta TF-FVIIa kompleksi tarafından oluşturulan FIXa’nın yeterli miktarda olmadığı ve normal pıhtılaşma için FXIa tarafından da FIXa’nın oluşturulmasının gerekli olduğu düşünülmektedir.

Pıhtılaşma Sisteminin Denetimi

Pıhtılaşma olayının damarsal zedelenme bölgesinin dışına taşmaması çeşitli denetim mekanizmalarıyla sağlanır. Pıhtılaşma faktörlerinin fosfolipid yüzeylere bağlanarak reaksiyona girmeleri, pıhtılaşmayı sınırlı tutmaya yönelik bir davranıştır. Hızlı kan akımı, aktive faktörlerin yerel konsantrasyonlarının azaltılmasına, karaciğer de bu aktive faktörlerin dolaşımdan temizlenmesine yardım eder. Ayrıca, normal plazmada pıhtılaşma faktörlerini nötralize eden inhibitörler vardır. Bunların başlıcaları: AT, PC sistemi (sistemin bileşenleri; PC, PS, trombomodulin ve EPCR) ve TFPI'dır (8-10).

Antitrombin

Trombini nötralize eden en önemli inhibitördür. Ayrıca FX, IX, XI, XII'nin aktive şekillerinin de nötralizasyonunu sağlar. Heparin ve endotel yüzeyinde bulunan heparine benzer moleküller (örneğin, heparan sülfat) AT'in etkisini hızla şiddetlendirirler (8).

Protein C Sistemi

K vitaminine bağımlı sentezi yapılan PC ve PS, FVIIIa ve FVa'nın inaktivasyonunda rol alırlar. Trombinin, damar intima yüzeyinde bulunan trombomodulin ile bağlanmasıyla oluşan trombin/trombomodulin kompleksi, PC'yi aktive eder. Bu aktivasyonda aynı zamanda EPCR de rol oynar. APC, kofaktörü PS ile birlikte FVIIIa ve FVa'nın nötralizasyonunu sağlar (9).

Doku Faktörü Yolu İnhibitörü (TFPI)

Endotel hücresi tarafından yapılan TFPI, büyük oranda endotel yüzeyindeki glikozaminoglikanlara bağlı olarak bulunur. Daha az oranda plazma lipoproteinlerine bağlı olarak, trombositlerin içinde ve plazmada serbest olarak bulunur. Endotele bağlı TFPI, heparin infüzyonu ile plazmaya salınır. TFPI, FXa'yı ve TF/VIIa kompleksini inhibe eden bir inhibitördür. FXa'ya birebir bağlanarak inhibe eder. TF/VIIa kompleksini inhibe etmesi için TFPI'nın FXa, TF ve FVIIa ile dörtlü bir kompleks oluşturması gerekmektedir (8-10) .

PIHTI ERİTİCİ SİSTEM (FİBRİNOLİTİK SİSTEM)

Fibrinin eritilmesi fibrinolitik sistem (plazminojen-plazmin) tarafından sağlanır. Plazmada inaktif bir proenzim olarak bulunan plazminojen, bir β globulindir. Plazminojen aktif enzim şekli olan plazmine dönüşür ve fibrini, plazmada eriyen fibrin yıkım ürünlerine dönüştürür. Kanda iki farklı fizyolojik plazminojen aktivatörü bulunur: Doku tipi plazminojen

aktivatörü (tPA) ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (uPA). Bu plazminojen aktivatörlerinin inhibisyonu plazminojen aktivatör inhibitörü I ve 2 (PAİ-1 ve PAİ-2) tarafından sağlanır. Bu aktivatör ve inhibitörlerin başlıca yapım yeri endoteldir. Fibrin pıhtısına adsorbe edilmiş plazminojen, endotel hücrelerinden sızan aktivatörler tarafından plazmine çevrilir. Plazmin, tripsine benzeyen bir proteolitik enzimdir. Fibrin dışında en başta fibrinojen olmak üzere diğer bazı pıhtılaşma faktörlerini (V,VIII) ve pıhtılaşma sisteminde rol almayan başka proteinleri de hidrolize edebilir. Plazminin fibrin polimerini parçalaması sonucu fibrin yıkım ürünleri (FDP) ortaya çıkar. D-dimer, FXIIIa'nın çapraz bağladığı fibrinin parçalanmasıyla oluşan spesifik bir fibrin yıkım ürünüdür. Bunlar antitrombinik etki gösterirler, fibrin polimerizasyonunu bozarlar ve trombosit agregasyonunu inhibe ederler. Monosit-makrofaj sistemi fibrin yıkım ürünlerinin dolaşımdan temizlenmesini sağlar. Plazmada serbest plazminin zararlı etkilerini önlemek için inhibitörler bulunur. Plazminin en önemli inhibitörü alfa 2 antiplazmin'dir. Alfa 2 antiplazmin (α 2-AP), plazmini hızla bağlar ve inaktive eder. α 2-AP'nin bir kısmı da fibrin polimerlerine bağlanır ve böylece plazminin fibrinden ayrılıp plazmaya geçmesi önlenmiş olur. Plazminin fibrinojeni de parçalama yeteneği olmakla birlikte, in vivo koşullarda başlıca etkisi fibrin pıhtısı üzerinedir. Bu selektif etkinin, plazminojenin fibrin pıhtısına adsorbe olduğu zaman doku aktivatörleri tarafından daha etkin bir şekilde aktive edilmesi ve dolaşıma geçen plazminin inhibitörler tarafından hızla nötralize edilmesi sonucu olduğu sanılmaktadır. Ancak plazminojen aktivasyonunun çok şiddetli ve hızlı olduğu durumlarda, antiplazminler geçici olarak tükeneceği için kanda plazmin düzeyi yükselir ve böylece serbest plazmin dolaşan fibrinojeni parçalar (fibrinojenoliz) (8-10).

Pıhtı Eritici Sistemin Bileşenleri

Plazminojen: Tek zincirli, 791 aminoasit (aa) ve 24 disülfid bağı içeren 96 kDa ağırlığında %2 karbonhidrat içeren bir glikoproteindir. Başlangıç amino terminali 7 aa içerir ve aktif peptid adını alır. Hafif ve ağır zinciri vardır. Ağır zincirde 5 homolog kringle adı verilen bölge bulunur. Kringiller fibrin bağlanmasına yardımcı olur ve hücre yüzeyinde antiplazmin ile etkileşir. Fibrin bağlanması kringillardaki lizin bağlayan bölgeler tarafından düzenlenir. Bu bölgelerin aminokaproik asid gibi (EACA), plazminojen üzerindeki lizin analoglarını bağlama kapasitesi ve fibrin üzerindeki lizin benzeri bölgelerle yarışı olan ilaçlarla inhibe olması fibrinolitik sistemin baskılanmasına yol açar. EACA ile reaksiyon sonrası ne bir plazminojen prekürsörü ne de bir plazmin proteaz onun fibrin substratına

bağlanabilir. Esas fizyolojik fibrinolitik inhibitör olan anti plazmin plazminojenin lizin bağlayan bölgelerine ve hafif zincir katalitik bölgelerine bağlanarak etki eder.

Yetişkinde plazma konsantrasyonu 200 mg/L'dir. Gebeliğin son trimestirinde daha yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Term yenidoğanda, plazminojen değerleri yetişkinin yarısı kadardır, prematürelerde daha da düşük konsantrasyonlardadır. N terminalinde glutamik asit içeren doğal plazminojenin (Glu-plazminojen) yarı ömrü yaklaşık 2,2 gündür. Parçalanma sonrası oluşmuş Lys-plazminojenin yarı ömrü daha kısa yaklaşık 0,8 gündür. Plazminojen karaciğerde sentezlenir, birçok hücrede ve birçok dokunun ekstraselüler matriksinde bulunur. Plazminojenin lizil rezidülerine güçlü bir afinitesi vardır. Glu- plazminojenin iki varyantı vardır. Varyant I, fibrin yokluğunda varyant II'ye göre tPA, uPA ve streptokinaz-plazminojen aktivatör kompleksleri ile daha kolay aktive olur (9,10).

Plazminojenin aktivasyonu: Bilinen tüm plazminojen aktivatörleri, tPA, urokinaz, stafilokinaz ve streptokinaz-PA kompleksleri plazminojenin Arg561-Val 562 bağıını kopararak hafif ve ağır zincir olmak üzere iki plazmin zincirine çevirirler. Plazmin oluşumu sırasında aminoterminal lizin içeren daha küçük moleküller salınabilir (Lys plazminojen). Lys plazminojenin fibrine bağlanma affinitesi daha yüksektir ve plazminojen aktivatörü ile daha fazla etkileşir. Fizyolojik koşullarda dolaşımda plazmin, α 2-AP tarafından hızla yıkıldığı için Lys plazmine dönüşüm olmaz (11).

Plazminojenin fibrine bağlanması: Fibrin birikimi hemostazda, inflamatuvar olaylarda, yara iyileşmesinde önemli rol oynar, fakat görevi biten fibrin ortadan kaldırılmalı ve fibrin oluşumu sınırlandırılmalıdır. İşte plazminojen-plazmin sisteminin primer rolü oluşmuş büyük pıhtıları eritmekten ziyade aşırı pıhtı oluşumunu önlemektir. Vasküler sistemde plazmin-plazminojen sisteminin ana rolü tromboembolik komplikasyonları önlemektir (11,12).

Plazminojen aktivatörleri: Plazmada iki tane fizyolojik plazminojen aktivatörü vardır:

1-tPA (Doku Plazminojen Aktivatörü) : 68 kDa ağırlığında bir serin proteazdır. En önemli sentez yeri endotel hücresidir, megakaryositlerde, monositlerde, mezotelyal hücrelerde de sentezlenir. Plazmada primer inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAİ-1) ile kompleks halde bulunur, konsantrasyonu 5 mg/L dir. Bazı yazarlar, plazmadaki tPA'nın büyük bir kısmının serbest olduğunu söylerler, serbest ve kompleks tPA kandan hızla uzaklaştırılarak endotel hücrelerindeki ve karaciğerdeki reseptörlerine bağlanır. Normal

koşullarda yarı ömrü 4 dakika dır. KC’de metabolize olduğu için klirensi KC kan akımına bağlıdır ve sirozda yarı ömrü uzayabilir (11).

Fibrin yokluğunda tPA’nın plazminojeni aktive etmesi yetersizdir, fibrin varlığında güçlü bir aktivatördür. tPA ve PAİ-1 sirkadyen ritm gösterir, tPA değerleri gece boyu ve sabahın erken saatlerinde çok düşüktür, gün boyu artarak 3 kat değere ulaşır. PAİ-1 antijeni ve aktivitesi günün erken saatlerinde en yüksekken gün boyu yavaşça azalır ve öğleden sonra erken saatlerde en düşük düzeydedir (10-12).

2-Plazmin: Plazminojen aktivatörlerinin plazminojenin Arg 561-Val bağına parçalayarak oluşturduğu bir proteazdır. Hafif zincir bölgesinde serin-histidin-aspartik asit katalitik kısmı bulunur. Üç ana molekül formu vardır. Glu-1 tip sadece ayrılmış olan Arg-561-Val bağına içerir. Lys 78 form aktif peptidi içerir, val 442 form sadece bir kringil bölgesi içerir ve lizin bağlama bölgesi yoktur. Plazminin tüm formları endopeptidazdır, nötral pH’da arginin ve lizin bağı içeren tüm proteinleri hidrolize edebilirler. Birçok sentetik substrat ve tripsine duyarlı proteinle etkileşirler. Plazmin fibrinogeni fibrine çevirir, ek olarak FV, FVIII, adrenokortikotropik hormon, büyüme hormonu, glukagon gibi birçok plazma proteinini de hidroliz eder ve plazminojenden aktif peptid açığa çıkarır. Aktif peptidin ayrılması plazminojenin plazmine dönüşümünü hızlandırır. Lys plazminojen glu plazminojene göre plazminojen aktivatörlerine daha duyarlıdır. Fibrinolizin sınırlı kalmasını sağlayan önemli kontrol mekanizmalarından biri plazmin aktivitesinin sadece fibrin pıhtısının yüzeyine lokalize olmasıdır. Plazminojen, fibrin pıhtısının oluşması sırasında pıhtının içine bağlanır. Doku plazminojen aktivatörünün bağlı plazminojene afinitesi serbest plazminojenden daha fazladır; bu sayede fibrinoliz pıhtı yüzeyinde sınırlı kalır (10-12).

Pıhtı Eritici Sistem İnhibitörleri

1- Alfa 2 anti plazmin ($\alpha 2$ -AP): Asıl fizyolojik plazmin inhibitörüdür, KC’de sentezlenir, plazmada konsantrasyonu 1 mM’dir ve trombositlerde de küçük miktarlarda bulunur. Plazmin–anti plazmin reaksiyonu fibrinolizin fizyolojik kontrol merkezidir. Antiplazmin kanda %70 plazminojene bağlı formda bulunur. Plazminojene bağlı olmayan serbest formun inhibitör aktivitesi daha düşüktür ve plazminojene bağlı formun proteolizi ile ortaya çıkar. FXIIIa $\alpha 2$ -AP ile çapraz bağ yaparak fibrini plazminin etkisinden korur böylece fibrin pıhtısındaki çapraz bağların direncini artırır. $\alpha 2$ -AP serbest plazmini bağlı plazmine göre daha kolay inaktive eder.

2- Alfa 2 makroglobulin: Plazminin inhibisyonunda sınırlı rolü vardır. Çok yüksek plazmin konsantrasyonlarında α 2-AP inhibitör kapasitesi aşıldığında devreye girerek plazmini inhibe eder. Plazmada 3 mM konsantrasyondadır.

3- Pazminojen aktivatör inhibitörleri: Fibrinolizin regülasyonunda görev alan 4 farklı molekül mevcuttur. PAİ-1, PAİ-2, PAİ-3, proteaz nexin;

a- PAİ-1: Plazmadaki primer plazminojen aktivatör inhibitörüdür. Kandaki tPA ve tPA-PA'nın ana inhibitörüdür, 52 kDa ağırlığında 379 aa içeren serpin ailesinden bir glikoproteindir. Endotel hücresinde ve megakaryositlerde sentezlenir, sitokinlerin etkisiyle hepatositlerden de salgınır. Üç farklı formda izole edilmiştir. 1. form aktif formdur, aktivitesini spontan kaybeder, 37°C de yarı ömrü 90 dak'dır. Aktif form vitronektin varlığında stabilize edilebilir. Oksidasyona çok duyarlıdır. Diğerleri inaktif form ve latent formdur, guanidium hidroklorid ve üre ile reaktif edilebilirler. PAİ-1 antijeninin plazma değerleri çok değişkendir. Aktivite değerleri 0-50 U/ml arasındadır, 1U PAİ-1 aktivitesi 1U scu-PA ile 10 dak içinde nötralize edilir.

Plazmadaki fibrinolitik potansiyel tPA aktivitesi ve PAİ aktivitesine bağlıdır. Sağlıklı bir kişide tPA ile karşılaştırıldığında çok fazla PAİ vardır. Plazmadaki tPA'nın büyük bir kısmı PAİ ile kompleks haldedir. Total tPA'nın %5'i serbesttir ve birkaç dakika içinde PAİ tarafından inhibe edilir. PAİ-1; tPA ve tPA-PA'yı inhibe eder scu-PA'yı inhibe etmez. İnflamatuvar olaylarda, akut Mİ'da, obezlerde, diabetiklerde, hipertrigliseride, açık kalp operasyonundan sonra trombositlerden PAİ-1 sekresyonu artar. Gebelikte ve yüksek ateşin eşlik ettiği durumlarda da PAİ-1 yüksekliği görülür. PAİ-1 akut faz reaktanı gibi davranır, Aterosklerozda okside LDL ve VLDL'nin PAİ-1 sekresyonunu artırdığı gözlenmiştir. Birçok hormon PAİ-1 sentezini etkiler. Bunlar glukokortikoidler, insülin, insülin like growth faktör tip 1'dir. Aktif trombositlerden salınan bir çok growth faktör; TGFB, PDGF endotel hücrelerinde ve düz kas hücrelerinde PAİ-1 üretimini artırır. Endotoksinler, IL1 ve TNF PAİ-1 sentezini artırır ve yüksek PAİ-1 değerleri gram negatif septisemide çok yüksek mortaliteyle ilişkilidir.

PAİ-1'in hemostazdaki ana görevi hemostatik plaktaki fibrinolitik aktiviteyi sınırlamaktır. Fibrine bağlı formda aktiftir. Aşırı tPA varlığında dolaşımdaki artmış fibrinolitik aktiviteyi kolayca inhibe eder. Bir vasküler lezyonda trombositler hızla birikirler ve aktive olurlar çok miktarda PAİ-1 sentezlenir. Böylece oluşan fibrinin prematür lizisi önlenir ve primer hemostatik tıkaçın stabilizasyonu sağlanır.

b-PAİ-2: İnsan plesantasından izole edilen bir ürokinaz inhibitörüdür. Plesanta, monosit, makrofaj ve bazı tümör hücrelerinde üretilir. Normal plazmada bulunmaz. İki tipi vardır. İntrasellüler non glikolize form 47 kDa ağırlığında olan form ve sekrete edilen 60 kDa

olan glikolize form. PAİ-2, tct-PA'nın güçlü bir inhibitörüdür. Tct-PA ile etkileşimi 10 kat daha yavaştır, sct-PA ile ise çok az reaksiyona girer. PAİ-2 normal plazmada bulunmaz, gebelerde ve AML'nin M4 ve M5 tiplerinde plazmada ölçülür. PAİ-2'nin gerçek fonksiyonu bilinmemektedir, intravasküler pıhtı lizisinde çok önemli bir rolü yok gibi görünen PAİ-2'nin, dokularda proteolizi sınırladığı düşünülmektedir.

c- PAİ-3: Fizyolojik ve immünolojik olarak PC inhibitörüne benzer. tPA ile yavaş reaksiyona girer.

4- Proteinaz nexin: Spesifitesi en geniş olan plazminojen aktivatör inhibitörüdür. Düşük konsantrasyonlarda düşük aktivitededir.

5- C1 inhibitörü: F XIIa, XIa, kallikrein ve plazmini inhibe eder. C1 inhibitör geni 11. kromozomda lokalizedir ve 16 kb uzunluğundadır. C1 inhibitör kontakt faz bağımlı fibrinolizin inhibisyonunda rol oynar.

6- Histidinden zengin glikoprotein: 75 kDa ağırlığında 507 aa içeren ve 30-389 bölgesinde histidinden zengin bir glikoproteindir. Kininojene benzer (11,12).

Trombin Tarafından Aktive Edilebilen Fibrinolitik İnhibitör (TAFİ)

Pıhtılaşma ve fibrinolitik sistemin işleyişi karmaşık bir biyokimyasal–enzimatik tepkimeler zinciri olup, bu sistemler serin proteazların aktivasyonu ve inhibisyonu ile bir dengede tutulmaktadır. Bu denge sayesinde kan damar açıklığı ve hemostazis sağlanabilmektedir. Bu dengenin gerek patolojik ve gerekse farmakolojik ajanlarla bozulması kanama veya tromboz olaylarına neden olmaktadır. Trombin bu iki sistemin dengede tutulmasında anahtar rolü oynayan çok önemli bir enzimdir. Trombin molekülünün pek çok farklı ve birbirine zıt işlevleri olabileceği 1950'lerde Walter Seegers tarafından ileri sürülmüş ve trombine “magic enzyme-sihirli enzim” adını vermiştir (13). Proenzimlerin-prokofaktörlerin aktivasyonu, fibrinojenin parçalanması, vasküler tonusun düzenlenmesi, trombositlerin aktivasyonu gibi prokoagülan özelliği yanında, buna tamamen karşıt olan PC antikoagülan sistemin uyarılması da trombinin işlevleri arasındadır. APC ise, FVa ve FVIIIa'nın parçalanmasına yol açarak, pıhtılaşmayı inhibe etmektedir. Son yıllarda bu iki karşıt işleve bir yenisi daha eklenmiştir. Trombinin plazmada inaktif olarak bulunan bir molekülü aktifleştirerek fibrinolitik sistemi inhibe ettiği gösterilmiştir (13,14). Bu molekül karboksipeptidaz B (diğer adı prokarboksidaz U) enziminin öncü molekülü olup, trombinin aktive edebildiği fibrinolitik sistem inhibitörü (trombin activatable fibrinolytic inhibitör-TAFİ) olarak adlandırılmaktadır. TAFİ ve onun aktivasyonu, fizyolojik ve patolojik durumlara eşlik edebilmektedir (14).

TAFİ'nin keşfinin kısa tarihçesi ve terminoloji: İlk çalışmalar APC'nin profibrinolitik özellikleri üzerine yapılmıştır. APC fibrin erime zamanını hafif derecede kısaltmakta, bu etkisini lökositler ve trombositlerden bağımsız olarak yapmaktadır (15). Trombinin plazmada bir molekülle etkileştiği ve bu molekül aracılığı ile fibrinolizisi inhibe ettiği bildirilmiştir (16). Bu molekülün plazmada ancak pıhtılaşma sistemi aktive olduktan sonra ortaya çıktığı ve stabilitesinin sıcaklık ve pH ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Trombinin bu plazmatik etkisini ölçmek için, protrombin aktivasyonuna yanıt olarak fibrin erime zamanının uzaması temeline dayanan bir test tasarlanmıştır. Bu sırada 60 kDa ağırlığında bir protein plazminojen immobilizasyon ve affinite kromatografisi yöntemi ile izole edilmiştir (17). Trombin tarafından aktive edilebilen, yapısal ve elektroforetik olarak karboksipeptidaz B'ye benzeyen bu molekül, fibrin erime zamanını uzatıyordu (18). Bu moleküle karboksipeptidaz ailesinden ve unstable olduğundan "karboksipeptidaz U" adı verilmiş ve sonraları "thrombin activable fibrinolytic inhibitor (TAFİ)" olarak adlandırılmıştır. TAFİ'nin varlığı pek çok grup tarafından gösterilmesine rağmen (19-21), molekülün tanımlanması, genetik ve protein yapısının aydınlatılması Boffa ve ark. (22) tarafından olmuştur. Varlığı farklı gruplar tarafından gösterildiği için, pek çok farklı isimlendirme yapılmıştır. Yeni bir karboksipeptidaz olduğu için carboxypeptidase N (CPN), sıcaklığa duyarlı olup stabil olmadığı için carboxypeptidase unstable (CPU) (19) ve argininden zengin olduğu için carboxypeptidase R (CPR) (20) olarak adlandırılmıştır. Ancak günümüzde procarboxypeptidase B, TAFİ; carboxypeptidase B ise TAFİa olarak tanımlanmaktadır.

TAFİ'nin protein yapısı: TAFİ, KC'de bir propeptid olarak sentezlenen, 423 aminoasit uzunluğunda ve 55 kDa ağırlığında tek zincirli bir karboksipeptidazdır. Kanda 4-15 µg/ml (70-275 nmol/L) düzeyindedir (23). Karboksi peptidazlar, proteinlerin karboksi terminal peptid bağlarını hidrolize ederler. Karboksi peptidazlar ailesi içinde serin, sistein ve metallokarboksipeptidaz vardır. TAFİ bir metallokarboksipeptidaz olup, yapısında kofaktör olarak çinko içerir ve çinko bağlayıcı ajanlar (phenantroline ve EDTA) TAFİ'nin aktivitesini inhibe edebilmektedirler (24). Hücre içinde signal peptid kısmı parçalanarak ayrılır ve plazmaya propeptid olarak verilir. Trombin, plazmin, tripsin ve meizotrombin propeptidi (TAFİ), aktif peptid (TAFİa) haline dönüştürebilmektedirler. TAFİ bu enzimler tarafından, arginin 92 (1-92 aminoasitlik kısım) bölgesinden parçalanarak, 309 aa uzunluğunda, 36 kDa ağırlığında TAFİa meydana gelir (17,18,22). Trombin aslında tek başına kötü bir TAFİ aktivatörü olup, ancak yüksek konsantrasyonda TAFİ'yi aktive edebilmektedir. TAFİ'nin trombin tarafından daha hızlı aktive olabilmesi için trombomodulin gereklidir (25). Trombomodulin hem endotel hücre yüzeyinde, hem de plazmada çözünmüş halde bulunan bir

proteindir. İster hücre yüzeyinde, isterse plazmadaki çözünmüş durumdaki eriyik trombomodulin olsun, her iki durumda da trombine bağlanarak TAFİ aktivasyonunu 1250 kat hızlandırabilmektedir (26). Trombin oluşumu sırasında bir ara ürün olan meizotrombin (2), alfa trombin ve diğer trombin tipleri olan beta ve gamma trombinler de TAFİ'yi aktive edebilmektedirler (27). TAT kompleksi TAFİ'yi aktive edebildiği gibi, PC'yi de aktive edebilmektedir. Bu iki molekülün oluşumu sırasındaki denge, kanama ile tromboz arasındaki dengeyi sağlamaktadır. APC ve TAFİa oluşumu arasında benzerlikler ve farklılıklar vardır. PC, TAT kompleksine TAFİ'ye göre 10 kat daha hızlı bağlanabilmektedir. Düşük konsantrasyondaki trombomodulin TAFİ'yi aktive edebilirken, PC'yi aktive edemez. Ayrıca trombomodulinin yapısındaki epidermal growth factor-like (EGF-L) bölgelerinin özelliği PC'ye bağlanmayı etkilerken, TAFİ'ye bağlanmayı etkilememektedir. Örneğin inflamatuvar tablolarda nötrofiller tarafından EGF-L bölgeler okside olabilmekte ve okside olan bölgelere PC bağlanamamakta ancak TAFİ bağlanabilmektedir. Böylece antikoagülan olan APC oluşmamakta, fibrinolizis inhibitörü olan TAFİa oluşmakta ve kolaylıkla tromboz görülebilmektedir (28).

TAFİ'nin fibrinolizis üzerine olan etkisi: Fibrin monomerleri oluşmaya başladıktan sonra fibrinolitik sistem aktive olmaktadır. Plazminojen ve t-PA fibrin yüzeyine bağlı olarak bulunup, plazmin oluşumu kolaylaşmaktadır. Plazmin fibrini parçalayarak C-terminal lizin grupları açığa çıkarır. TAFİa ise bu lizin gruplarını fibrinden ayırarak plazminin fibrine bağlanmasını engeller. Böylece plazminojen ve tPA fibrine kolaylıkla bağlanamaz ve plazmin oluşumu azalır. Plazmin'in hem fibrini parçalaması, hem de TAFİa oluşumunu sağlaması gibi iki zıt etkisi vardır. Böylece TAFİa oluşumu dinamik bir olay olup, fibrinolitik sistem aktifken daha etkilidir (14,29).

TAFİ aktivasyonunda FXI'in rolü: Pıhtılaşma sistemi aktif olduğunda başlangıçta az miktarda trombin meydana gelmekte, ikinci aşamada hem intrinsek sistemin, hem de trombositlerin aktive olması ile yüksek konsantrasyonda trombin (thrombin burst) meydana gelmektedir. FXI eksikliğinde kanamalar daha çok mukozal özellikte olup, thrombin burst oluşumu azalmış ve fibrinolitik aktivite artmıştır. FXI replasmanı ile fibrin erime zamanının normale döndüğü bilinmektedir. Bu veriler, intrinsek sistem faktörlerinin, fibrinolitik sistem ile ilişkisini göstermektedir. FXI eksikliğindeki bu durum önceleri aydınlatılamamışken günümüzde bu tablo trombinin TAFİ'yi aktivasyon eksikliğine bağlanmıştır (29,30). Aynı tablo FVIII ve FIX eksikliklerinde de vardır. Bu olgularda düşük doku faktörü düzeyi nedeniyle, ekstrinsek sistemle trombin oluşumu azalmıştır. Bir de eksik olan intrinsek faktör nedeniyle ikinci aşamadaki yüksek konsantrasyonda trombin (thrombin burst) oluşmamakta

ve kanama görülmektedir. Pıhtı oluşmuş olsa bile, fibrinolitik sistemin TAFİa ile inhibe olamamasından dolayı kolaylıkla fibrinolitik sistem tarafından parçalanmaktadır. Bu nedenledir ki hemofilik olgularda fibrinolitik aktivite artmıştır (31).

TAFİ'nin inaktivasyonu: TAFİa'nın inaktivasyonu iki şekilde olmaktadır. Biri enzimatik yolla inaktivasyondur ki TAFİ'yi aktive eden enzimler aynı zamanda inaktive edebilmektedirler. İn vivo ortamda TAFİa'nın parçalanmasında trombin ve tripsinden çok, plazmin rol oynamaktadır. Plazminin etkisi ile ortaya çıkan TAFİ parçalanma ürünleri ve TAFİa fibrinolitik tedavi sırasında saptanabilmektedir. Plazminin bir diğer ilginç etkisi ise akut promiyelositer lösemide (APL) gösterilmiştir. APL'de artmış olan plazmin antiijenik TAFİ düzeyini etkilemezken TAFİa aktivitesinde azalma meydana getirmektedir (32). TAFİ'nin aktivasyonu arginin 92 noktasından olurken, inaktivasyonu ise 302, 327, 330 noktalarından olmaktadır.

İkinci inaktivasyon yolu ise, ortam şartları özellikle ortam sıcaklığıdır. TAFİ normalde stabil olmayan bir moleküldür. Ortam sıcaklığına göre molekülün yarılanma ömrü değişmekte ve bu nedenledir ki, TAFİ'ye önceleri unstable prokarboksipeptidaz anlamına gelen, prokarboksipeptidaz U adı verilmiştir. 37C°'de TAFİa'nın yarı ömrü 10 dakika iken; 30 C°'de 45 dakika ve 22C°'de saatlerce olmaktadır. Sıcaklığın yanında TAFİa'nın stabilitesini artıran bazı farmakolojik ajanlar mevcuttur. Uzun zamandır fibrinolitik sistem inhibitörü olarak kullanılan epsilon aminokaproik asidin aynı zamanda TAFİa'nın stabilitesini sağlayarak yarılanma ömrünü uzattığı ve bu yolla antifibrinolitik etki yaptığı gösterilmiştir (33).

TAFİ'nin gen yapısı: TAFİ, 13.kromozomun uzun bacağında yeralan (13q14.11), 11 eksonu ve 48 kb'lık DNA'sı olan bir gen tarafından kodlanmaktadır. Sıçan karboksipeptidazı ile insan mast hücresi karboksipeptidazı intron ve ekson bağlantıları bakımından benzerlik göstermektedir (18,34). TAFİ geninde 678 (C-T) pozisyonunda sessiz bir mutasyon saptanmış ve önemi pek anlaşılamamıştır. Ayrıca promotor bölgesinde 7 adet polimorfizm tanımlanmış, bunların arasında sadece ikisi -152 A/G ve -438 A/G özellikle genç kadınlarda tromboz açısından riskli bulunmuştur (14). TAFİ'nin karaciğerde sentezlendiği bilinmektedir ancak son yıllarda trombositlerde de sentezlendiği ve alfa granüllerde depo edildiği bildirilmiştir (35). Trombositlerdeki varlığı muhtemelen primer hemostaz döneminde oluşan trombosit tıkaçının kolay yıkılmasını engellemeye yöneliktir (14).

Günümüzde plazmada TAFİ'nin iki izoformunun varlığı bilinmektedir (Thr325 ve Ile325) (36). İşlevleri aynı olan bu iki izoformun farklılığı yarılanma ömürlerinde ve

antifibrinolitik potansiyellerinde olmaktadır. İle325 daha uzun ömürlü ve daha fazla antifibrinolitik potansiyele sahiptir.

TAFİ'nin fizyolojik değerleri ve etkilendiği parametreler: Sağlıklı bireylerdeki TAFİ normal düzeyleri çok büyük değişkenlik göstermektedir. Kadın ve erkekler arasında düzey bakımından bir fark yoktur. Erkeklerde yaşa bağlı düzeylerde bir değişiklik gözlenmezken kadınlarda özellikle menapoz sonrası düzey artmaktadır. Ayrıca kadınlarda hormonal tedaviye bağlı olarak düzey yükselmektedir (4,37). TAFİ antijenik düzey ile aktivite arasında bir paralellik vardır. TAFİ düzeyleri Afrikoamerikanlarda Kafkas kökenlilere göre daha düşük olarak saptanmıştır (14).

TAFİ'nin hastalıklarla olan ilişkisi : TAFİa oluşumunun azalmasının kanama diyatezlerinde tabloyu kötüleştirdiği gösterildikten sonra, yüksek TAFİa düzeylerinin de trombotik olaylarda rolü araştırılmaya başlanmıştır. Yüksek FXI, FVIII, FIX düzeyleri, venöz tromboemboli (VTE) riskini yaklaşık 2 kat olarak arttırmaktadır (38-40). Yüksek faktör düzeylerinin thrombin burst yapıcı etkisi nedeniyle, TAFİ düzeylerinin de olasılıkla tromboz etyolojisinde yeri olacağı kabul edilmektedir. Nitekim Van Tilburg ve ark. (3) plazma TAFİ antijen düzeylerinin hafif derecede artışının VTE için risk faktörü olduğunu gösterdiler. Koroner arter hastalığında ise stabil anjina pectorisi olan ve anjiyografik olarak doğrulanmış erkeklerde TAFİ düzeyleri aynı yaş grubundaki sağlıklı erkeklere göre daha yüksek olarak saptanmıştır (41). Buna karşın akut miyokard infarktüsü olan olgularda TAFİ düzeyi düşük saptanmış ve TAFİ düzeyinin M.I'a karşı koruyucu etkisinin olduğu da bildirilmiş çalışmada yayınlanmıştır (42). Bu çalışmalara ek olarak TAFİ antijen düzey yüksekliğinin, sağlıklı kişilerde ileride koroner arter hastalığı için bir risk faktörü olabileceği de bildirilmiştir (43). Yeni yapılmış bir prospektif çalışmada, tedaviye dirençli unstable anjina pectoris olgularında, tedaviye cevap veren olgulara göre daha yüksek TAFİ antijen düzeyleri saptanmıştır (44).

TAFİ düzeyleri altta yatan neden yanında TAFİ genindeki polimorfizmden de etkilenmektedir. Polimorfizmler TAFİ antijenik aktivitesini etkilememekte, ancak molekülün stabilitesini değiştirmekte ve buna bağlı olarak ta plazma düzeyleri farklı olmaktadır. Fransa ve Kuzey İrlanda'da yapılan bir çalışmada Fransa'da TAFİ düzeyleri koroner arter hastalığında yüksek bulunmuşken, Kuzey İrlanda'da sağlıklı populasyon ile hasta grubu arasında bir fark bulunamamıştır (43). TAFİ gen polimorfizmine bakıldığında Fransa'da Ala147Thr polimorfizminin taşıyıcılarının Kuzey İrlanda'ya göre daha sık olduğu gösterilmiştir. Bu güne kadar 7 tane polimorfizm saptanmıştır. Bunlardan sadece Ala147Thr ve Thr325İle TAFİ düzeylerini etkilemektedir (14).

İnflamatuvar hastalıklarda da TAFİ'nin rolü araştırılmış, TAFİ düzeylerinin serumdaki akut faz yanıt proteinleri (CRP, haptoglobulin) ile birlikte arttığı gösterilmiştir (41). İnflamatuvar tabloda meydana gelen trombinin TAFİa oluşumunu arttırdığı ve protrombotik ve antifibrinolitik etkide TAFİ'nin sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak in vitro karaciğer hücre kültürlerinde yapılan bir çalışmada, TAFİ düzeylerinin inflamatuvar sitokinlerle değişmediği de bildirilmiştir (45).

Trombin oluşumunda artış, plazmada çözünmüş trombomodulin düzeyinin artması, PC yolunun inhibe olması ve TM oksidasyonu (met-388 noktasından) ile PC yerine TAFİ'nin kolaylıkla aktive olabilmesi gibi etmenler, TAFİa oluşumunu kolaylaştırarak fibrinolizis inhibisyonu yapmaktadır (14,31). Akut promyelositer lösemide plazmin aktivitesinin artışına bağlı TAFİ'nin antijenik miktarı değişmeden, aktivitesinde azalma olduğu bildirilmiştir (32). Sirozda hem TAFİ hem de TAFİa düzeylerinde azalma gösterilmiş, sirozdaki hiperfibrinolizis patogenezinde TAFİ sentezinin ve aktivasyonunun azlığı sorumlu tutulmuştur (46). Yaygın damar içi pıhtılaşmasında (YDP) TAFİ ve TAFİa'nın durumunu etkileyen pek çok mekanizma vardır (47).

Akut faz iskemik inmelerde (48), normatansif-mikroalbuminürisi olan tip 2 diabetiklerde (49) ve nefrotik sendromda (50) TAFİ düzeyleri yüksek bulunmuşken, sirozda (46), APL'de (32) ve preeklampside (6) TAFİ düzeyleri düşük bulunmuştur. Antikoagülan ajanlar antitrombin etki güçlerine bağlı olarak TAFİa oluşumunu engelleyebilmektedirler. Ancak anti-Xa inhibisyonu yapan ilaçlar TAFİa oluşumunu yeterince engelleyememektedirler (51-52).

Sonuç olarak; TAFİ molekülünün keşfinden sonra pıhtılaşma ile fibrinolitik sistem arasındaki ilişki ve intrinsek sistemin in vivo ortamdaki rolü daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Gelişen teknoloji ile fibrinolitik sistemin inhibisyonu ve trombotik olaylarda TAFİa'nın inhibisyonu yeni bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır

Fibrinojen ve Fibrin Parçalanması

Fibrinojen: Fizyolojik koşullarda, plazmin sadece fibrin depozitlerinin olduğu bölgelerdeki fibrine etki eder böylece plazma proteinlerinin yıkımı önlenir. Patolojik koşullarda ise, sistemik plazminemi oluşur ve plazma proteinleri özellikle de fibrinojen yıkılımı görülür. Plazminin Tripsin benzeri spesifitesi vardır, Lizil ve Arginin bağlarını hidrolize eder.

Parçalanan fibrin kromotografik olarak 5 bölgeye ayrılır; D ve E orjinal molekülün major son ürünleridir. Fibrinin çözünmeye başladığında öncelikle alfa 2 zincirin karboksi

terminalinden ve beta zincirin N terminalinden birer peptid ayrılır ve Y fragmanı meydana gelir (11).

Pıhtı Erimesinin Fizyolojisi

Normal dolaşımda hemen hiç fibrinolitik aktivite görülmez. Fibrin yokluğunda tPA plazminojenin çok zayıf bir aktivatörüdür. Fizyolojik t-PA konsantrasyonlarında plazminojen aktive olmaz. Fibrinolitik sistemin temel fonksiyonu fibrini dolaşımdan uzaklaştırmak, aşırı fibrin birikimini önlemektir. Fibrin oluşumunun çok erken evrelerinde plazminojen ve tPA, oluşmuş fibrin zincirlerine bağlanır ve tPA'nın plazminojen üzerindeki katalitik etkisi birkaç yüz kat artar. Oluşan plazmin fibrinin proteolizine neden olur. Yıkım fibrinin alfa zincirinin C terminal kısmında başlar ve böylece scu-PA'nın bağlanabileceği yeni C terminal lizil rezidüleri açığa çıkar. Ufacık miktarda bir plazmin scu-PA'yı aktive eder ve scu-PA aktif iki forma dönüşür. Kısmi olarak degrade olmuş fibrin glu-plazminojene nativ fibrine göre 10 kat daha fazla bağlanır (11).

Damar duvarında endotel kaybına yol açan lezyonlarda kontakt subendotelyal fibriller materyal ile FXII etkileşimi sonrası kontakt sistem aktive olur. Pıhtılaşmanın kontakt fazının aktivasyon ürünü kallikrein, scu-PA'yı tct-PA'ya dönüştürür. Böylece her bir reaksiyon diğer bir reaksiyona yol açar, fibrinin olduğu yerde yıkımı artarak olay sınırlanır.

Trombin oluşumu sürecinde trombin trombomoduline bağlanır. TM asıl görevi PC yolunu aktive etmek olan bir glukoproteindir. PC yolunun fibrinolizdeki rolü hala belirsizdir. APC'nin PAİ-1'i inhibe ettiği gerçeği hala tartışmalıdır. Dolaşımdaki fibrinolitik aktivite ve lokal fibrinoliz serpinlerle kontrol edilir. sct-PA, tct-PA, tcu-PA PAİ ile etkili bir şekilde inhibe edilir. Kandaki PAİ-1'in %80'i trombositlerde bulunmaktadır ve trombositlerin uyarılması ile hızla salınır. Trombositlerdeki PAİ'nin çoğu inaktif olmasına rağmen aktif PAİ miktarı trombositten zengin bir trombüs stabilize etmeye yeter. Bu miktar kan basıncının yüksek olduğu arteryal dolaşımdaki hemostatik plağın prematür lizisini önlemeye yeter (11).

Fibrine bağlı plazmin α 2-AP inaktivasyonundan korunur. Böylece fibrinolizin pıhtı yüzeyinde ilerlemesi sağlanır. Serbest plazmin dolaşımda α 2-AP tarafından hızla yıkılır. Fibrinolitik sistemin masif aktivasyonunda (streptokinaz, APSAC, tPA, tcu-PA ile trombolitik tedavi) α 2-AP miktarı dolaşımdaki plazmini inhibe etmeye yetmez alfa 2 makroglobulin gibi diğer proteinaz inhibitörleri aktive olur. Sonuç olarak fibrinolitik sistem çok iyi derecede kontrol edilebilen, zamanında ve yerinde sınırlandırılabilen gerektiğinde de lokal olarak aktive edilen bir sistemdir (12).

NORMAL GEBELİK SÜRESİNCE VE LOHUSALIKTA HEMOSTAZİS

Sağlıklı bir gebelikte, çeşitli pıhtılaşma proteinlerinin artması (vWF, fibrinojen, FVIII ve diğer K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörleri), bazı antikoagülan proteinlerin azalması (PS) ve fibrinolitik aktivitenin inhibisyonu trombositlerin aktivasyonu, büyüyen uterusun venöz dönüşü engel olması ve venöz staz sonucu geçici bir hiperkoagülabilité dönemi gelişmektedir. Pıhtılaşma sistemindeki bu değişiklikler doğumdaki fetoplental etkileşimler için gereklidir, böylece travaydaki kanama komplikasyonları en aza indirilmeye çalışılır, ancak tromboemboli riskini de artırmaktadır. Yapılan çalışmalar hemostaz mekanizmasının, tromboz, preeklamps, fetal kayıp ve tekrarlayan düşüklerde rolü olduğunu göstermiştir (53).

Gebelik ve doğumu takip eden ilk 6-8 haftalık dönemde tromboemboli riskinin gebe olmayanlara göre beş-altı kat arttığı bilinmekte ve gebeliklerde venöz tromboemboli (VTE) yaklaşık 1/1500 oranında izlenmektedir (54,55). Son 40 yılda gebelik ile ilişkili derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) insidansı önemli ölçüde azalmakla birlikte tromboembolik komplikasyonlar gebelik ve postpartum dönemin en önde gelen mortalite ve morbidite nedeni olmayı sürdürmektedir. Anne yaşı ve kilosu (obesite), immobilizasyon, fazla doğum sayısı DVT riskini artırır. DVT gelişenlerin %16'sında PE gelişir. Sol bacakta iliofemoral ven ve baldır venlerinde DVT daha sıktır (%85) (56-58) Tromboz eğilimi post partum dönemde en belirgindir. Post partum dönemdeki DVT riski antenatal döneme göre 3 kat, PE riski ise 8 kat fazladır (57).

Gebelikte hem kanama riski, hem de tromboembolik komplikasyonların riski artar. Uteroplental sistem eşsiz bir ünitir, en önemli fonksiyonu fetusun yaşamı için gerekli olan maternal ve fetal kan akımının arasındaki kontakı sağlamaktır. Bu sirkülasyon gebelik boyunca sürdürülmelidir. Maternal ve fetal sirkülasyon arasındaki sınır O₂, CO₂ gibi gazların ve besinlerin geçişine izin vermelidir. Kanama ve tromboembolik olaylar bu önemli fonksiyonu engelleyebilir, böylece uteroplental sirkülasyonun devamı için birçok sistem rol alır. Uteroplental ünitteki değişiklikler lokal koşulların bir işlevidir ama aynı zamanda maternal kandaki birtakım değişikliklerin sonucudur. Ayrıca, doğum sırasında ve doğumu izleyen dönemde kanama riski artmıştır. Bu yüzden, kanamanın durdurulmasını sağlayan ve hemorajik faciaları önleyen en önemli faktör myometrial kontraksiyon olmasına rağmen, gebeler, zamanında hemostazın aktivasyonu için kullanılmak üzere, artmış fibrinojen ve kan pıhtılaşma rezervine sahiptir. Myometrial kontraksiyonlar başlangıçta kanamayı durdurur ve hemostatik mekanizmalar, kan damarlarında pıhtı oluşumuyla kan akımını engeller. Kanamanın sınırlanması ile myometrial kontraksiyonlar azalır ve sonunda durur.

Gebelikteki hemostatik değişikliklerin çoğunlukla östrojen değerlerinin artısının sonucu olduğu düşünölmektedir. Bu değişikliklerin çoğu artmış östrojen etkisinin yol açtığı başka koşullarda da görölebilir. Ancak, maternal hemostazis gebe olmayan kadınlardan farklıdır, bu, gebelikteki normal hemostazı anlamak ve hemostatik değişikliklerle ilişkili obstetrik komplikasyonların üstesinden gelmek için önemlidir. Gebelikte ve püerperiumda trombosit, pıhtılaşma ve fibrinolizis işlevlerinde değişiklikler olurken aynı zamanda, pıhtılaşma, fibrinolizis ve trombosit aktivasyonunun biyokimyasal belirleyicileri ortaya çıkar (58).

Gebelikte Trombosit İşlevleri

Gebelikte trombosit hacminin değişmediği rapor edilmiştir. Trombositlerin yarı ömrünü inceleyen çalışmalar, gebelikte trombosit yapım-yıkımının normal olduğunu göstermiştir. Ancak, uteroplesantal ünı'te trombositlerin artmış tüketimi, trombosit sayısının düşmesine yol açabilir. Trombosit sayısı genelde 150 bin/mm³'ün altındadır, fakat 80 bin altına düşmez (özellikle 3.Tm'de). Benign gestasyonel trombositopeni diye adlandırılan bu durum sonucu değiştirmez. Gebelikte trombosit agregasyonunun arttığını gösteren çalışmalar vardır (58). Özellikle obstetrik komplikasyonlarla ilişkili olarak, uteroplesantal unitenin tamiri sırasında trombosit aktivasyonu ve vazoaktif maddelerin salınımının uyarılması meydana gelir. Gebelerde β tromboglobulin ve PF4 değerleri artabilir ya da değişmeyebilir (58). Gebelikte kanama zamanı değişmez.

Pıhtılaşma Faktörleri: FXIII, FXII, FX, FVIII, vWF, ristosetin kofaktör, FVII ve fibrinojen normal gebelik seyrinde belirgin olarak artar, bu değişiklikler en belirgin 3. Tm'de gözlenir ve hormonal değişikliklerin özellikle de gebelik süresince artan östrojen değerlerinin bir sonucu olarak yorumlanır. F II, V, IX hafif artar ya da değişmez (53,59-61). FXI, gebelik süresince azalan tek pıhtılaşma faktörüdür. TF'ün gebelik süresince değişmediği gözlenmiştir. Gebelikte endojen trombin oluşumu artmıştır. APC rezistansı artmıştır. Protrombin aktivitesi artmıştır. INR 0.9'un altındadır. Ölçölen aPTZ hafif kısalmıştır. Pıhtılaşma faktörlerini değerlendirirken bu değişikliklerin farkında olunması önemlidir ve gebeliğin sonlanmasından sonra ve laktasyon sonrasında pıhtılaşmayı etkileyen koşulların verifiye edilmesinde bu değişiklikler göz önünde tutulmalıdır (59).

Pıhtılaşma Sistemi İnhibitörleri (Doğal İnhibitörler)

Normal gebelikte AT düzeyi değişmez. PC değişmez yada hafif artar (60-67). PC inhibitör azalır (67), serbest PS belirgin olarak, total PS ise daha az oranda azalır (61,63). Düşük PS değerleri pospartum en az 8. haftaya kadar gözlenebilir (63). TFPI belirgin olarak

artar ve Heparin kofaktör II çoğunlukla değişmez (58). Thrombomodulinin ise eriyik hali artar.

Gebelikte Fibrinolizis

Fibrin oluşumu, pıhtı ile tıkanmış damarlarda sirkülasyonun devamı ve yeniden düzenlenmesi için fibrinolitik sistemin aktivasyonu ile sınırlandırılmıştır. Gebelikte fibrinolitik sistemin aktivitesi azalmıştır (7). Fibrinolitik aktivitenin düşüşü çoğunlukla endotel ve plesanta tarafından üretilen PAİ-1 ve PAİ-2'nin artışı sonucu olarak rapor edilmiştir (68,69). Ancak gebelikte artan trombin, TAFİ'yi aktive ederek fibrinolizi daha da süprese eder (7,8). Aktif bir proenzim olan plazminojen, gebelikte üretiminin artışı ve kullanımının azalması nedeniyle artar. tPA gebelik seyrinde plazmada artar (69,70). Urokinaz tip plazminojen aktivatör de gebelikte artar (69). Üstelik endotel hücrelerinden sentezlenen PAİ-1 ve gebe olmayanların kanında çok nadir bulunan, fakat plesantadan çok büyük miktarlarda salgılanan PAİ-2 değerleri belirgin olarak artmıştır (58,63,69,70). Hızlı plazmin inhibitörü α 2-AP hafif artar ya da değişmez. TAFİ ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bir çalışmada TAFİ gebelikte değişmez denmiştir (4). Çoğu inhibitörün değerinin artışı, tüm fibrinolitik kapasitenin azalmasına neden olur. Pıhtı lizis zamanı 30. gebelik haftası (GH)'dan sonra artar ve 35-39. GH'da en uzundur (141 ± 2 dak), doğum sonrası düşer (99 ± 33 dak). Pıhtı lizis zamanı gestasyonel yaş ile anlamlı şekilde koreledir.

Biyokimyasal Göstergeler

Gebelikte trombin aktivitesi artmıştır. Protrombin F1+2, TAT, Fibrinopeptid A, solubl fibrin miktarı, D-dimer artmıştır. Artmış D-dimer değerleri fibrin oluşumunu izleyen artmış fibrinolizisi gösterir (58,62,63,71). Plazmin-antiplazmin kompleksi (PAP) gebelikte artar ve plazmin aktivitesinin bir göstergesidir.

TAFİ ve Normal Gebeliğe Etkisi

Gebelikte TAFİ değişikliklerini araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Chetaille ve ark. (4), 3.Tm'deki 12 gebeden oluşan küçük bir grubu aynı yaştaki gebe olmayan kadınlarla karşılaştırdıkları çalışmanın sonucunda ortalama TAFİ değerlerinde farklılık bulamamışlar ve gebelikte TAFİ değerlerinin değişmediğini rapor etmişler. Chabloz ve ark. (5) ise gestasyonel perioda göre 6 gruba ayrılan toplam 144 gebenin katıldığı araştırmalarının sonucunda, gebelikte TAFİ antijen değerlerinde önemli bir artış olduğunu ve son Tm'de pik yaptığını rapor ettiler (5). Mausa ve ark. (7) 152 gebe ve 31 lohusa kadını aldıkları araştırmalarının sonucunda; gebelikte TAFİ antijen değerlerinde yavaş fakat anlamlı bir artış

olduğunu, bunun gebelik sonunda en yüksek seviyeye ulaştığını ve bu artışın anne yaşı, pariete, sigaradan bağımsız olduğunu gösterdiler. Aynı araştırmada TAFİ antijen değerlerinin postpartum 24. saatte normal değerlere döndüğü, TAFİ antijen değerleri ile ortalama pıhtı erime zamanı arasında da güçlü bir ilişki olduğu bildirildi.

Antovic ve ark. (6) preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği olan gebelerle normal gebelerdeki TAFİ antijen değerlerini karşılaştıran çalışmalarında, hasta grupta TAFİ antijen değerlerinin anlamlı miktarda düşük olduğunu, pıhtı lizis zamanının uzadığını ve overall fibrinolitik patansiyelin (OFP) düştüğünü buldular. Ortama spesifik TAFİ inhibitörü eklediklerinde OFP’de artış olmamasını “TAFİ’nin preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliğindeki bozulmuş fibrinozle ilişkisi yoktur” şeklinde yorumladılar. TAFİ antijen değerlerinin düşüklüğünü ise, hepatik sentezin azalmasına ve proteinüri varlığında üriner kayıba bağladılar. Preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği gibi gebelik komplikasyonları olanlarda düşük TAFİ değerlerinin ciddi trombotik komplikasyonları önleyebileceğini ileri sürdüler.

Özet olarak; gebelikte TAFİ değerlerinde anlamlı bir artış vardır ve bu CLT’de artışa neden olur, üstelik TAFİ’deki değişiklikler gebede APCR’nin artışına katkıda bulunur.

Bunlara zıt olarak Moerloose ve ark. (7), gebeliğin 3.Tm’de ortalama sTM değerlerinde anlamlı bir artış bulmadıklarını ve doğum sonrası minimal bir değişiklik olduğunu, çalışma popülasyonlarında sTM’deki değişikliklerle TAFİ antijen değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulamadıklarını bildirdiler.

Doğum

Gebelikte hiperkoagulabilitiyi gösteren ve plesantanın ayrılması ile ilişkili kanama süresince yeterli hemostazın sağlanması için gereken hemostatik değişiklikler 3.Tm sonuna kadar devam eder. Travayda akut hemostaz için en önemli başlatıcı faktör, uterin kasların kontraksiyonu ile kan akımının engellenmesidir. Doğum eylemi ve uterin kontraksiyonlar sırasında pıhtılaşma aktive olur ve trombositler, pıhtılaşma faktörleri, pıhtılaşma inhibitörleri tükenir. Ölçülen D-dimer değerlerinin artmış bulunması fibrinoliziste konkomittant bir artışı gösterir (58,69). Kanama komplikasyonlarının neden olduğu maternal mortalite ve morbiditeyi önlemek için uterin kontraksiyonlarla eş zamanlı fibrin oluşumuyla lokal hemostaz sağlanır. TAT ve trombin-heparin kofaktör II kompleksi travayda artar. Gebelerde obstetrik komplikasyonlar özellikle doğum sırasında olabilir, hemostazın aşırı aktivasyonu, yaygın damar içi pıhtılaşması (YDP) ve multi organ yetersizliği meydana gelebilir. Mümkünse, anormal hemostazı engellemek için, doğum öncesinde hemostaz normale

döndürülmelidir. Sezeryan ile doğum tromboemboli riskini 3 kat arttırırken, acil koşullarda yapılan sezeryan operasyonu sırasında bu risk 10 katına kadar çıkabilmektedir (53,54,56).

Postpartum

Doğum eylemi sonrası akut faz yanıt proteinlerinin salınımı artar. Trombosit sayısı, CRP, fibrinojen, AT düzeyleri artar. Postpartum 1.haftaya kadar yüksek kalır (58,59). Post partum dönemde gebelik sırasında oluşan hemostatik parametre değişiklikleri hızla normale döner. Bunlar içerisinde en hızla değişen fibrinolitik aktivitedir. Pıhtılaşma sistemi çoğunlukla 4-6 haftada normale döner (58), serbest PS değerleri 8.haftaya kadar düşük seyredebilir (63). Trombosit fonksiyonlarının normale dönmesi postpartum 12. haftayı bulur (59). Doğumu izleyen en az 3 ay pıhtılaşma testleri yapılmamalıdır ve laktasyonun sona ermesinden sonra gebeliğin etkileri dışlanmalıdır.

Bozulmuş fibrinolizis, plesantanın ayrılmasından sonra hızla normale döner ve genelde postpartum 24-48 saatte hamile olmayan durumdaki değerlere ulaşır. PAİ-1 ve PAİ-2 değerleri hızla düşer, PAİ-2 post partum 8. haftaya kadar plazmada saptanabilir (63). Post partum dönemdeki fibrinolitik aktivite artışından PAİ-1 ve PAİ-2 değerlerinin düşmesi yanı sıra, tPA düzeylerindeki artış ta sorumludur (57,69). tPA düzeyindeki bu ani fakat kısa süreli artışın plesantanın ayrılması sırasında endotelden açığa çıkan tPA ya bağlı olduğu düşünülmektedir. α 2-AP, ürokinaz inhibitör ve kallikrein inhibitör doğum sonrası 6. haftaya kadar yüksek seyreder (58).

Tromboz eğilimi postpartum dönemde en belirgindir. Postpartum dönemdeki DVT riski antenatal döneme göre 3 kat, pulmoner emboli riski ise 8 kat fazladır. Postpartum ölümlerin obstetrik olmayan nedenleri arasında tromboemboliler başta gelir. Daha önce DVT gelişen gebelerde tekrarlama riski 1/71'dir. Geçirilmiş VTE öyküsü olan tüm kadınlara postpartum 4-6 hafta oral antikoagülasyon önerilmektedir. Antepartum dönemde ise, bilinen bir trombofilisi olan gebelere profilaksi önerilirken; geçici bir nedene bağlı (gebelik dahil) VTE geçiren ve tanımlanmış bir trombofilisi bulunmayan kadınlarda heparin profilaksisi önerilmemektedir (72,73).

ÖSTROJENLER, PROGESTOJENLER VE TROMBOZ

Tüm dünyada yüz milyonlarca kadın oral kontraseptif (OKS) kullanmakta ya da post menopozal hormon replasman tedavisi (HRT) almaktadır. OKS alımı periferik arter hastalığı, miyokard infarktüsü (Mİ), inme ve venöz tromboz riskinin artışına yol açmaktadır. Bu risk OKS kullanımının 1.yılında en yüksek düzeydedir. Pıhtılaşma bozukluğu olan kadınlarda

OKS alımıyla artan venöz tromboz riski, bozukluğu olmayanlara göre daha yüksektir. Venöz tromboz riski 3. kuşak progesteron (desogestrol ve gestoden) içeren preparatlarda 2. kuşak progesteron içeren (levonorgesterol) preparatlara göre daha yüksektir. Eski tromboz öyküsü, ve obezite OKS ile ilişkili tromboz riskini artırır. HRT'nin hiçbir yararı olmadığı gibi venöz tromboz riskini ve periferik arter hastalığı riskini artırdığı kabul edilmektedir. Protrombotik anomalisi olanlarda OKS ve HRT alımı periferik arter hastalığı riskini önemli derecede artırır.

OKS'lerin ilk trombotik yan etkisi 1961 de bildirilmiştir. Bir hemşirenin endometriozis nedeniyle OKS alımına başlamasından kısa bir süre sonra pulmoner emboli gelişmiştir. OKS alımına bağlı iskemik inme ilk olarak 1962 yılında bildirilmiştir. İlk Mİ olgusu da 1963'te rapor edilmiştir (74).

Uzun yıllardan beri HRT'nin tromboz üzerine etkisi olmadığı sanılmaktaydı Koroner arter hastalığı olan erkeklere östrojen tedavisi verildiğinde tromboz riskinin arttığı gözlemlendi. Günümüzde ise HRT'nin hem venöz tromboz riskini hem de Mİ riskini artırdığı kabul edilmiştir (74-76).

Oral Kontraseptifler

Oral kontraseptiflerin çoğu bir östrojen ve bir progesteron içerir (kombine preparat) ve benzer kombinasyonlar her siklusta en az 21 gün olmak üzere her gün alınır (monofazik preparatlar). Bifazik ve trifazik preparatlarda doz her siklusta değişir. Sadece progesteron içeren preparatlar da vardır. Derialtı, intrauterin, intravaginal, parenteral uygulanabilen preparatlara son zamanlarda transdermal kombine preparatlar da eklenmiştir.

Kontraseptif etki progesteronun LH'ı süprese etmesiyle gerçekleşir. Östrojenin eklenmesinin nedeni ise sadece progesteron içeren preparatlarla görülen fazla kanamaları engellemektir. Bu zaman kadar en sık kombine OKS preparatları tercih edilmiştir. İlk olarak 1959'da lisans alan OKS'ler 150 mM mestranol ya da Etinil östrodiol içeriyordu. Etinil östrodiolün dozu yıllar geçtikçe basamak basamak azaltılmıştır ve günümüzde tüm preparatlar 50 µg ya da 30 µg etinil östrodiol hatta bazı preparatlar daha da az etinil östrodiol içermektedir (75-77).

Progesteron içeriği de zamanla değiştirilmiş ama bazı preparatlarda dozdan çok progesteronun kimyasal kompozisyonu üzerinde değişiklik yapılmış. İlk preparatlar lynestrenol ya da noretynodrol norethindrone deriveleri ya da nethosteron (1. kuşak progestajenler, estrones) OKS olarak çok kullanılmamıştır.

2. kuşak progesteronlar (norgesterol ve levonorgesterol)

3. kuşak progesteronlar(desogesterol ve gestoden) trombogeniteyi artırmasına rağmen çok yaygın kullanılırlar (78-82).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Kasım 2003-Kasım 2005 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi (TÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve Halk Sağlığı Anabilim Dalı ile birlikte ortaklaşa yapıldı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak yapılmış olup TÜTF Yerel Etik Kurulu'ndan 13.03.2003 tarihinde onay alındı (Ek 1). Araştırmaya katılacak olan bireyler sözlü ve yazılı olarak bilgilendirildi ve onayları alındı (Ek 2). Bu çalışma, TÜBAP-597 no'lu proje ile desteklenmiştir.

Çalışma Gruplarının Tanıtımı

TÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğinde takip edilen, sağlıklı ve geçmiş gebelikte komplikasyon öyküsü olmayan 58 gebe çalışmaya alındı. Sosyal nedenler (yer değişikliği, başka bir hastanede takibe devam edilmesi gibi) ve gebelik komplikasyonları nedeniyle (düşük, preeklampsi, ananeseali gibi) 34 gebe tez dışı kaldı, araştırma 24 gebeyle (Grup I) tamamlandı. 1. Tm Grup 1A, 2. Tm. Grup 1B, 3. Tm. Grup 1C ve lohusalık dönemi Grup 1D olarak isimlendirildi.

Çalışmanın ikinci grubunu (Grup II), sağlıklı OKS kullanan aynı yaş grubundaki kadınlar oluşturdu. En az 3 ay OKS alan 20 kadın çalışmaya alındı. Katılımcıların 6'sı Lo-ovral tb, 4'ü Miranova tb, 6'sı Microgynon tb, 2'si ginera tb, 2'si Desolett tb alıyordu.

Sağlıklı ve gönüllü aynı yaş grubunda toplam 51 kadın kontrol grubunu (Grup III) oluşturdu.

Olguların Seçimi

Olguların anamnezleri alınırken aşağıdaki dışlama ölçütleri sorgulandı:

- Kendisinde ve ailesinde tromboembolik hastalık öyküsü olanlar

- Komplike gebelik öyküsü olanlar
- Sistemik hastalığı olanlar
- İlaç kullananlar

OKS alan gruptakiler ve kontrol grubu seçilirken de aynı dışlama ölçütleri dikkate alındı.

Kan Örneklerinin Alınması

Olguların tümünden, aç karnına antekübital bölgeden, 9 birim kan, 1 birim % 3.8'lik Na-Sitrat oranında kan alındı. 2000g'de 10 dakika santrifüje edilerek, elde edilen trombositten fakir plazma, 1 cc'lik hacimlerdeki eppendorf tüplerde, -80C°'lik derin dondurucuda (Herause) çalışılınca kadar saklandı. Kan örnekleri 1. Tm'de 12±2 GH'de, 2. Tm'de 20±2 GH'de, 3. Tm'de 36±2 GH'de ve doğum sonrası 2. haftada alındı. OKS kullananlardan 7±3 ay'da kan örneği alındı.

Labaratuvar Çalışması

1- Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTZ): Pıhtılaşma sisteminin intrinsek yolunu (kontakt faz protein yolu) ölçen bir test olan aPTZ, C.K. Prest for Activated Partial Thromboplastin Time (Diagnostics Stago, France) adlı hazır kit ve tam otomatik koagülometre (STA Compact, Diagnostics Stago, France) kullanılarak saptandı. 32±4 sn değerleri normal olarak kabul edildi.

2- Protrombin Zamanı (PZ): Pıhtılaşma sisteminin ekstrinsek yolunu (doku faktörü yolunu) ölçen bir testtir. Neoplastine Cl Plus (Diagnostics Stago, France) ticari kiti ve tam otomatik koagülometre (STA Compact, Diagnostics Stago, France) kullanılarak ölçüm yapıldı. Normal değerler olarak, 12-14 sn arasındaki değerler kabul edildi. Yüzde aktivite ve INR değerleri otomatik olarak hesaplandı.

3- Trombosit sayısı: Tam otomatik elektronik kan sayım cihazı ile yapıldı (LH 750 Beckmann Coulter, UK).

4- Fibrinojen: Kantitatif fibrinojen tayini koagülometrik yöntemle, Fibrinogen (Diagnostics Stago, France) hazır kiti kullanılarak yapılmıştır. Normal değerler 200-400 mg/dl olarak alındı.

5- Faktör VIII: Faktör VIII koagülan aktivitesine, tek basamaklı (one-stage) FVIII'den yoksun plazma ile bakılmıştır. Kullanılan kit, STA-Deficient VIII (Immune-depleted Plasma, Diagnostics Stago-France) olup, % 60-150 arası değerler normal olarak kabul edildi.

6- Öglobin Erime Zamanı (EEZ): Copley metodu ile manuel olarak bakıldı. 1/9 oranında antikoagulanlı kan alındı, 3500 devir/dak. 10 dak santirfüj edilip plazma ayrıldı. Bu işlem kan alındıktan sonra 20 dak içinde tamamlandı. Ayrı bir deney tüpüne 9,5 ml

16/100.000 asetik asit konulup üzerine 0,5 ml plazma ilave edildi. Ters-yüz edilip 2500 devir/dakika, 10 dakika santirfuj edildi. Tüp baş aşağı edilip içindeki sıvı döküldü. Tüp içine 250 µl (0,25 ml) EEZ tampon ilave edildi. Tüpün dibinde kalan çökelti EEZ tampon içerisinde çözüldü. Bu karışım üzerine 250 ml m/40'lık CaCl₂ ilave edildi. Pıhtı oluşum zamanı not edildi ve yarım saat aralarla pıhtının eriyip erimemesi kontrol edildi. Normal değer olarak 90-120 dakika kabul edildi.

Bu yöntem sitratlı plazmada hafif asidik ortamda öglobin fraksiyonunu çöktürüp fibrinolitik sistem inhibitörlerinin süpernetanttan uzaklaştırılması ve çökteltide kalan fibrinolitik sistem aktivatörlerinin meydana gelen pıhtıyı eritmesi prensibine dayanır. Öglobin fraksiyonunda plazma proteinleri, plazminojen aktivatörleri, fibrinojen ve plazminojen bulunur. Fakat anti plazminler bulunmaz. Çökelti halindeki öglobin fraksiyonu içinde plazmadaki fibrinojenin yarısı bulunur. Erime, bu fraksiyonda bulunan aktivatörlerin, plazminojeni aktif duruma getirmesi sonucu olur. Erime zamanı bu fraksiyonda bulunan aktivatör aktivitesini, aktif plazmin düzeyini gösterir. Öglobin erime zamanı primer ve sekonder fibrinolitiklerde, ani ölüm, akciğer cerrahisinde ve adrenal enjeksiyonunda kısalır.

7- Doku Plazminojen Aktivatörü (tPA): tPA'nın kantitatif ölçümü Asserachrom® tPA (Diagnostica Stago, France) kiti kullanılarak ve üretici firmanın önerilerine göre ELISA yöntemi ile yapıldı. Normal değerler 1-12 ng/ml olarak kabul edildi.

8- Plazminojen Aktivatör Inhibitör-1 (PAİ-1): Plazmadaki plazminojen aktivatör inhibitör-1 miktarının kantitatif tayini için Asserachrom® PAI-1 (Diagnostica Stago, France) kiti kullanılarak ve üretici firmanın önerilerine göre, ELISA yöntemi ile yapıldı. 4-43 ng/ml değerleri normal olarak kabul edildi.

9- Trombin-Antitrombin Kompleksi (TAT): İn vivo trombin oluşumunun en iyi göstergelerinden biri olan trombin-antitrombin kompleksinin bu çalışmada ölçülmüştür. Plazmadaki trombin/antitrombin III kompleksinin kantitatif tayini için Enzygnost TAT® micro (Dade Behring, Germany) hazır kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile saptandı. 1-4.1 µg/L değerleri normal kabul edildi.

10- Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitör (TAFİ): IMUCLONE® TAFİ (American Diagnostica, Stamford, USA) ELISA kiti kullanıldı. % 40-250 değerleri normal kabul edildi.

11- Aktive TAFİ (TAFİa): ACTICHROME® TAFİ Activity Kiti (American Diagnostica, Stamford, USA) kullanılarak kromojenik yöntemle plazmadaki TAFİa ölçüldü. 12-20 µg/ml değerleri normal kabul edildi.

12- D-dimer: Plazmadaki D-dimer pıhtılaşma aktivasyonunun ve bunu izleyen reaktif fibrinolizisin indirekt bir göstergesidir. Plazmadaki kantitatif D-dimer miktarını ölçmek için Asserachrom D-Di® (Diagnostica Stago, France) kiti ve ELISA yöntemi kullanıldı. 400 ng/ml altındaki değerler normal kabul edildi.

İstatistiksel Yöntemler

Veriler ölçümle belirlenen sürekli karakter niteliğindedir. İlk olarak verilerin normal dağılıma uygunluğuna bakmak için Tek Örnek Kolmogorov-Smirnov Testi yapılmıştır. Veriler normal dağılıma uymadığı için, karşılaştırmalarda non-parametrik testler kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3 grup arasındaki karşılaştırmalar Kruskal-Wallis Varyans Analizi ile yapılmıştır. Anlamlı fark bulunan gruplarda farkın nereden kaynaklandığının tesbiti için ikili karşılaştırmalar Mann-Whitney U Testi ile yapılmıştır. Tekrarlayan ölçümlerin analizlerinde Friedman Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi kullanılmıştır. Anlamlı fark bulunan gruplarda farkın nereden kaynaklandığının tesbiti için ikili karşılaştırmalarda Wilcoxon Signed Rank Testi kullanılmıştır.

PAİ, EEZ, TAT, tPA, fibrinojen, D-dimer, TAFİ ve TAFİa ölçümlerinin gebelik ve lohusalık süresince değişimleri arasındaki ilişkiyi bulmak için Pearson Korelasyon Analizi yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda 1. grubumuz 24 sağlıklı gebeden oluşmaktadır. Olguların 1.Tm'de 12 ± 2 GH'de 2. Tm'de 20 ± 2 GH'de, 3. Tm'de 36 ± 2 GH'de ve post partum 2. haftada olmak üzere 4 kez kan örneklerini alarak trombosit sayısı, aPTZ, PTZ, PT aktivite, INR, FVIII, fibrinojen, tPA, PAİ, TAT, TAFİ, TAFİa, D-dimer ve EEZ çalışıldı. Her Tm sonuçları birbirleri ile, lohusalık değerleri ile, OKS grubu ile ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Grup I'in yaş ortalaması 27.6 ± 4.2 yıl (21-35), Grup II'nin yaş ortalaması 27.7 ± 3 yıl (22-32), Grup III'ün yaş ortalaması 26.9 ± 3.7 yıl (22-34) idi. Grupların yaş ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Bu sonuçlar Tablo 1'de verildi.

Tablo 1. Grupların yaş ortalamasının dağılımı

	Grup 1 (n=24)	Grup 2 (n=20)	Grup 3 (n=51)	P
Yaş; yıl (dağılım genişliği)	$27,6\pm 4,2$ (21-35)	$27,7\pm 3$ (22-32)	$26,9\pm 3,7$ (22-34)	$P>0.05$

GEBELİKTEKİ SONUÇLAR

Gebelik grubunun trimesterlere göre tüm sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Gebelerin her Tm’de bakılan parametrelerinin birbirleriyle ve lohusalık sonuçlarıyla karşılaştırılması*

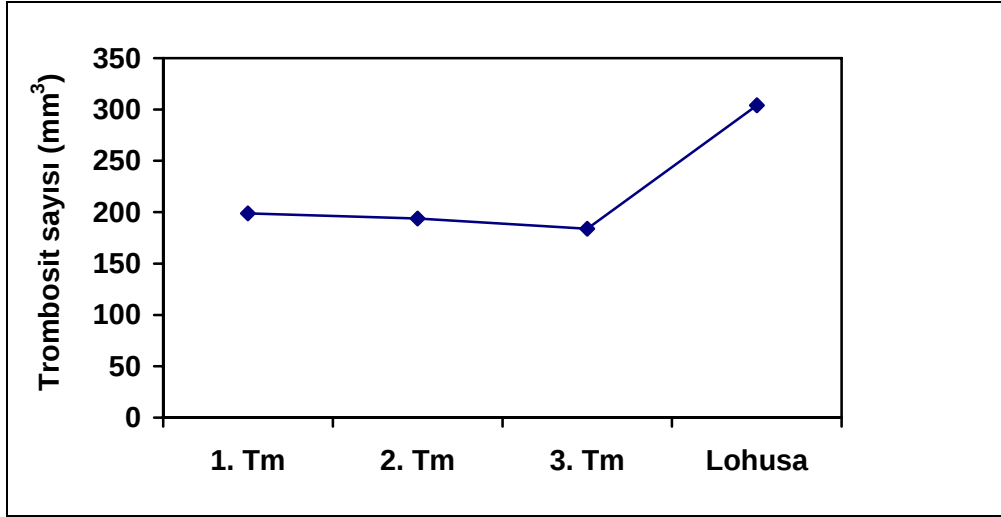
	GRUPIA (1.TM)	GRUPIB (2.TM)	GRUPIC (3.TM)	GRUPID (LOHUSA)	P
n	24	24	24	24	
<i>Trombosit (mm³)</i>	<i>(199.83±52.5)</i>	<i>194.5±46.9</i>	<i>184.29±49.9</i>	<i>304.70±83.8</i>	<i>0.000</i>
<i>PTZ (sn)</i>	<i>12.93±0.4</i>	<i>12.74±0.4</i>	<i>12.87±0.5</i>	<i>13.22±0.9</i>	<i>0.001</i>
<i>PT aktivite (%)</i>	<i>102.95±8.08</i>	<i>107.12±7.02</i>	<i>110.20±10.4</i>	<i>100.16±10.2</i>	<i>0.000</i>
<i>INR</i>	<i>0.97±5.6</i>	<i>0.96±4.1</i>	<i>0.94±5.8</i>	<i>0.99±6.2</i>	<i>0.018</i>
<i>aPTT (sn)</i>	<i>31.02±2.1</i>	<i>30.13±1.8</i>	<i>30.29±1.7</i>	<i>29.85±3.1</i>	<i>0.067</i>
<i>Fibrinojen (mg/dl)</i>	<i>332.50±46.04</i>	<i>349.95±50.3</i>	<i>392.25±47.5</i>	<i>323.62±64.8</i>	<i>0.000</i>
<i>F VIII (% aktivite)</i>	<i>131.60±15.3</i>	<i>129.63±6.7</i>	<i>132.04±7.8</i>	<i>124.78±16.09</i>	<i>0.029</i>
<i>EEZ (dak)</i>	<i>94.25±27.5</i>	<i>111.58±26.3</i>	<i>118.25±20.4</i>	<i>112.16±13.5</i>	<i>0.000</i>
<i>D-dimer (ng/ml)</i>	<i>645.76±286.11</i>	<i>713.63±382.14</i>	<i>762.38±402.3</i>	<i>755.15±454.81</i>	<i>0.648</i>
<i>TAT (ng/ml)</i>	<i>3.14±3.5</i>	<i>7.73±16.4</i>	<i>6.27±4.5</i>	<i>5.78±12.08</i>	<i>0.000</i>
<i>tPA (ng/ml)</i>	<i>9.40±3.2</i>	<i>8.58±3.9</i>	<i>9.93±6.7</i>	<i>9.17±3.8</i>	<i>0.615</i>
<i>PAİ (ng/ml)</i>	<i>61.68±20.7</i>	<i>63.60±21.7</i>	<i>72.83±24.9</i>	<i>51.52±24.4</i>	<i>0.001</i>
<i>TAFİ (% konsantrasyon)</i>	<i>124.06±34.05</i>	<i>140.74±24.68</i>	<i>148.05±21.34</i>	<i>138.34±26.02</i>	<i>0.001</i>
<i>TAFİa (µg/ml)</i>	<i>28.7±10.8</i>	<i>27.92±15.33</i>	<i>32.28±18.69</i>	<i>33.34±11.30</i>	<i>0.177</i>

*Anlamlı olan parametreler italik olarak yazılmıştır.

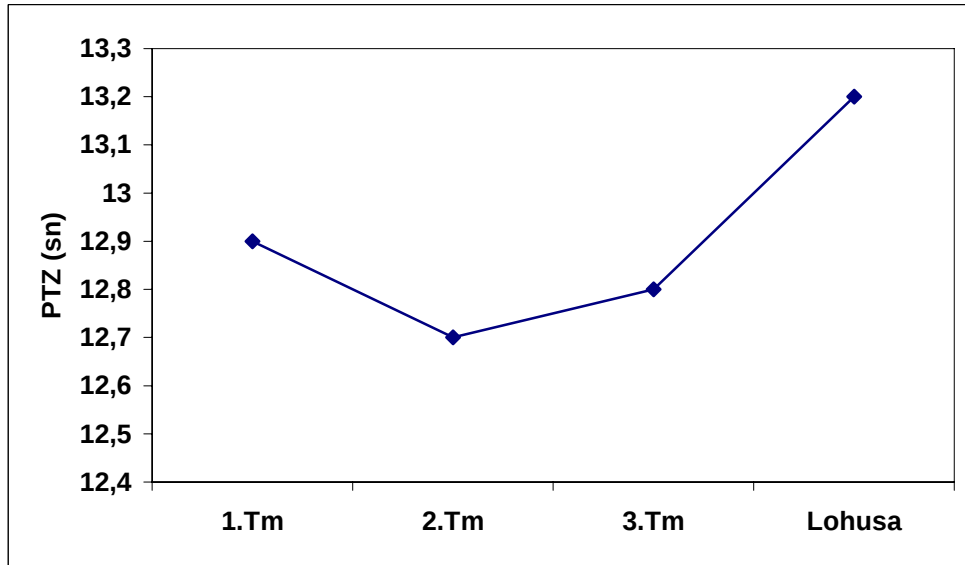
Trombosit sayısı; Grup IA’nın ortalama trombosit sayısı mm³’de, 199.83±52.5, Grup IB’nin 194.5±46.9, Grup IC’nin 184.29±49.9, Grup ID’nin 304.7±83.8 bulundu. Her Tm’deki trombosit değerleri karşılaştırıldığında, ölçümler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.000). Her bir Tm değeri lohusalık değerinden anlamlı olarak daha düşük olup, lohusalıktaki trombosit sayısında anlamlı bir artış saptandı (Şekil 3;Tablo 2).

Protrombin Zamanı (PTZ); ölçümler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Gebelik ölçümlerinin ortalamaları birbirine yakın ancak, lohusalık değerleri her üç değerden de farklıydı. Lohusalıkta PTZ uzuyor ve bu uzama istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.001) (Şekil 4).

PTZ aktivite; 2. ve 3. Tm ölçümleri ile 1.Tm ve lohusalık değerleri arasında anlamlı fark bulundu. PT aktivite değerinin gebeliğin 2.Tm’de yükselip, lohusalıkta tekrar eski değerine döndüğü görüldü (p=0.000).



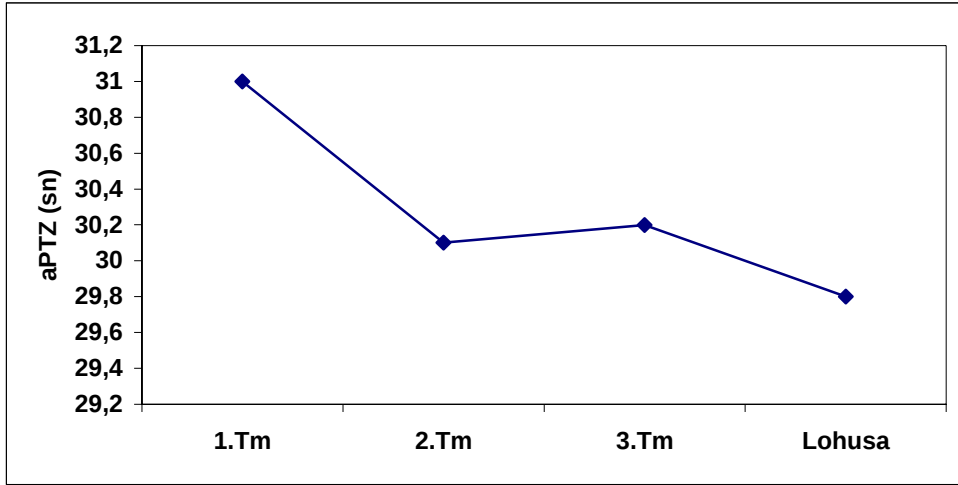
Şekil 3. Gebelikte trombosit sayısının trimesterlerle ilişkisi.



Şekil 4. Gebelikte PTZ değerlerinin seyri

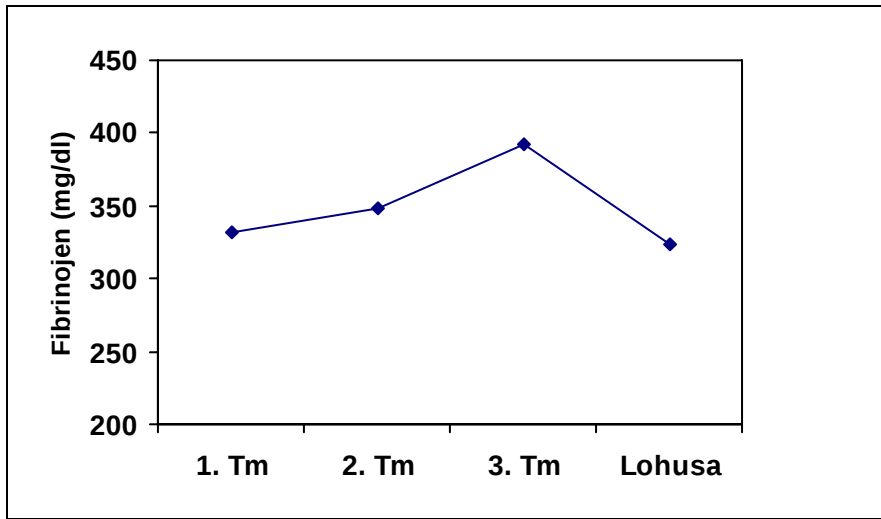
INR: 2. ve 3. Tm ölçümleri ile lohusalık ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.01$). 1. Tm ile lohusalık değerleri arasında anlamlı fark görülmedi. INR'nin gebeliğin 2. Tm'de düşmeye başladığı lohusalıkta tekrar yükselerek 1. Tm değerine ulaştığı gözlemlendi.

aPTZ : Ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.067$), (Şekil 5).



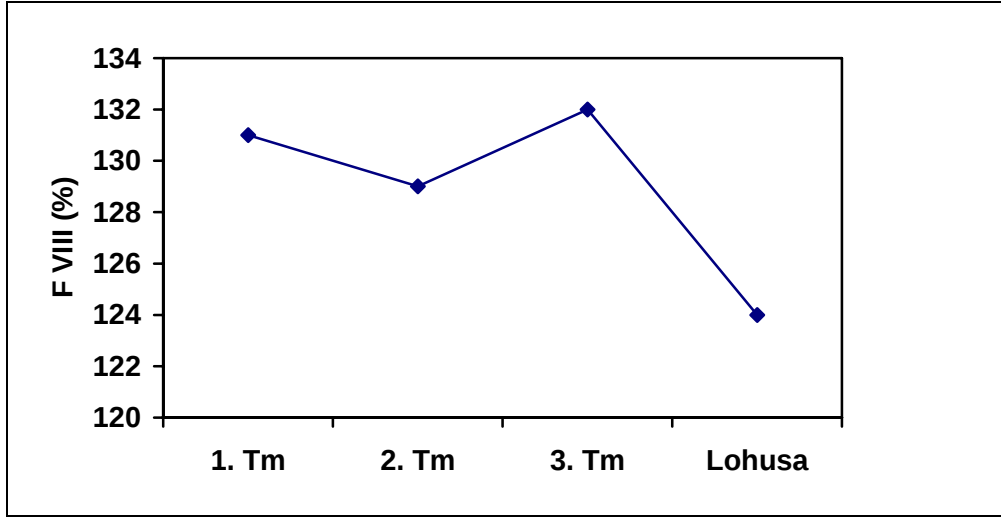
Şekil 5. Gebelikte aPTZ değerlerinin seyri

Fibrinojen: 3.Tm değerleri ile diğer Tm'ler ve lohusalık ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p=0,01$). Fibrinojen değerleri gebelik süresince artıyor, bu artış 3. Tm'de en yüksek düzeye ulaşıyor ve lohusalıkta tekrar eski değerine düşüyor (Şekil 6).



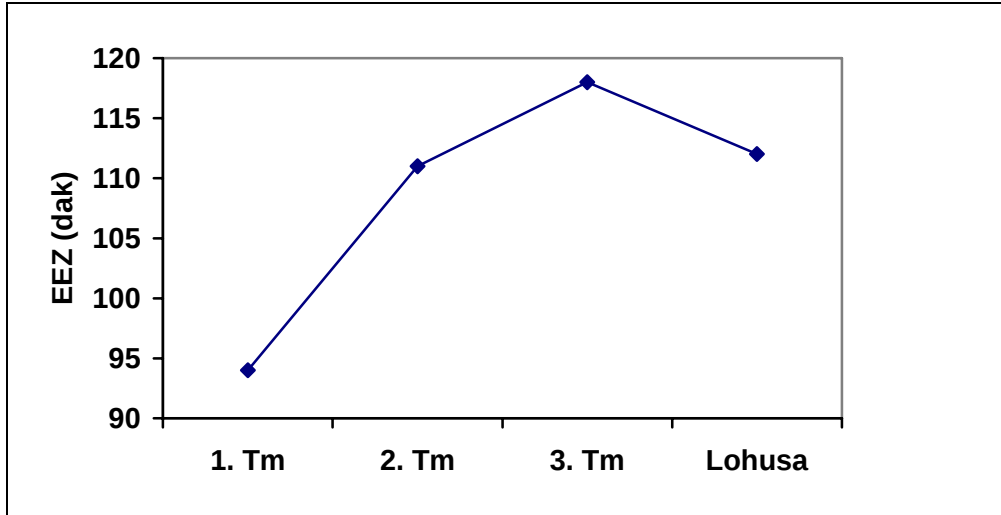
Şekil 6 . Gebelik seyrinde fibrinojen miktarındaki değişiklikler

Faktör VIII: Grup IA'nın FVIII değerleri 131.6 ± 15.3 , Grup IB'nin 129.6 ± 6.7 , Grup IC'nin 132 ± 7.8 , Grup ID'nin 124.7 ± 16 mg/dl idi. Ölçümler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.029$). Gebelik süresince sabit seyreden değerler lohusalıkta düşüyordu (Şekil 7).



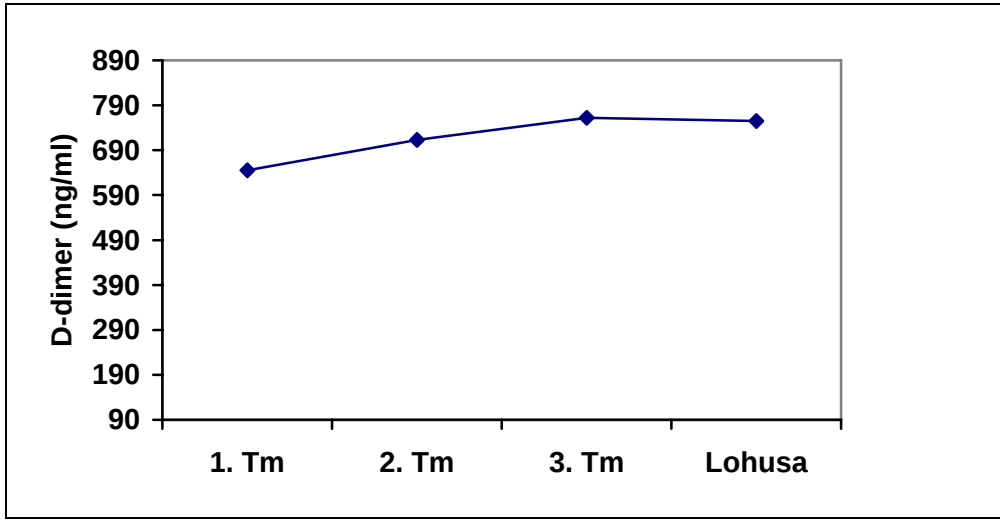
Şekil 7. Gebelikte FVIII değerlerinin trimesterlerle ilişkisi

EEZ; EEZ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Grup IA ile Grup IB (94.2 ± 27.5 dak vs. 111.5 ± 26.3 dak, $p=0.001$), Grup IA ile Grup IC (94.2 ± 27.5 vs. 118.2 ± 20.4 dak, $p=0.004$) ve Grup IA ile Grup ID (94.2 ± 27.5 dak vs. 112.1 ± 13.5 dak, $p=0.006$) arasında anlamlı farklılık izlendi. EEZ gebelik süresince uzamakta postpartum tekrar gebelik başındaki değeri kadar olmasa da kısalmaktadır (Şekil 8).



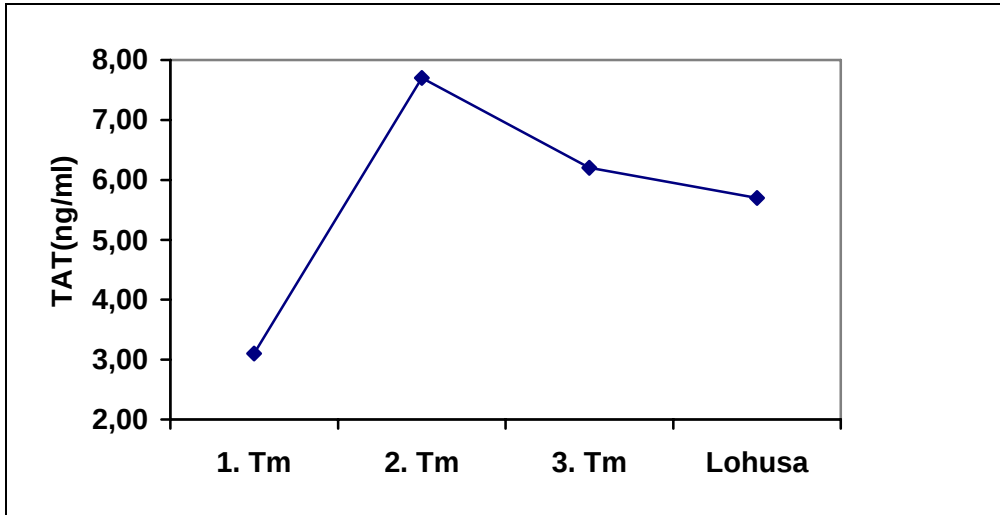
Şekil 8. EEZ ile trimesterler arasındaki ilişki

D-dimer: Gebelik seyrinde ve lohusalıkta D-dimer düzeylerinde artış görülmekte ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir (Şekil 9). Grup IA'nın D-dimer değeri 645.7 ± 286.1 Grup IB'nin 713.6 ± 382.1 , Grup IC'nin 762.3 ± 402.3 , Grup ID'nin 755.1 ± 454.8 . Grupların D-dimer ölçümleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmedi ($p=0.648$).



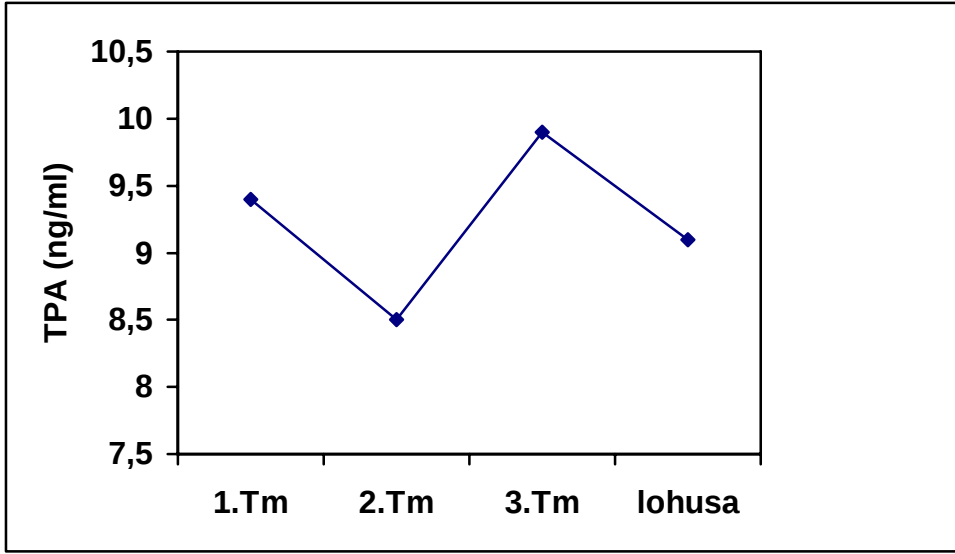
Şekil 9. D-dimer değerlerinin trimesterlere göre dağılımı

TAT: Grupların TAT ölçümleri arasında istatistiksel anlamlılık bulundu ($p=0.000$). Grup IA ile Grup IB arasında, Grup IA ile Grup IC arasında anlamlı fark izlendi (3.1 ± 3.5 vs. $7.7 \pm 16.4 \mu\text{g/l}$, $p=0.000$; $3.1 \pm 3.5 \mu\text{g/l}$ vs. $6.2 \pm 4.5 \mu\text{g/l}$, $p=0.000$). TAT değerleri gebelikte anlamlı olarak yükselip, lohusalıkta anlamlı olarak düşmesine rağmen hala normal değerlere ulaşmamaktadır. 1. Tm'e göre iki kat kadar yüksek kalmaktadır (Şekil 10).



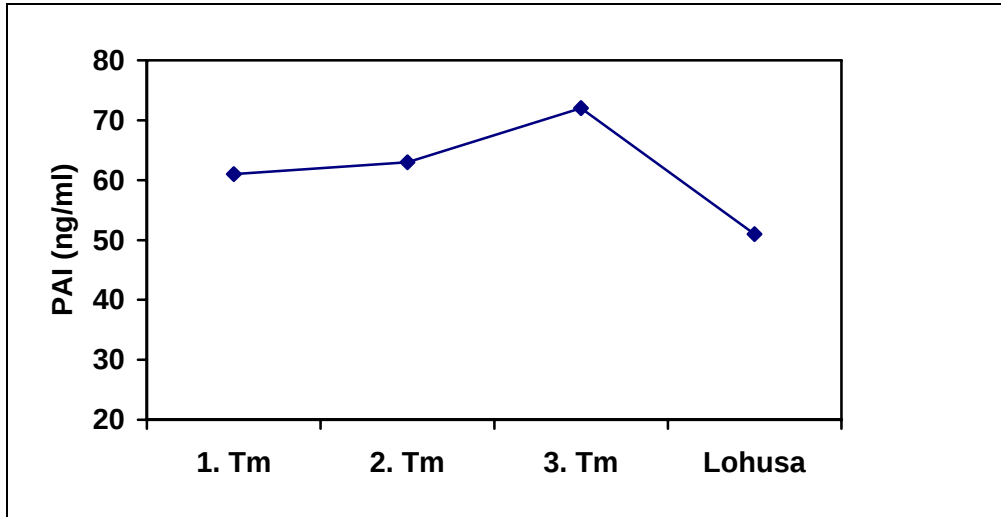
Şekil 10. Gebelikte TAT değerlerinin seyri

tPA: Grupların tPA değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.615$) (Şekil 11).



Şekil 11. Gebelikte tPA değerlerinin seyri.

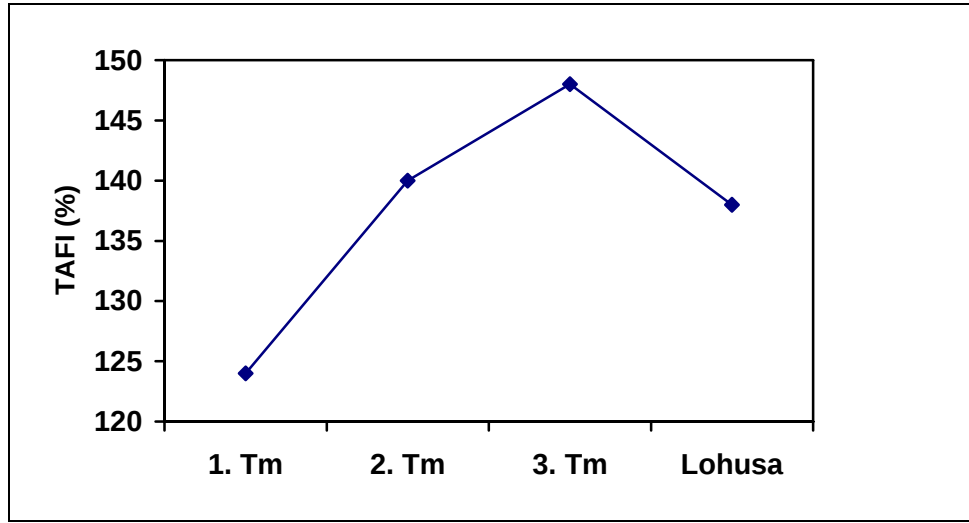
PAİ: Grupların PAİ düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.001$). Grup IC ile Grup ID (72.8 ± 24.9 ng/ml vs. 51.5 ± 24.4 ng/ml, $p=0.003$) arasında anlamlı farklılık izlendi. PAİ değerleri gebelik süresince arttı, 3.Tm’de anlamlı bir yükselme görüldü, lohusalıkta da anlamlı bir düşüş izlendi (Şekil 12).



Şekil 12. Gebelik seyrinde PAİ değerlerindeki değişikliklerle Tm’ler arasındaki ilişki

TAFİ: Grup IA’nın TAFİ değerleri $\%1\pm34$, Grup IB’nin $\%140.7\pm24.6$, Grup IC’nin $\%148\pm21.3$, Grup ID’nin $\%138.3\pm26$. TAFİ değerlerinde gebelik süresince artış görüldü,

lohusalık döneminde değerler başlangıç değerine gerilemese de düşüş oldu (Şekil 13). Grupların TAFİ ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$).

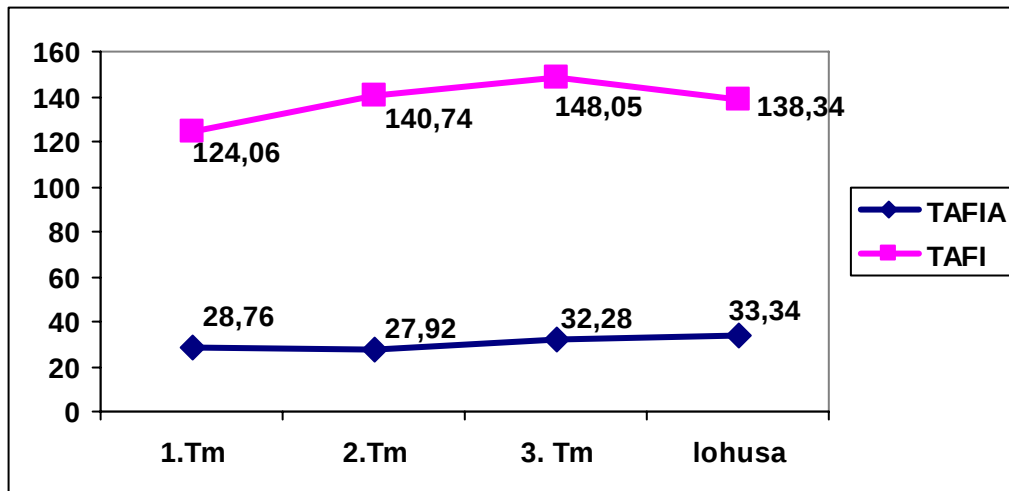


Şekil 13. Gebelikte TAFİ'nin seyri

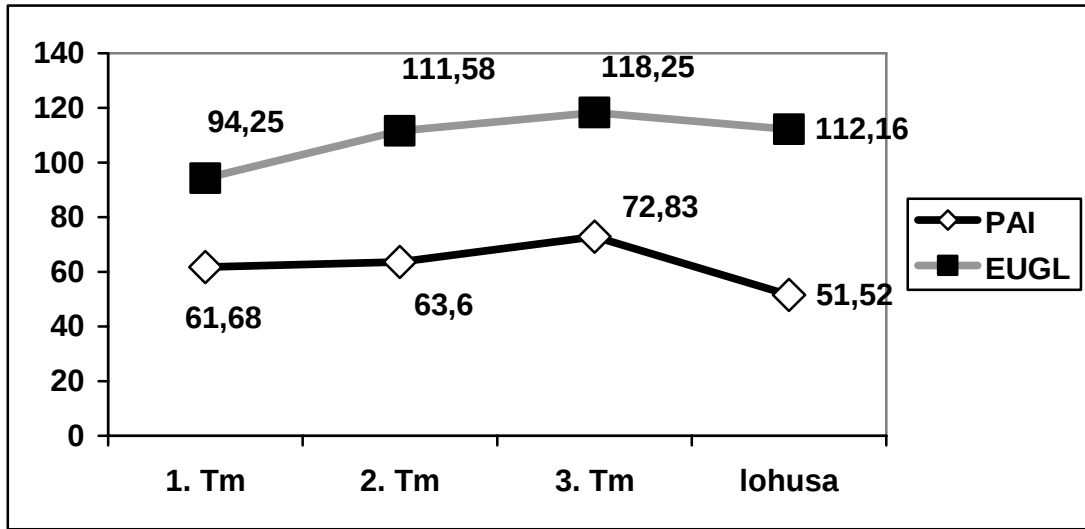
TAFİa: Grupların TAFİa ölçümleri arasında istatistiksel anlamlılık izlenmedi ($p=0.177$). TAFİa değerleri gebelik süresince ve lohusalık döneminde artış gösterdi ancak bu artış anlamlı değildi.

TAFİ ve TAFİa arasında hiçbir trimesterde anlamlı korelasyon saptanmadı. Her Tm'deki değişimlerde de anlamlı bir korelasyon bulunmadı (Şekil 14).

Gebelikte EEZ ve PAİ değerleri arasında hiçbir Tm'de anlamlı korelasyon saptanmadı (Şekil 15).



Şekil 14. Gebelik seyrinde TAFİ ve TAFİa arasındaki ilişki



Şekil 15. Gebelik seyrinde PAİ ve EEZ arasındaki ilişki

Gebelikte TAT ile TAFİ değerleri arasında lohusalık döneminde negatif korelasyon saptandı ($p=0.004$, $R=-0.583$) (Tablo 3).

TAT ile aPTZ ve fibrinojen değerleri arasında 2. Tm’de negatif korelasyon saptandı ($p=0.032$, $R=-0.438$), ($p=0.001$, $R=-0.645$) (Tablo 3).

TAT ile D-dimer ve tPA arasında 3. Tm’de pozitif korelasyon saptandı ($p=0.004$), $R=0.570$), ($p=0.019$, $R=0.476$) (Tablo 3).

D-dimer ile TAFİ değerleri arasında 2. Tm’de pozitif korelasyon saptandı ($p=0.002$, $R=0.615$). Bu sonuç Tablo 4’de gösterildi. D-dimer değerleri ile PAİ ve TAFİa arasında hiçbir Tm’de anlamlı korelasyon saptanmadı.

TAT ile TAFİa, PAİ, EEZ, FVIII parametreleri arasında hiçbir Tm’de anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tablo 3. Gebelikte TAT ile korele olan parametreler

	Fibrinojen	aPTZ	D-dimer	tPA	TAFİ
TAT	$p=0.0001$ $R=-0.645$	$p=0.032$ $R=-0.438$	$p=0.004$ $R=0.570$	$p=0.019$ $R=0.476$	$p=0.004$ $R=-0.583$

Tablo 4. Gebelikte TAFİ ile korele olan parametreler.

	FVIII (2.Tm)	EEZ (3.Tm)	Fibrinojen (2.Tm)	D-dimer (2.Tm)
TAFİ	p=0.036 R=0.450	p=0.004 R=-0.439	p=0.004 R=0.586	p=0.002 R=0.615

OKS GRUBUNUN (GRUP II) SONUÇLARI

Trombosit sayısı; $257.2 \pm 41.2/\text{mm}^3$, PTZ 13.4 ± 0.6 , PT Aktivite $\%99.2 \pm 10.2$, INR; 1, aPTZ 30.7 ± 1.9 , fibrinojen 294.3 ± 47.2 mg/dl, FVIII $\%130 \pm 20$, EEZ $115.5 \pm 16.2/\text{dakika}$, D-dimer 188.1 ± 181.2 ng/ml, TAT 1.6 ± 0.7 ng/ml, tPA 3 ± 2.2 ng/ml, PAİ 3.2 ± 3.1 ng/ml. Teknik nedenlerden dolayı OKS grubunda TAFİ ve TAFİa bakılamadı.

KONTROL GRUBUNUN (GRUP III) SONUÇLARI

Trombosit sayısı; $237.6 \pm 52.9/\text{mm}^3$, PTZ 13.8 ± 0.6 , PT aktivite $\%92.7 \pm 10.1$, INR 1, aPTZ 31.1 ± 2 , Fibrinojen 258 ± 31.7 mg/dl, FVIII $\%126.8 \pm 10.1$, EEZ $113 \pm 11/\text{dakika}$, D-dimer 22.9 ± 43.4 ng/ml, TAT 1.3 ± 0.6 ng/ml, tPA 11.3 ± 4.1 ng/ml, PAİ 10.7 ± 10 ng/ml, TAFİ $\%74.95 \pm 22.2$.

Teknik nedenlerden dolayı Kontrol grubunda TAFİa çalışılamadı.

GRUPLAR ARASI KARŞILAŞTIRMALAR

Grup IA ile Grup II ve Grup III'ün trombosit sayıları (mm^3) karşılaştırıldığında (199.8 ± 52.5 , 257.2 ± 41.2 , 237.6 ± 52.9) istatistiksel anlamlılık saptandı ($p=0.000$). Her üç grubun değerleri arasında da anlamlı farklılık görüldü. Trombosit sayısı gebelerde en düşük bulundu. Bu veriler Tablo 5'de gösterildi.

PTZ ölçümleri her üç grupta birbirinden anlamlı olarak farklıydı. Grup IA'nın PTZ'si 12.9 ± 0.4 , Grup II'nin 13.4 ± 0.6 , Grup III'ün 13.8 ± 0.6 ($p=0.000$).

PT aktivite değerleri arasında istatistiksel anlamlılık vardı. Grup IA ile Grup III arasında (102.9 ± 8 vs. 92.7 ± 10.1 , $p=0.000$), Grup II ile Grup III (99.2 ± 10.2 vs. 92.7 ± 10.1 , $p=0.006$) arasında anlamlı farklılık bulundu. PT aktivite değeri gebelerde ve OKS alanlarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti.

INR ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Grup IA ile Grup III arasında anlamlı fark vardı (0.9 ± 5.6 vs. 1.05 ± 6.8 , $p=0.000$). INR gebelerde ve OKS kullanlarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü.

Gruplar arası ölçümlerde aPTZ değerleri arasında istatistiksel anlamlılık yoktu ($p=0.596$).

Fibrinojen değerleri gebelerde en yüksek, kontrollerde en düşüktü. Grup IA'nın fibrinojen değeri 332.5 ± 46 , Grup II'nin 294.3 ± 47.2 , Grup III'ün 258 ± 31.7 ($p=0.000$). Her üç grupta birbirinden anlamlı farklılık bulundu (Tablo 5).

Faktör VIII ölçümleri arasında istatistiksel anlamlılık elde edilemedi ($p=0.293$)

EEZ gebelerde en kısa OKS alanlarda ve kontrol grubunda daha uzundu ($p=0.000$). Grup IA ile Grup II arasında (94.2 ± 27.5 dak vs. 114.5 ± 16.2 dak $p=0.001$), Grup IA ile Grup III arasında (94.2 ± 27.5 dak vs. 113 ± 11 dak, $p=0.000$) anlamlı fark bulundu (Tablo 5).

D-dimer değerleri her grupta birbirinden anlamlı olarak farklı bulundu [(Grup IA ile Grup II (645.7 ± 286.1 ng/ml vs. 188.1 ± 181.2 ng/ml, $p=0.000$), Grup IA ile Grup III (645.7 ± 286.1 ng/ml vs. 22.96 ± 43.4 ng/ml, $p=0.000$), Grup II ile Grup III (188.1 ± 181.2 ng/ml vs. 22.9 ± 43.4 ng/ml, $p=0.000$)].

TAT ölçümleri arasında istatistiksel anlamlılık saptandı ($p=0.000$) ve TAT gebelerde en yüksek bulundu. Grup IA ile Grup III arasında anlamlı farklılık vardı (3.1 ± 3.5 ng/ml vs. 1.3 ± 0.6 ng/ml, $p=0.000$). Veriler Tablo 5'de gösterildi.

tPA gebelerde ve kontrol grubunda yüksek, OKS alanlarda düşüktü aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.000$). Grup IA ile Grup II arasında ve Grup IA ile Grup III arasında anlamlı farklılık izlendi [(9.4 ± 3.2 ng/ml vs. 3 ± 2.2 ng/ml, $p=0.000$), (3 ± 2.2 ng/ml vs. 11.3 ± 4.1 ng/ml, $p=0.000$)]. Veriler Tablo 5'de gösterildi.

PAİ değerleri gebelerde çok yüksek, kontrol grubunda OKS alanlara göre daha yüksek saptandı ($p=0.000$). Her üç grupta birbirinden anlamlı olarak farklılık görüldü [(Grup IA ile Grup II (61.6 ± 20.7 ng/ml vs. 3.2 ± 3.1 ng/ml, $p=0.000$), Grup IA ile Grup III (61.6 ± 20.7 ng/ml vs. 10.7 ± 10 ng/ml, $p=0.000$), Grup II ile Grup III (3.2 ± 3.1 ng/ml vs. 10.7 ± 10 ng/ml, $p=0.000$)].

TAFİ değerleri kontrole göre daha yüksek saptandı ($p=0.000$). Grup IA'nın TAFİ değerleri 124 ± 34 iken, Grup III'ün 74.9 ± 22.2 idi.

Özetle, 1. Tm'de; OKS ve kontrol grubuna göre trombosit sayıları daha düşük, PTZ daha kısa, fibrinojen değerleri daha yüksek, TAT değerleri ve PAİ değerleri daha yüksek bulunmuştur. aPTZ ve FVIII değerleri arasında fark yoktur. EEZ gebelerde daha kısadır. D-dimer değerleri gebelerde daha yüksek ancak OKS alanlarda da kontrol grubuna göre daha

yüksek saptanmıştır. tPA değerleri gebelerde ve kontrol grubunda daha yüksek saptanmıştır. TAFİ değerleri gebelerde kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 5. Gebelerin 1. Tm değerlerinin (Grup IA) OKS alanlarla (Grup II) ve kontrol grubu (Grup III) ile karşılaştırılması *

	GRUP IA (1.TM)	GRUP II (OKS ALANLAR)	GRUP III (KONTROL)	P
n	24	20	51	
<i>Trombosit (mm³)</i>	<i>199.83±52.5</i>	<i>257.25±41.2</i>	<i>237.62±52.9</i>	<i>0.000</i>
<i>PTZ (sn)</i>	<i>12.93±0.4</i>	<i>13.45±0.6</i>	<i>13.85±0.6</i>	<i>0.000</i>
<i>PT aktivite (%)</i>	<i>102.95±8.08</i>	<i>99.20±10.2</i>	<i>92.70±10.1</i>	<i>0.000</i>
<i>INR</i>	<i>0.97±5.6</i>	<i>1.04±0.2</i>	<i>1.05±6.8</i>	<i>0.000</i>
<i>aPTT (sn)</i>	<i>31.02±2.1</i>	<i>30.76±1.9</i>	<i>31.13±2</i>	<i>0.596</i>
<i>Fibrinojen (mg/dl)</i>	<i>332.50±46.04</i>	<i>294.30±47.2</i>	<i>258.03±31.7</i>	<i>0.000</i>
<i>F VIII(% aktivite)</i>	<i>131.60±15.3</i>	<i>130±20</i>	<i>126.89±10.1</i>	<i>0.293</i>
<i>EEZ (dak)</i>	<i>94.25±27.5</i>	<i>114.50±16.2</i>	<i>113.09±11.0</i>	<i>0.000</i>
<i>D-dimer (ng/ml)</i>	<i>645.76±286.11</i>	<i>188.1±181.2</i>	<i>22.96±43.48</i>	<i>0.000</i>
<i>TAT (ng/ml)</i>	<i>3.14±3.5</i>	<i>1.63±0.7</i>	<i>1.32±0.6</i>	<i>0.000</i>
<i>tPA (ng/ml)</i>	<i>9.40±3.2</i>	<i>3.05±2.2</i>	<i>11.33±4.1</i>	<i>0.000</i>
<i>PAİ (ng/ml)</i>	<i>61.68±20.7</i>	<i>3.26±3.1</i>	<i>10.73±10.05</i>	<i>0.000</i>
<i>TAFİ (% konsantrasyon)</i>	<i>124.06±34.05</i>		<i>74.95±22.2</i>	<i>0.000</i>

*Anlamlı olan parametreler italik olarak yazılmıştır.

Grup IB ile Grup II ve Grup III'ün trombosit sayıları arasında (194.5±46.9, 257.2±41.2, 237.6±52.9) istatistiksel anlamlı farklılık bulundu (p=0.000). Trombosit sayıları gebelerde en düşük, diğer gruplarda benzerdi.

Her üç grubun PTZ değerleri karşılaştırıldığında birbirinden anlamlı olarak farklıydı (p=0.000). Grup IB'nin PTZ'si 12.7±0.4, Grup II'nin 13.4±0.6, Grup III'ün 13.8±0.6. Grup IB ile diğer iki grubun PT aktivite değerleri arasında istatistiksel anlamlılık saptandı (p=0.000).

INR değerleri Grup IB'de en düşük saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.000). Grup IB'nin INR'si 0.9, Grup II'nin 1, Grup III'ün 1 idi (Tablo 6).

Üç grubun aPTZ değerleri arasında istatistiksel anlamlılık bulunmadı (p=0.149).

Tablo 6. Gebelerin 2. Tm sonuçlarının OKS alanlarla ve kontrol grubu ile Karşılaştırılması*

	GRUP IB (2.TM)	GRUP II (OKS ALANLAR)	GRUP III (KONTROL)	P
N	24	20	51	
<i>Trombosit (mm³)</i>	<i>194.5±46.9</i>	<i>257.25±41.2</i>	<i>237.62±52.9</i>	<i>0.000</i>
<i>PTZ (sn)</i>	<i>12.74±0.4</i>	<i>13.45±0.6</i>	<i>13.85±0.6</i>	<i>0.000</i>
<i>PTZ aktivite (%)</i>	<i>107.12±7.02</i>	<i>99.20±10.2</i>	<i>92.70±10.1</i>	<i>0.000</i>
<i>INR</i>	<i>0.96±4.1</i>	<i>1.04±0.2</i>	<i>1.05±6.8</i>	<i>0.000</i>
<i>aPTZ (sn)</i>	<i>30.13±1.8</i>	<i>30.76±1.9</i>	<i>31.13±2</i>	<i>0.149</i>
<i>Fibrinojen (mg/dl)</i>	<i>349.95±50.3</i>	<i>294.30±47.2</i>	<i>258.03±31.7</i>	<i>0.000</i>
<i>F VIII(% aktivite)</i>	<i>129.63±6.7</i>	<i>130±20</i>	<i>126.89±10.1</i>	<i>0.464</i>
<i>EEZ (dak)</i>	<i>111.58±26.3</i>	<i>114.50±16.2</i>	<i>113.09±11.0</i>	<i>0.727</i>
<i>D-dimer (ng/ml)</i>	<i>713.63±382.14</i>	<i>188.1±181.2</i>	<i>22.96±43.48</i>	<i>0.000</i>
<i>TAT (ng/ml)</i>	<i>7.73±16.4</i>	<i>1.63±0.7</i>	<i>1.32±0.6</i>	<i>0.000</i>
<i>tPA (ng/ml)</i>	<i>8.58±3.9</i>	<i>3.05±2.2</i>	<i>11.33±4.1</i>	<i>0.000</i>
<i>PAİ (ng/ml)</i>	<i>63.60±21.7</i>	<i>3.26±3.1</i>	<i>10.73±10.05</i>	<i>0.000</i>
<i>TAFİ (% konsantrasyon)</i>	<i>140.74±24.68</i>		<i>74.95±22.2</i>	<i>0.000</i>

*Anlamlı olan parametreler italik olarak yazılmıştır.

Grup IB ile Grup II ve Grup III'ün fibrinojen değerlerini karşılaştırdığımızda Grup IB'nin 349.9±50.3, Grup II'nin 294.3±47.2, Grup III'ün 258±31.7 idi. Fibrinojen değerleri gebelerde en yüksek, kontrollerde en düşük, her üç grupta birbirinden anlamlı olarak farklı bulundu (p=0.000). Bu veriler Tablo 6'da gösterildi.

Üç grubun FVIII değerleri arasında anlamlılık görülmedi (p=0.464).

Grup IB ile diğer grupların EEZ değerleri arasında fark saptanmadı (p=0.724).

D-dimer değerleri Grup IB'de en yüksek (713.6±382.1), Grup II (188.1±181.2), Grup III'de en düşüktü (22.9±43.4), her üç grupta birbirinden anlamlı olarak farklıydı (p=0.000).

Grupların TAT değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (p=0.000). TAT değerleri Grup IB'de en yüksek idi (7.7±16.4), Grup II 1.6±0.7, Grup III 1.3±0.6 (Tablo 6).

Her üç grubun tPA değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.000). Grup IB 8.5±3.9, Grup II 3±2.2, Grup III 11.3±4.1 idi. tPA değerleri Grup III'te en yüksek, Grup II'de en düşüktü. Veriler Tablo 6'da gösterildi.

PAİ Grup IB’de çok yüksek (63.6 ± 21.7), Grup II’de en düşüktü (3.2 ± 3.1), Grup III’de 10.7 ± 10 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.000$).

Grup IB’nin TAFİ değeri $\%140.7 \pm 24.6$, Grup III’ün $\%74.9 \pm 22.2$ idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.000$).

Özetle, 2. Tm’de; OKS ve kontrol grubuna göre trombosit sayıları daha düşük, PTZ daha kısa, fibrinojen, TAT ve PAİ değerleri daha yüksek bulunmuştur. aPTZ ve FVIII değerleri arasında fark yoktur. EEZ değerleri arasında fark saptanmadı. D-dimer değerleri gebelerde daha yüksek ancak OKS alanlarda da kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. tPA değerleri kontrol grubunda en yüksek, OKS grubunda en düşük saptandı. TAFİ değerleri gebelerde kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 7. Gebelerin 3. trimester sonuçlarının (Grup IC), OKS alanlarla ve Kontrol grubu ile karşılaştırılması*

	GRUP IC (3.TM)	GRUP II (OKS ALANLAR)	GRUP III (KONTROL)	P
n	24	20	51	
<i>Trombosit (mm^3)</i>	<i>184.29$\pm$49.9</i>	<i>257.25$\pm$41.2</i>	<i>237.62$\pm$52.9</i>	<i>0.000</i>
<i>PTZ (sn)</i>	<i>12.87$\pm$0.5</i>	<i>13.45$\pm$0.6</i>	<i>13.85$\pm$0.6</i>	<i>0.000</i>
<i>PTZ aktivite (%)</i>	<i>110.20$\pm$10.4</i>	<i>99.20$\pm$10.2</i>	<i>92.70$\pm$10.1</i>	<i>0.000</i>
<i>INR</i>	<i>0.94$\pm$5.8</i>	<i>1.04$\pm$0.2</i>	<i>1.05$\pm$6.8</i>	<i>0.000</i>
<i>aPTZ (sn)</i>	<i>30.29$\pm$1.7</i>	<i>30.76$\pm$1.9</i>	<i>31.13$\pm$2</i>	<i>0.301</i>
<i>Fibrinojen (mg/dl)</i>	<i>392.25$\pm$47.5</i>	<i>294.30$\pm$47.2</i>	<i>258.03$\pm$31.7</i>	<i>0.000</i>
<i>F VIII (% aktivite)</i>	<i>132.04$\pm$7.8</i>	<i>130$\pm$20</i>	<i>126.89$\pm$10.1</i>	<i>0.112</i>
<i>EEZ (dak)</i>	<i>118.25$\pm$20.4</i>	<i>114.50$\pm$16.2</i>	<i>113.09$\pm$11.0</i>	<i>0.694</i>
<i>D-dimer (ng/ml)</i>	<i>762.38$\pm$402.3</i>	<i>188.1$\pm$181.2</i>	<i>22.96$\pm$43.48</i>	<i>0.000</i>
<i>TAT (ng/ml)</i>	<i>6.27$\pm$4.5</i>	<i>1.63$\pm$0.7</i>	<i>1.32$\pm$0.6</i>	<i>0.000</i>
<i>tPA (ng/ml)</i>	<i>9.93$\pm$6.7</i>	<i>3.05$\pm$2.2</i>	<i>11.33$\pm$4.1</i>	<i>0.000</i>
<i>PAİ (ng/ml)</i>	<i>72.83$\pm$24.9</i>	<i>3.26$\pm$3.1</i>	<i>10.73$\pm$10.05</i>	<i>0.000</i>
<i>TAFİ (% konsantrasyon)</i>	<i>148.05$\pm$21.34</i>		<i>74.95$\pm$22.2</i>	<i>0.000</i>

*Anlamlı olan parametreler italik olarak yazılmıştır.

Grup IC ile Grup II ve Grup III’ün trombosit sayılarını karşılaştırdığımızda (184.2 ± 49.9 , 257.2 ± 41.2 , 237.6 ± 52.9) her grup arasında istatistiksel anlamlı fark görüldü ($p=0.000$). Trombosit sayısı Grup IC’de en düşüktü (Tablo 7).

Her üç grubun PTZ sonuçları (Grup IC 12.8 ± 0.5 , Grup II 13.4 ± 0.6 , Grup III 13.8 ± 0.6) birbirinden anlamlı olarak farklıydı ($p=0.000$).

Grup IC'nin PTaktivite değeri en yüksek Grup III'ün sonuçları en düşüktü, aradaki fark anlamlıydı ($p=0.000$).

Her üç grubun INR değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı (Grup IC'nin 0.9, Grup II'nin 1, Grup III'ün 1 $p=0.000$). INR Grup IC'de en düşüktü (Tablo 7).

Grup IC ile diğer iki grubun aPTZ değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.301$).

Her üç grubun fibrinojen değerlerini karşılaştırdığımızda, Grup IC'de en yüksek (392.2 ± 47.5), Grup II 294.3 ± 47.2 , Grup III'te en düşük (258 ± 31.7) bulundu. Her üç grupta birbirinden anlamlı olarak farklıydı ($p=0.000$). Bu veriler Tablo 7'de gösterilmiştir.

Grupların F VIII değerleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0.112$).

Grup IC ile Grup II ve Grup III'ün EEZ' leri arasında farklılık görülmedi ($p=0.694$).

D-dimer sonuçlarına bakıldığında, Grup IC'de (762.3 ± 402.3) en yüksek, OKS alanlarda daha düşük (188.1 ± 181.2), kontrol grubunda ise en düşük (22.9 ± 43.4) olduğu görüldü. Her üç grubun değerleri birbirinden anlamlı olarak farklıydı ($p=0.000$). Bu veriler Tablo 7'de gösterilmiştir.

Her üç grubun TAT değerlerini karşılaştırdığımızda Grup IC'de en yüksek (6.2 ± 4.5) bulundu, Grup II'de 1.6 ± 0.7 , Grup III'de 1.3 ± 0.6 idi, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p=0.000$).

tPA değerleri Grup I'de 9.9 ± 6.7 , Grup III'te en yüksek 11.3 ± 4.1 , Grup II'de en düşük 3 ± 2.2 bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.000$).

Grupların PAİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p=0.000$). PAİ düzeyi Grup IC'de çok yüksek 72.8 ± 24.9 , OKS alanlarda en düşüktü 3.2 ± 3.1 , kontrol grubunda 10.7 ± 10 idi (Tablo 7).

Grup IC'nin TAFİ değerleri $\%148\pm21.3$, Grup III'ün $\%74.9\pm22.2$ bulundu. TAFİ değerlerinin gebelerde anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p=0.000$).

Özetle, 3.Tm'de OKS ve kontrol grubuna göre trombosit sayıları daha düşük, PTZ daha kısa, fibrinojen değerleri, TAT değerleri ve PAİ değerleri daha yüksek bulunmuştur. aPTZ ve FVIII değerleri arasında fark yoktur. EEZ değerleri arasında fark saptanmadı. D-dimer değerleri gebelerde daha yüksek ancak OKS alanlarda da kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. tPA değerleri kontrol grubunda en yüksek, OKS grubunda en düşük saptandı. TAFİ değerleri gebelerde kontrole göre daha yüksek bulundu.

Grup ID ile Grup II ve Grup III'ün trombosit sayılarını karşılaştırdığımızda anlamlı farklılık bulduk ($p=0.001$). Trombosit sayıları Grup ID'de 304.7 ± 83.8 , Grup II'de 257.2 ± 41.2 , Grup III'de 237.6 ± 52.9 saptandı (Tablo 8).

Tablo 8. Lohusalık Dönem Sonuçlarının OKS Alanlarla ve Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması*

	GRUP I (LOHUSA)	GRUP II (OKS ALANLAR)	GRUP III (KONTROL)	P
N	24	20	51	
<i>Trombosit (mm³)</i>	<i>304.7±83.8</i>	<i>257.25±41.2</i>	<i>237.62±52.9</i>	<i>0.000</i>
<i>PTZ (sn)</i>	<i>13.22±0.9</i>	<i>13.45±0.6</i>	<i>13.85±0.6</i>	<i>0.000</i>
<i>PTZ aktivite (%)</i>	<i>100.16±10.2</i>	<i>99.20±10.2</i>	<i>92.70±10.1</i>	<i>0.000</i>
<i>INR</i>	<i>0.99±6.2</i>	<i>1.04±0.2</i>	<i>1.05±6.8</i>	<i>0.000</i>
<i>aPTZ (sn)</i>	<i>29.85±3.1</i>	<i>30.76±1.9</i>	<i>31.13±2</i>	<i>0.301</i>
<i>Fibrinojen (mg/dl)</i>	<i>323.62±64.8</i>	<i>294.30±47.2</i>	<i>258.03±31.7</i>	<i>0.000</i>
<i>F VIII (% aktivite)</i>	<i>124.78±16.09</i>	<i>130±20</i>	<i>126.89±10.1</i>	<i>0.112</i>
<i>EEZ (dak)</i>	<i>112.16±13.5</i>	<i>114.50±16.2</i>	<i>113.09±11.0</i>	<i>0.694</i>
<i>D-dimer (ng/ml)</i>	<i>755.15±454.81</i>	<i>188.1±181.2</i>	<i>22.96±43.48</i>	<i>0.000</i>
<i>TAT (ng/ml)</i>	<i>5.78±12.08</i>	<i>1.63±0.7</i>	<i>1.32±0.6</i>	<i>0.000</i>
<i>tPA (ng/ml)</i>	<i>9.17±3.8</i>	<i>3.05±2.2</i>	<i>11.33±4.1</i>	<i>0.000</i>
<i>PAİ (ng/ml)</i>	<i>51.52±24.4</i>	<i>3.26±3.1</i>	<i>10.73±10.05</i>	<i>0.000</i>
<i>TAFİ (% konsantrasyon)</i>	<i>138.34±26.02</i>		<i>74.95±22.2</i>	<i>0.000</i>

*Anlamlı olan parametreler italik olarak yazılmıştır.

Her üç grubun PTZ değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık görüldü (p=0.002). Grup ID'nin PTZ'si 13.2±0.9, Grup II'nin 13.4±0.6, Grup III'ün 13.6±0.7 bulundu (Tablo 8)

PT aktivite sonuçlarına bakıldığında her üç grup arasında anlamlı fark saptandı (p=0.001).

Grup ID'nin INR değeri en düşük (0.9), Grup II'nin 1, Grup III'ün 1 bulundu, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.000).

Grupların aPTZ düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (P=0.056).

Fibrinojen değerleri lohusalarda en yüksek (323.6±64.8), OKS grubunda 294.3±47.2, kontrol grubunda en düşük (258±31.7) bulundu, her üç grubun sonucu birbirinden anlamlı olarak farklıydı (p=0.000). Bu veriler Tablo 8'de gösterilmiştir.

Grupların FVIII düzeyleri arasında fark saptanmadı (p=0.429).

Grup ID ile diğer iki grubun EEZ sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmedi (p=0.908).

Grup ID'nin D-dimer düzeyleri (755.1±454.8) en yüksek, Grup II'nin 188.1±181.2, Grup III'ün en düşük (22.9±43.4) bulundu, her üç grup arasında anlamlı fark gözlemlendi (p=0.000).

Lohusaların TAT düzeylerinin en yüksek olduğu (5.7 ± 12) görüldü, Grup II'nin 1.6 ± 0.7 , Grup III'ün 1.3 ± 0.6 idi, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.000$). Bu veriler Tablo 8'de gösterilmiştir.

Grupların tPA değerlerini karşılaştırdığımızda kontrol grubunun değerlerinin en yüksek olduğunu gördük, Grup ID'nin 9.1 ± 3.8 , Grup II'nin 3 ± 2.2 , Grup III'ün 11.3 ± 4.1 idi (Tablo 8). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.000$).

Grupların PAİ düzeylerini karşılaştırdığımızda, lohusaların PAİ düzeyinin çok yüksek olduğunu gördük, her üç grup arasında birbirinden anlamlı fark vardı ($p=0.000$). Grup ID'nin PAİ değeri 51.5 ± 24.4 , Grup II'nin 3.2 ± 3.1 , Grup III'ün 10.7 ± 10 saptandı (Tablo 8).

Grup ID'nin TAFİ değeri $\% 140.2 \pm 26.9$, Grup III'ün 74.9 ± 22.2 idi. Lohusalarda TAFİ değerleri kontrole göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.000$).

Özetle, lohusalık döneminde; OKS ve kontrol grubuna göre trombosit sayıları daha yüksek, PTZ daha kısa, fibrinojen değerleri, TAT değerleri ve PAİ değerleri daha yüksek bulunmuştur. aPTZ ve FVIII değerleri arasında fark yoktur. EEZ değerleri arasında fark saptanmadı. D-dimer değerleri gebelerde daha yüksek ancak OKS alanlarda da kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. tPA değerleri kontrol grubunda en yüksek, OKS grubunda en düşük saptandı. TAFİ değerleri lohusalarda kontrole göre daha yüksek bulundu.

OKS grubu ile kontrol grubunun parametreleri karşılaştırıldığında OKS alanlarda fibrinojen değerlerinin arttığı görüldü (Tablo 9). Grup II'nin fibrinojen miktarı 294 ± 47 , Grup III'ün 258 ± 31.7 ($p=0.002$).

OKS grubunun D-dimer değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubundan yüksek bulundu. OKS grubunun D-dimer değeri 188 ± 181 , kontrol grubunun 22.9 ± 43.48 ($p=0.000$).

OKS grubunda tPA değerleri kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. OKS grubunun tPA değerleri 3 ± 2.2 , kontrol grubunun 11.3 ± 4.1 ($p=0.000$).

OKS grubunun PAİ değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak düşük saptandı. OKS grubunun PAİ değeri 3.2 ± 3.1 , kontrol grubunun 10.7 ± 10 ($p=0.000$). Bu sonuçlar Tablo 9'da verilmiştir.

Tüm grupların toplu sonuçları Tablo 10,11 ve 12'de verilmiştir.

Tablo 9. OKS Grubu ile Kontrol Grubunun sonuçlarının karşılaştırılması*

	GRUP II (OKS ALANLAR)	GRUP III (KONTROL)	P
n	20	51	
<i>Trombosit (mm³)</i>	<i>257.25±41.2</i>	<i>237.62±52.9</i>	<i>0.000</i>
<i>PTZ (sn)</i>	<i>13.45±0.6</i>	<i>13.85±0.6</i>	<i>0.011</i>
<i>PT aktivite (%)</i>	<i>99.20±10.2</i>	<i>92.70±10.1</i>	<i>0.006</i>
<i>INR</i>	<i>1.04±0.2</i>	<i>1.05±6.8</i>	<i>0.022</i>
<i>aPTZ (sn)</i>	<i>30.76±1.9</i>	<i>31.13±2</i>	<i>0.596</i>
<i>Fibrinojen (mg/dl)</i>	<i>294.30±47.2</i>	<i>258.03±31.7</i>	<i>0.002</i>
<i>F VIII(% aktivite)</i>	<i>130±20</i>	<i>126.89±10.1</i>	<i>0.293</i>
<i>EEZ (dak)</i>	<i>114.50±16.2</i>	<i>113.09±11.0</i>	<i>0.000</i>
<i>D-dimer (ng/ml)</i>	<i>188.1±181.2</i>	<i>22.96±43.48</i>	<i>0.000</i>
<i>TAT (ng/ml)</i>	<i>1.63±0.7</i>	<i>1.32±0.6</i>	<i>0.000</i>
<i>tPA (ng/ml)</i>	<i>3.05±2.2</i>	<i>11.33±4.1</i>	<i>0.000</i>
<i>PAİ (ng/ml)</i>	<i>3.26±3.1</i>	<i>10.73±10.05</i>	<i>0.000</i>

*Anlamlı olan parametreler italik olarak yazılmıştır.

Tablo 10. Gebelerin tüm trimesterlerde bakılan parametrelerinin toplu sonuçları

Olgu No	A.S	Protokol No	Yaş	Trb. 1.Tm	Trb 2.Tm	Trb 3. Tm	Trb lohusa	Ptz 1.Tm	Ptz 2.Tm	Ptz 3.Tm	Ptz lohusa	Ptak 1.Tm	Ptak 2.Tm	Ptak 3.Tm	Ptak lohusa	INR 1.Tm	INR 2.Tm	INR 3.Tm	INR lohusa
1	N.K	13716	26	214	257	268	464	12,4	12,5	12,3	13,2	112	109	121	102	0,9	0,95	0,89	0,9
2	S.A	8333	29	131	182	140	291	13,1	12,6	12,9	13,3	98	107	108	101	1,01	0,96	0,95	1
3	G.Ç	145680	21	240	248	202	386	13	13,3	12,61	14	100	95	114	90	1	1,03	0,92	1,07
4	N.A	49427	31	218	198	172	246	12,7	12,7	12,9	12,3	105	105	108	103	0,97	0,97	0,95	0,97
5	M.K	120116	22	224	220	192	352	13,3	13,3	13	13,8	95	101	106	93	1,03	1	0,96	1,05
6	G.B	141969	24	217	227	258	325	12,5	12,8	12,8	14,3	109	110	110	86	0,95	0,94	0,94	1,1
7	N.B	157251	35	150	170	138	180	13,4	12,7	13,4	14,2	99	112	99	87	1,01	0,93	1,01	1,01
8	S.K	109813	27	182	165	100	123	12,4	12,7	12,8	12,8	119	112	110	110	0,9	0,93	0,94	0,94
9	B.T	153149	25	181	185	178	309	13,9	14	14,3	14,7	91	90	86	82	1,06	1,07	1,1	1,1
10	N.Y	34389	27	225	183	136	243	13,6	13	12,9	13	90	100	108	106	1,07	1	0,95	0,96
11	Ö.Ç	29027	29	278	246	259	427	13,5	12,9	13,5	13,6	97	108	97	96	1,02	0,9	1,02	1
12	S.K	16668	27	183	116	148	303	12,8	13	12,7	13	103	100	112	106	0,9	1	0,93	0,96
13	G.A	9001	35	277	262	287	414	12,2	12,2	12,1	12,1	116	116	126	126	0,92	0,92	0,87	0,87
14	N.B	62660	29	194	140	136	253	12,3	11,9	13,6	12,4	114	123	120	119	0,9	0,88	0,9	0,9
15	M.E	140162	23	162	167	134	251	12,7	12,3	12,7	13,1	105	114	112	104	0,9	0,93	0,93	0,98
16	F.Y	158343	24	244	237	240	381	12,8	13,1	13	13	110	104	106	105	0,94	0,98	0,96	0,94
17	M.A	16655	29	174	170	169	300	13,3	12,3	12,7	13,4	95	114	112	99	1,03	0,93	0,93	1,01
18	A.K	1505	34	193	227	186	261	13,6	12,6	12,5	10,2	90	107	116	102	1,07	0,96	0,91	0,99
19	G.Ö	26301	33	157	148	224	367	12,8	12,5	12,5	13,5	103	109	109	97	0,98	0,95	0,99	1,02
20	S.S	533	24	228	184	182	296	12,8	12,6	12,1	13,3	103	107	126	101	0,98	0,96	0,87	1
21	F.Ş	75221	33	186	210	192	388	12,5	12,5	13	12,8	109	109	106	110	0,95	0,95	0,96	0,94
22	N.Ç	82025	27	245	274	174	334	13,1	13,1	14	14	104	104	90	90	0,98	0,98	1,07	1,07
23	E.Ç	92743	21	219	97	182	190	12,6	12,4	12	13,4	107	112	129	99	0,96	0,94	0,86	1,01
24	G.S	93253	28	192	155	126	229	13,2	12,8	12,6	14	97	103	114	90	1,02	0,98	0,92	1,07

A.S: Ad soyad, Trb: Trombosit (mm³), Ptz: Protrombin zamanı (sn), Pt ak: Protrombin aktivite (%), Tm: Trimester.

Tablo 10 (devam). Gebelerin tüm trimesterlerde bakılan parametrelerinin toplu sonuçları

Olgu No	A.S	aPTZ 1.Tm	aPTZ 2.Tm	aPTZ 3.Tm	aPTZ lohusa	Fibrin 1.Tm	Fibrin 2.Tm	Fibrin 3.Tm	Fibrin lohusa	FVIII 1.Tm	FVIII 2.Tm	FVIII 3.Tm	FVIII lohusa
1	N.K	29,4	29,3	29,1	28,1	289	314	373	342	115	129	135	111
2	S.A	32,4	31,8	32,1	30,1	368	357	370	321	106	125	139	150
3	G.Ç	31,1	32,4	31,8	30,6	401	342	380	303	128	136,9	132	140
4	N.A	29,7	29,1	27,5	29,1	346	342	451	310	133	127	123	130
5	M.K	31,4	29,2	30,4	29,4	344	344	441	284	132	136	142	128
6	G.B	32	31,5	30,7	21,3	375	378	434	283	112	123	113	110
7	N.B	30,7	27,6	26	30,3	361	330	413	277	135	143	135	114
8	S.K	31,4	31	30,2	29,6	365	368	438	470	134	135	140	164
9	B.T	28	28,4	31,3	28,6	342	398	396	378	128	123	128	123
10	N.Y	30,3	31,8	32,5	31,9	277	313	370	191	168,8	123,4	146	138
11	Ö.Ç	28,4	28,9	28,2	35	383	361	434	357	128	117	131	105
12	S.K	31,3	30,5	29,2	28,4	314	329	398	370	153,4	138	126	133
13	G.A	31,6	31,9	31,1	29,4	325	306	434	306	143,9	133	125	110
14	N.B	31,4	33,5	30,1	31	398	419	416	368	128,4	133	127	112
15	M.E	30,2	29	29,1	28,2	267	375	378	325	156,8	129	136	129
16	F.Y	32,1	31,7	31,3	31,5	267	321	329	300	122	117	139	125
17	M.A	38,4	29,3	28,4	28,8	260	279	329	306	140,5	134	130	128
18	A.K	30,3	30	31,3	31,1	238	383	325	227	143,9	134	141	133
19	G.Ö	31,6	30,4	32	32,5	329	385	388	305	127,9	135	120	118
20	S.S	31,4	30,8	32,2	32	363	388	370	265	138,3	133,4	126	128
21	F.Ş	30	28,3	29,3	28,5	342	390	366	451	127	125	132	123
22	N.Ç	26,9	28	28,8	25,3	378	448	498	404	144	114	.	143
23	E.Ç	33,8	26,2	31,7	38,4	308	200	287	258	113	125	133	86
24	G.S	30,8	32,7	32,8	27,4	340	329	396	366	112	127	138	132

A.S: Ad soyad, aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (sn), Fibrin: Fibrinojen (mg/dl), FVIII: Faktör VIII (% aktivite), Tm: Trimester.

Tablo 10 (devam). Gebelerin tüm trimesterlerde bakılan parametrelerinin toplu sonuçları

Olgu no	A.S	EEZ 1.Tm	EEZ 2.Tm	EEZ 3.Tm	EEZ lohusa	D-dim 1.Tm	D-dim 2.Tm	D-dim 3.Tm	D-dim lohusa	TAFİ 1.Tm	TAFİ 2.Tm	TAFİ 3.Tm	TAFİ lohusa
1	N.K	80	95	100	95	568,7	790,09	1218,29	0	99,12	121,35	122,79	117,82
2	S.A	100	95	110	135	670,59	1075	349,46	1292,66	102,71	147,82	156,17	175,09
3	G.Ç	115	180	90	90	428,4	887,07	727,97	614	167,25	167,32	173,43	155,45
4	N.A	70	150	95	90	677,69	1162,61	450,01	505,96	121,13	132,71	145,81	106,53
5	M.K	120	130	110	135	653,27	181,45	387,24	767,88	131,49	139,48	159,76	161,71
6	G.B	90	110	118	115	1158,83	758,51	655,19	903,19	131,2	154,8	168,69	158,69
7	N.B	110	118	130	112	504,18	375,79	539,47	1011,91	111,78	152,14	146,96	146,1
8	S.K	90	90	115	130	758,51	1437,16	1365,94	707,6	187,68	179,33	174,51	127,75
9	B.T	115	125	115	115	774,59	460,93	982,22	1427,5	92,79	125,38	147,68	139,19
10	N.Y	60	75	150	120	566,86	677,69	323,71	502,41	62,86	102,21	132,21	97,46
11	Ö.Ç	180	105	135	100	332,57	296,51	515,47	658,39	109,48	112,93	139,33	143,29
12	S.K	90	120	180	115	920,12	659,67	1212,15	241,9	175,66	122,43	92,21	136,02
13	G.A	60	80	110	110	375,25	643,07	962,11	708,91	145,88	146,53	154,58	142,35
14	N.B	90	85	150	100	695,85	833,01	241,9	484,75	133,07	152	167,75	158,47
15	M.E	90	100	95	110	426,71	427,84	675,11	881,48	79,26	133,79	157,82	145,45
16	F.Y	90	120	120	110	1283	672	1204	0	.	.	188,69	.
17	M.A	105	100	125	90	284,43	454,02	811,13	1460,6	79,41	102,14	133,36	74,08
18	A.K	75	80	110	110	483,58	1152,02	252,46	566,24	152	186,74	168,54	175,09
19	G.Ö	140	145	110	125	985,84	1188,45	408,78	620,29	165,81	176,67	131,56	149,12
20	S.S	90	120	95	110	926,49	677,04	497,68	557,07	143,87	163,94	.	180,12
21	F.Ş	70	150	115	135	416,04	763,86	889,86	1088,35	105,74	148,9	155,88	158,9
22	N.Ç	102	105	130	115	80	178	627	1962	.	.	.	.
23	E.Ç	70	80	115	110	927,9	0	1702,67	412,13	104,08	106,67	113,29	105,23
24	G.S	60	120	115	115	598,99	1375,48	1297,35	748,51	146,96	144,37	166,74	131,49

A.S: Ad soyad, EEZ: Öglobin erime zamanı (dak), TAFİ: Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (% aktivite), Tm: Trimester.

Tablo 10 (devam). Gebelerin tüm trimesterlerde bakılan parametrelerinin toplu sonuçları

Olgu no	A.S	TAFİa 1.Tm	TAFİa 2.Tm	TAFİa 3.Tm	TAFİa lohusa	TAT 1.Tm	TAT 2.Tm	TAT 3.Tm	TAT lohusa	tPA 1.Tm	tPA 2.Tm	tPA 3.Tm	tPA lohusa	PAİ 1.Tm	PAİ 2.Tm	PAİ 3.Tm	PAİ lohusa
1	N.K	15,84	20,69	43,44	42,76	1,6	2,14	2,92	1,07	6,68	2,75	3,33	5,53	70,7	38,45	78,84	94,79
2	S.A	40,24	33,95	51,67	44,7	2,14	4,7	4,41	1,99	11,27	9,57	8,36	6,78	56,63	122,76	75,35	58,63
3	G.Ç	31,15	48,18	11,67	32,7	2,26	3,79	4,21	1,87	7,63	5,09	6,71	7,85	87,86	76,42	78,62	87,14
4	N.A	22,56	37,58	15,84	17,93	2,02	2,37	4,63	7,45	8,84	5,61	4,99	5,24	67,04	57,83	67,67	54,3
5	M.K	45,17	9,48	14,76	19,97	2,45	2,28	5,3	2,35	6,58	7,83	10,84	7,17	34,57	43,98	116,73	55,54
6	G.B	29,71	24,57	36,43	33,27	2,8	3	4,45	2,69	6,12	7,12	5,21	8,43	59,93	66,22	74,08	45,24
7	N.B	43,01	18,75	33,41	16,67	1,95	6,2	5,07	1,4	10,1	11,97	13,85	12,73	37,06	51,47	101,73	43,23
8	S.K	30,04	48	20,44	38,27	3,32	7,38	11,22	2,43	5,48	8,89	12,06	6,1	30,01	58,93	63,59	24,89
9	B.T	26,55	35,36	47,47	35,75	17,99	3,92	2,51	2,01	4,1	5,8	6	5,01	45,29	73,81	80,84	29,46
10	N.Y	40,53	12,71	9,01	32,77	1,78	5,56	6,95	2,12	7,39	5,46	4,92	4,74	61,25	55,59	93,27	36,3
11	Ö.Ç	25,65	53,21	34,74	27,66	1,95	3,81	4,97	3,46	13,52	11,7	8,29	11,87	61,55	77,6	113,54	50,3
12	S.K	36,04	54,26	26,12	33,16	1,54	3,64	3,92	2,01	8,77	7,49	5,21	7,07	116,97	83,13	86,2	36,12
13	G.A	38,63	17,35	67,88	42,07	0,92	4,43	4,88	3,59	9,49	6,02	7,27	9,3	69,39	38,09	61,76	26,2
14	N.B	12,43	8,15	16,2	20,62	0,84	5,32	4,61	1,24	12,09	11,13	11,22	15,87	82,85	91,08	101,67	67,1
15	M.E	4,77	27,16	8,3	19,65	1,93	2,96	7,18	1,36	8,29	7,29	7,75	10,14	59,48	54,5	57,73	55,78
16	F.Y	22,89	34,92	41,5	.	3,21	7,13	4,91	1,82	13,99	13,78	10,85	18,09	55,83	8974	42,59	18,53
17	M.A	11,17	32,52	10,81	10,99	4,25	6,81	4,81	59,12	8,75	7,19	9,86	9,59	62,72	48,91	83,84	52,2
18	A.K	27,95	13,47	34,46	35,53	2,2	2,22	6,01	1,19	9,47	13,99	9,23	10,91	69,49	83,07	60,84	35,23
19	G.Ö	19,94	9,19	13,04	31,19	1,12	6,13	3	1,28	6,61	7,73	7,78	8,53	74,02	42,77	74,08	58,53
20	S.S	32,48	27,23	72,4	51,96	3,13	5,67	5,27	2,78	7,02	7,19	12,13	6,27	60,39	49,34	46,66	46,09
21	F.Ş	32,26	39,88	48,69	46,71	3,59	5,37	4,54	2,65	12,45	9,93	7,44	11,63	74,13	57,03	63,9	49,19
22	N.Ç	42,79	34,17	37,04	41,93	1,19	2,59	5,39	8,98	12,02	21,14	20,68	12,86	13,12	22,54	47,38	11,52
23	E.Ç	26,87	0	38,01	47,97	9,03	84,35	22,16	3,29	18,47	3,75	7,75	3,45	59,18	74,18	77,06	107,8
24	G.S	25,76	36,47	50,74	42,72	2,26	3,79	17,3	20,67	10,63	7,58	36,59	15,09	70,91	68,97	0	92,59

A.S: Ad soyad, TAFİa: (%) aktive thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, TAT: Trombin- Antitrombin kompleksi (ng/ml), tPA: Doku plazminojen aktivatör (ng/ml), PAİ: Plazminojen aktivatör inhibitör (ng/ml). Tm: Trimester.

Tablo 11. Kontrol Grubunun toplu sonuçları

Olgu No	A.S	Prot no	Yaş	Trb	PTZ	ptakt	INR	aPTZ	Fibrin	FVIII	EEZ	D-dim	TAT	tPA	PAİ
1	E.E	32925	33	244	14	90	1,07	28,8	289	117	115	134	1,07	8,76	4,22
2	A.A	32095	24	245	15,8	75	1,2	33,8	250	122	100	80	0,69	5,07	4,59
3	B.Ö	843	31	196	13,9	91	1,06	33,4	301	134	120	45	1,12	10,81	0,9
4	Y.E	97905	27	185	13,1	104	0,98	33	241	121	105	0	1,26	11,77	21,48
5	S.D	28282	29	179	14,5	84	1,12	29,4	262	120	115	0	0,64	6,2	16,23
6	K.D	50461	26	354	14,2	87	1,06	28,3	216	136	140	0	0,4	7,12	18
7	S.G	175013	24	304	13,8	93	1,05	30,5	242	120	90	0	1,02	7,42	8,94
8	N.E	103432	24	232	13,8	93	1,05	30	268	118	110	71	1,4	15,12	3,12
9	N.D	183834	23	282	13,5	97	1,02	31,3	277	144	115	0	0,6	5,53	13,16
10	A.A	1866	33	234	14,7	82	1,14	30,3	253	140	110	0	1,5	8,51	11,19
11	F.A	85060	26	189	14,1	89	1,08	32,5	284	133,8	95	0	1,02	13,99	2,3
12	S.Y	44656	23	216	14,3	86	1,1	36,6	291	97	125	45	0,67	5,37	9,72
13	S.Ç	91070	24	274	13,8	93	1,05	28,8	284	135	110	200	0,25	12,52	3,08
14	H.A	33183	29	262	14,1	89	1,08	31,9	253	120	115	105	1,31	11,43	10,25
15	T.D	18469	32	213	13,4	99	1,01	28,8	232	138	100	0	1,4	11,69	3,81
16	G.E	102552	23	161	13,1	104	0,98	33,6	261	144	110	89	1,89	7,04	7,38
17	N.G	91483	25	201	14,2	87	1,09	33,2	220	128	120	0	1	6,54	4,68
18	V.K	38424	30	180	14	90	1,07	33,2	287	115	115	0	0,81	9,84	2,46
19	S.A	145433	27	232	12,1	123	0,88	26,9	323	125	115	0	2,2	22,61	52,91
20	N.Ş	12488	22	212	13,6	96	1,03	32	219	126	110	0	1,04	7	8,49
21	B.G	30990	23	257	13,4	91	1,01	31	251	128	129	18	1,35	10,68	1,03
22	D.M	155063	24	205	14	90	1,07	27,5	242	130	115	0	0,79	8,55	9,39
23	T.E	10535	30	220	13,5	97	1,02	30,5	276	125	110	0	1,15	13,69	13,86
24	F.T	140397	34	184	13,5	97	1,02	30,7	238	129	110	0	1,19	11,69	0,95
25	Z.T	160544	24	202	14	90	1,07	30,4	279	140	90	18	0,87	18,55	20,58
26	A.Ş	158953	25	279	14,1	89	1,08	31,3	281	125	115	0	1,24	10,81	0,74

A.S: Ad soyad, Trb: Trombosit, Ptz: Protrombin zamanı, Ptakt: Protrombin aktivitesi, aptt: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, fibrin: fibrinojen, FVIII: Faktör VIII, EEZ: Öglobin erime zamanı, TAT: Trombin-Antitrombin kompleksi, tPA: Doku plazminojen aktivatör, PAİ: Plazminojen aktivatör inhibitör.

Tablo 11 (devam). Kontrol Grubunun toplu sonuçları

Olgu No	A.S	Prot no	Yaş	Trb	PTZ	ptakt	INR	aPTZ	fibrin	FVIII	EEZ	D-dim	TAT	tPA	PAİ
27	M.Y	204689	34	273	15,9	70	1,27	35,3	196	140	115	0	1,6	10,81	8,73
28	N.S	182932	26	183	14,2	87	1,09	28,8	245	133	115	53	1,02	18,71	2,54
29	Y.B	91438	24	359	14	90	1,07	30,3	241	138	110	0	1,22	19,84	21,11
30	O.Y	116988	26	241	14,8	80	1,15	31,6	235	110	135	0	1,74	9,22	6,52
31	E.H	33916	30	229	14,1	89	1,08	34,3	223	110	125	0	1,29	15,95	4,76
32	A.O	178083	25	180	14	90	1,07	31,7	212	130	125	0	3,59	10,93	4,27
33	A.H	49906	25	221	13,1	104	0,98	31,5	300	123	105	0	1,35	19,59	15,37
34	E.G	93879	27	282	14,2	87	1,09	31,2	254	128	110	80	0,91	7,58	0
35	N.S	39462	30	281	12	129	0,86	29,7	288	130	110	0	2,04	8,71	18,94
36	F.K	68107	31	178	14	90	1,07	29,8	279	133	95	27	1,07	11,43	2,67
37	D.T	45862	33	317	12,5	116	0,91	29,4	359	120	120	45	1,82	17,46	33,61
38	N.K	90505	29	166	13,9	91	1,06	30	224	140	115	0	1,02	8,92	3,4
39	M.A	183709	27	307	14,3	86	1,1	31,2	266	128	115	0	1,89	10,85	8,49
40	Ö.P	96864	23	218	13,7	94	1,04	31	220	128	110	0	2,37	11,18	5,7
41	S.D	89280	34	312	13,9	91	1,06	29,3	267	131	115	0	1,91	17,08	3,04
42	B.K	153196	23	299	13,4	99	1,01	32,5	246	125	110	0	0,81	8	27,54
43	E.G	143036	23	238	14,4	85	1,11	32,1	253	110	146	0	1,89	8,88	11,72
44	N.Y	134203	33	241	13,6	96	1,03	32,5	271	110	128	0	0,84	13,53	12,05
45	S.Ö	42027	23	268	14,2	87	1,09	31,8	221	130	105	0	1,65	19,05	21,77
46	Ö.Ö	183595	24	346	14	90	1,07	31,1	226	131	105	0	0,99	9,97	5,74
47	D.B	91464	24	154	13	95	1	30	250	130	105	0	2,39	11,64	11,52
48	H.B	612	30	291	14	90	1,07	33,4	287	125	115	0	0,86	9,3	10,21
49	G.K	86417	26	166	14,3	86	1,1	33,8	231	110	110	125	1,05	9,17	14,51
50	S.Y	209850	23	252	13,3	101	1	27,6	308	145	120	9	1,26	10,35	32,34
51	Z. B	116406	24	175	13,4	99	1	30,1	238	123	100	27	3,02	11,52	7,42

A.S: Ad soyad, Trb: Trombosit, Ptz: Protrombin zamanı, Ptakt: Protrombin aktivitesi, aptt: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, fibrin: fibrinojen, FVIII: Faktör VIII, EEZ: Öglobin erime zamanı, TAT: Trombin-Antitrombin kompleksi, tPA: Doku plazminojen aktivatör, PAİ: Plazminojen aktivatör inhibitör.

Tablo 12. OKS Grubunun toplu sonuçları

Olgu no	A.S	Prot no	Yaş	Trb	PTZ	ptakt	INR	aPTZ	fibrino	FVIII	EEZ	D-dim	TAT	tPA	PAİ
1	M.K	63268	30	205	13,1	104	0,98	33,1	227	124	105	151	2,67	2,1	0,29
2	N.Ç	82025	27	258	13,8	93	1,05	28,5	348	130	95	71	0,76	0,3	0
3	M.B	36025	23	343	13	106	0,96	29,7	383	120	115	569	2,51	3,44	4,88
4	E.E	22283	30	278	13,5	97	1,02	30,3	249	154	130	151	3,06	1,52	9,18
5	A.F	57279	31	258	13,4	99	1,01	28,8	253	153	90	453	2,49	0,22	0
6	Ü.A	11487	31	267	14,6	83	1,1	29,6	252	89,7	100	18	2,59	5,58	10,04
7	A.Y	171574	26	261	12,4	119	0,9	29,3	271	133	110	89	1,87	1,35	4,39
8	A.Ş	4787	26	186	14,7	82	1,14	30,5	252	149	135	116	1,07	0,26	1,03
9	S.D	3608	29	230	14,3	86	1,1	33,9	283	112,4	115	0	1,24	1,06	0,95
10	B.E	136320	30	278	13,2	102	0,99	29,1	340	99,6	140	592	1,04	1,02	2,63
11	M.Ö	185126	25	203	13,8	93	1,85	29,5	289	137	115	240	1,99	4,95	7,42
12	İ. D	91433	25	202	13,3	101	1	30,9	316	158	140	71	1,24	0,97	0
13	E.U	36711	32	256	13,2	102	0,9	29,4	279	135,4	100	71	0,84	2,86	5,25
14	İ.A	109569	32	295	12,4	119	0,9	28,5	241	117	90	196	1,14	4,74	2,59
15	E.T	76598	24	221	13,7	94	1,04	32,4	289	146	125	267	1,31	5,37	4,63
16	G.Y	36443	25	289	13,5	97	1,02	31,3	300	152	135	0	0,6	2,19	4,72
17	E.T	105471	22	307	12,7	112	0,93	32,2	268	123	105	187	1,31	7,04	5,09
18	F.Ç	73441	29	266	14	90	1,07	30,06	308	132	125	395	2,06	4,87	2,13
19	A.K	9711	29	308	13,1	104	0,98	35,8	342	95	100	18	1,28	5,58	0
20	F.A	118424	28	234	13,3	101	1	32,5	396	140	120	107	1,54	5,58	0

A.S: Ad soyad, Trb: Trombosit, Ptz: Protrombin zamanı, Ptakt: Protrombin aktivitesi, aPTZ: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, fibrin: fibrinojen, FVIII: Faktör VIII, EEZ: Öglobin erime zamanı, TAT: Trombin-Antitrombin kompleksi, tPA: Doku plazminojen aktivatör, PAİ: Plazminojen aktivatör inhibitör.

TARTIşMA

Normal sağlıklı gebelerde fibrinolitik sistemin baskılandığı ve bu baskılanmanın özellikle 3. Tm'de olduğu, bilinmektedir. Fibrinolitik sistemin inhibisyonunda rol oynayan ve yeni saptanan TAFİ molekülünün bu inhibisyonadaki rolü ve fibrinolitik sistemdeki diğer moleküllerle olan ilişkisinin incelenmesi, bu çalışmanın temel amacı olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle gebelik tanısı konmuş 24 olgu çalışmaya alındı ve gebelik süresince ikinci, üçüncü Tm ve lohusalıkta takip edildi. Böylece gebelerde değişimler bireysel olarak değerlendirildi. Başlangıçtaki olgu sayısı 58 olup, 34 tanesi takip dışı kaldı. Takipten çıkan olgu sayısı sosyal nedenlerle (tayin, başka bir merkezde takip) veya komplikasyon (düşük, ananeseali veya preeklampsi gibi pıhtılaşma-pıhtı eritici sistemin etkilendiği komplikasyon gelişimi gibi) gelişimi sonucu olmuş ve çalışmada 24 olgu değerlendirilmiştir. Gebelerdeki değişimlerin gerekçesi olarak hormonal değişim öne sürülmüştür. Sağlıklı olup, kontrasepsiyon amaçlı düşük dozda hormon preparatları içeren oral kontraseptif kullanıcılarındaki değişimler gebeliğin 3. Tm'i ve lohusalık dönemi ile karşılaştırılmıştır. Mevcut parametrelerdeki değişimler aynı yaş grubu sağlıklı gebe olmayan ve OKS kullanmayan 51 olgu ile karşılaştırılmıştır. Bizim çalışmamızda, tromboza yatkınlıkta rol oynayan bazı parametrelerle beraber, fibrinolitik sistem parametreleri incelenmiştir. Tarama testleri olarak trombosit sayısı, PTZ'ı ve aktivitesi, INR, aPTZ, fibrinojen ve FVIII bakılmıştır. Ayrıca TAT, EEZ, D-dimer, tPA, PAİ, TAFİ, TAFİa parametrelerine bakılmıştır. Böylece gebelik süresince bu parametrelerin seyrindeki değişiklikler araştırılmıştır. Sonuçları OKS alanlarla ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Normal gebelerin %6-10'da özellikle 3. Tm sonuna doğru hafif bir trombositopeni ($80-150 \times 10^9/L$) görülmektedir. Benign gestasyonel trombositopeni denen bu durumun, uteroplesantal dolaşımda düşük profilli ve kompanse bir tüketim koagülabilesinin varlığı sonucu gelişen fizyolojik bir yanıt olduğu kabul edilmektedir. Trombosit yarı ömrü ve kanama zamanı normaldir. İntrauterin gelişme geriliği, preeklampsi gibi gebelik patolojilerinde ise trombosit sayısındaki azalma daha da belirgindir. Biz çalışmamızda 24 gebenin her trimesterde trombosit sayılarına baktık. Trombosit sayılarında 2. Tm'den itibaren hafif bir düşüklük (en az 97000) saptadık. 1.Tm 199.8 ± 52.2 (en az 131- en çok 278), 2.Tm 194.5 ± 46.9 (97-274), 3.Tm 184.2 ± 49.9 (100-287)/ mm^3 iken, lohusalık döneminde trombosit sayısının normal düzeye döndüğünü gördük ($304.7 \pm 83.8/mm^3$) (123-464). Sonuçlarımız literatürle uyumluydu (68). Kobayashi ve ark. (68), 3. Tm'deki 72 normal gebeyle, ciddi preeklampsisi olan 101 gebeyi karşılaştırdıkları çalışmalarında preeklampitik grupta trombosit sayılarında belirgin düşüklük saptamışlar ve trombosit sayısının preeklampside prediktif değeri olduğunu göstermişler. Bizim çalışmamızda sağlıklı gebeler olduğundan özellikle 3. trimesterdeki trombosit değerlerinin dilüsyonel olarak kontrol grubuna göre düşük olduğu düşüncesindeyiz.

Normal gebeliğin seyrinde pıhtılaşma faktörlerinden FXIII, XII, X, VIII, vWF, FVII ve fibrinojen düzeylerinde belirgin artış görülür. Bu artış özellikle 3.Tm'de dikkat çekicidir (5,53). 24 gebeyi gebelik süresince ve lohusalık döneminde longitudinal izlediğimiz çalışmamızda, prokoagülan, antikoagülan ve fibrinolitik faktörlerdeki değişiklikleri incelemeyi amaçladık. Global pıhtılaşma testlerinden olan PTZ ve aPTZ testleri ve düzeylerinin artması ile pıhtılaşmanın uyarıldığı bilinen FVIII ve fibrinojen değerleri bu amaçlarla incelendi.

FVIII değerleri yüzde aktivite olarak birinci Tm'de 131.6 ± 15.3 , 2.Tm'da 129.6 ± 6.7 , 3.Tm'da 132 ± 7.8 , lohusalıkta 124.7 ± 16 bulduk. Kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda (126.8 ± 10.1), FVIII değerlerinde kontrol grubuna göre artış görüldü ama istatistiksel olarak anlamlı değildi. Gebelikte birbirine yakın seyreden değerlerin, lohusalıkta düştüğünü gördük ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı. Elde edilen sonuçlar literatür ile uyumlu idi. Walker ve ark. (67) 128 normal gebeyi kapsayan çalışmalarında gebeleri 1.Tm, 2. Tm ve 3.Tm olarak 39'ar kişilik gruplara ayırmışlar ve 24 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırmışlar. Gebelik süresince FVIII değerlerinin arttığını, bu artışın APC rezistansının artışı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

PTZ değerinin gebelikte kontrol grubuna göre daha kısa olmakla beraber normal sınırlarda sabit seyrettiğini, lohusalıkta ise istatistiksel anlamlı bir artış olduğunu, kontrol

grubunun değerlerine ulaştığını gördük. INR değerinin 2. Tm'den itibaren anlamlı olarak kısaldığını, lohusalıkta ise 1. Tm değerine geri döndüğünü izledik. Bu bulgumuz da literatürle uyumluydu (58,60,69). Gebelerde PT aktivite değerlerinin 2. Tm'den itibaren arttığını ve doğumu takiben yine eski değerine gerilediğini gördük. PTZ'nin kısılması artmış protrombin aktivitesi sonucu olduğu ve bunun pıhtılaşmayı uyardığı kanısındayız. Global testlerden bir diğeri aPTZ'dir. Bu testin de kısılması yine pıhtılaşmanın uyarıldığını gösterir. Ancak biz gebelik seyrinde aPTZ ile ilgili bir değişim saptamadık. aPTZ'nin kısılması aslında FVIII ve fibrinojen düzeyi ile ilişkilidir. FVIII düzeyinin de değişmemesi aPTZ'nin kısılmamasını açıklamaktadır. Ancak fibrinojen değerlerinde bir artış saptanmıştır. Bu artış bir önceki zaman dilimine göre olmakta fakat kontrol değerlerine göre normal sınırlar içinde olmaktadır. Bu değerler çok yüksek olmadığından aPTZ değerlerine yansımamıştır. Gebelik döneminde aPTZ değerinin hafif kısaldığını, INR değerinin ise 0.9'un altındaki değerlere ulaştığını bildiren yazılar da mevcuttur (58).

Fibrinojen değerlerinin gebelerde arttığını ve bu artışın 3. Tm'de belirgin olduğunu, lohusalık döneminde de başlangıç değerlerine döndüğünü gösterdik. Ancak bu artışlar normal sınırlar içinde olmasına rağmen hem bir önceki zaman dilimine hem de kontrol değerlerine göre artmaktadır. Literatürde de gebelerde fibrinojen konsantrasyonunun arttığı bildirilmektedir ve bu artışının hepatik sentez artışıyla ilişkili olabileceği varsayılmıştır (5,53,58). Bu yükselmeye paralel olarak pıhtılaşmanın uyarılabildiği ve protrombotik tablo yarattığı bilinmektedir. Nitekim bu artışlar özellikle 3.Tm ve lohusalıkta olmakta ve trombotik tablolarda bu dönemlerde görülmektedir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Cerneca ve ark. (60) 117 sağlıklı gebeyi, gebelik süresince ve lohusalık döneminde longitudinal izlemişler. Gebelerden 10. hafta, 20. hafta, 30. hafta, 36. hafta ve postpartum 2. günde kan örnekleri almışlar. INR, PC, aPTZ, fibrinojen, Antitrombin III, protrombin Fragmant 1+2, tPA antijen ve PAİ aktivitesine bakmışlar. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında INR değerinde gebeliğin 20. haftasından sonra belirgin kısalma saptamışlar ve bu kısılmanın lohusalık dönemine kadar progressif bir şekilde devam ettiğini göstermişler. aPTZ değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptamamışlar, bu sonucu da FIX, FXI, FXII düzeylerinde bir değişiklik olmamasına bağlamışlardır. Fibrinojen düzeylerinde özellikle gebeliğin 10. haftasından sonra belirgin bir artış saptanmış ve bu artışın gebelik süresince ve lohusalıkta da devam ettiği görülmüş. AT ve PC düzeylerinin normal sınırlarda seyrettiği gözlenmiş, PS aktivitesinin ise kontrol grubuna göre %40 azaldığı, gebelik süresince azalmanın devam ettiği, doğum sonrası ise hafif yükselerek %50'ye ulaştığı görülmüş.

Trombin oluşumunu gösteren bir test olan F1+2 değerlerinin 21. haftada anlamlı bir artış gösterdiği ve 36. haftada 2 katına ulaştığı görülmüş. Biz de çalışmamızda F1+2 yerine TAT kompleksi baktık. Fibrinolitik sistem aktivatörlerinde ve inhibitörlerinde 10. haftada başlayan gebelik süresince devam eden sabit bir artış gözlenmiş, lohusalık döneminde bu faktörler normal değerlerine gerilemiş. PAİ konsantrasyonunun doğum sonrası 2. günde 1. Tm değerine gerilediği izlenmiştir.

Wright ve ark. (69) ise, yaptıkları araştırmaların sonucunda bizim çalışmamızın sonuçlarında olduğu gibi gebeliğin 1. Tm'inde fibrinojen ve plazminojen değerlerinde anlamlı bir artış olduğunu ve bu artışın gebelik süresince progressif olarak devam ettiğini açıkladılar. Yine Comeglio ve ark. (71), 104 normal gebeyi aldıkları çalışmalarında fibrinojen değerlerinin gestasyon haftasıyla korele bir şekilde arttığını, PTZ, aPTZ değerlerinin değişmediğini, protrombin fragman 1+2 (F1+2) konsantrasyonlarının da fibrinojen artışı ile ilişkili bir şekilde anlamlı olarak arttığını açıkladılar.

Protrombin fragmant 1+2 ve TAT kompleksi in vivo trombin oluşumunu gösteren duyarlı testlerdir. Çalışmamızda TAT düzeyleri longitudinal olarak izlenmiş ve trombin oluşumu diğer parametrelerle beraber incelenmiştir. Gebelik seyrinde TAT kompleksinin anlamlı olarak yükseldiğini ve yüksek düzeyine 3. Tm'de ulaştığı görülmüştür. Lohusalıkta da gebeliğe göre daha düşük olmasına rağmen kontrol değerlerine göre hala 2 kat yüksekti. Uszynski ve ark. (75), 15 sağlıklı kontrol, 43 lohusa ve 13 gebeyi içine alan araştırmasında, gebelerde TAT konsantrasyonunun 8 kat arttığını, plesantanın ayrılmasından sonra bile yüksek düzeylerde seyrettiğini, post partum 7. gün hala yüksek olduğunu gösterdi. Reinhalter ve ark. (75) ise, post partum 24. saatte TAT düzeylerinin normale döndüğünü açıkladılar. Bu iki araştırmanın sonucu da bizim çalışmamızı desteklemektedir. Bu sonuçlar gebeliğin in vivo trombin oluşumunu arttırdığını göstermektedir. Bu fizyolojik düzenleme gebelerin doğum sırasında ve sonrasında plasenta ayrılırken aşırı kanamaya karşı krounması amaçlanmıştır. Ancak organizma bir yandan kanamaya karşı korunurken diğer taraftan alınan bu önlemler trombotik tablolara zemin hazırlamaktadır. TAT düzeyleri ile aPTZ ve fibrinojen düzeyleri arasında 2. Tm'de negatif korelasyon saptadık. 3.Tm'de bakılan TAT değerleri ile D-dimer ve tPA arasında pozitif korelasyon saptadık. Lohusalıkta bakılan TAT değerleri ile TAFİ arasında negatif korelasyon saptadık. TAT değerleri FVIII, EEZ, PAİ, TAFİa arasında hiçbir Tm'de anlamlı korelasyon bulamadık.

Gebelikte fibrinolitik aktivite baskılanmıştır, fakat doğumu takiben hızla normale döner. Fibrinolizin varlığını gösteren özgül bir belirleyici olan D-dimer, çapraz bağlı fibrin

bağlarının plazmin tarafından yıkılmasıyla açığa çıkar. D-dimer düzeylerinin gebelik seyrinde progressif olarak arttığı bilinmektedir (59). Çalışmamızda gebelikte D-dimer düzeylerinin kontrol grubuna göre oldukça yüksek olduğu görüldü. Gebeliğin seyrinde D-dimer düzeylerinin yüksekliği stabil seyretti, anlamlı bir değişiklik saptanmadı, lohusalıkta da yüksek düzeyler devam etti. Literatürde D-dimer düzeylerinin progressif artarak doğum eylemi sonrası en yüksek seviyeye çıktığı, birinci hafta sonrası azalmaya başlayarak 8. haftada normal sınırlara gerilediği bildirilmektedir (58). Comeglio ve ark. (71) farklı gestasyon yaşındaki 104 normal gebeyi aldıkları çalışmalarında normal gebelik sürecinde D-dimer düzeylerinde progresif artış olduğunu açıkladılar. D-dimer hem pıhtılaşmanın hem de pıhtı eritici sistemin uyarıldığını gösteren parametredir. Olgularımızda diğer parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde pıhtılaşmanın uyarıldığı görülmektedir. 3.Tm'de bakılan D-dimer değerleri ile TAT değerleri arasında pozitif korelasyon saptadık. Bu da 3.Tm'de koagülasyonun arttığını destekleyen bir bulgudur.

Gebelik sürecinde endotelial hücrelerden salınan PAİ-1 ve plasentadan salınan PAİ-2 değerlerinin belirgin artışı sonucu, fibrinolitik kapasite azalmıştır (58). Bu baskılanmaya TAFİ düzeylerinin ne derecede etki ettikleri çalışmamızın temel amacını oluşturmaktadır. TAFİ yeni bir molekül olduğundan gebelikteki yeri tartışmalıdır. Bilinen fibrinolitik sistem baskılayıcısı olan PAİ-1 ile birlikte TAFİ değerleri de incelenmiştir. Biz, gebelerdeki fibrinolitik sistemdeki değişiklikleri incelemek amacıyla tPA, PAİ antijen düzeylerine ve EEZ'ye baktık. Gebelik seyrinde EEZ değerinin progressif arttığını, lohusalıkta tekrar gerilediğini gördük. tPA antijen değerlerinde Tm'ler arasında bir istatistiksel anlamlılık saptamadık. PAİ antijen değerlerinin literatürdeki gibi gebelik süresince progressif arttığını, özellikle 3.Tm'de bu artışın belirgin olduğunu ve bu artışın lohusalık döneminde devam ettiğini saptadık. Ancak, plasenta önemli oranda PAİ-2 yapım yeri olup, çalışmamızda PAİ-2 düzeyi ölçülemedi. Ancak, PAİ-1 ölçümlerinin yeterli olabileceği öne sürülmüştür. 3.Tm ve lohusalıkta saptanan PAİ-1 yüksekliği, özellikle 3.Tm'de ve lohusalıkta görülen protrombotik tabloyu kolaylıkla açıklayan etmenlerden biri olarak değerlendirilmektedir. tPA ve PAİ arasındaki dengeyi gösteren tPA/PAİ oranının ise, PAİ artışına bağlı olarak kademeli olarak düştüğünü ve lohusalıkta tekrar yükseldiğini gördük. Cerneca ve ark.'nın (60) yaptıkları çalışmalarının sonucunda, bizim sonuçlarımıza benzer şekilde t-PA antijen değerlerinin gebelik seyrinde stabil seyrettiği görülmüş, trimestırlar arasında anlamlı farklılık saptanmamış. PAİ aktivitesinin 31. haftadan sonra arttığı saptanmıştır. Wright ve ark. da (69) gebelerde fibrinolitik aktiviteyi araştıran çalışmalarının sonucunda; öglobin pıhtı lizis

zamanının (ECLT) 1.Tm'de kontrol grubuna benzer olduğunu, 2 ve 3. Tm'de giderek uzadığını, postpartum ilk Tm'deki değerine gerilediğini gösterdiler. tPA aktivitesinde 2. Tm'de belirgin bir düşüklük olduğunu, 3.Tm'de bu düşüklüğün istatistiksel anlamlı hale geldiğini ve bu değişikliklerin PAİ aktivitesinin düşüşü ile ilişkili olduğunu, PAİ-2 antijen konsantrasyonunun değişmediğini ileri sürdüler. Bu çalışmanın sonuçları da bizim çalışmamızı destekliyordu.

Wright ve ark. da (69) bizim çalışmamızla benzer olarak, gebelikte tPA antijen değerlerinin değişmediğini açıkladı. PAİ-1 aktivitesinin ve PAİ-2 antijen düzeylerinin 30. haftadan sonra dramatik olarak yükseldiğini açıkladılar.

Gebelik, bozulmuş fibrinoliz, artmış trombin oluşumu ve prokoagülan faktörlerin artışı ile ilişkili protrombotik bir durumdur (7,53,58). Fibrinolitik aktivitenin baskılanması çoğunlukla endotel ve plesanta tarafından üretilen PAİ-1 ve PAİ-2'nin artışı sonucu olarak rapor edilmiştir (69). Ancak gebelikte artan trombin TAFİ'yi aktive ederek fibrinolizi daha da süprese eder (7,25). TAFİ parçalanmış fibrinin tPA ve plazminojenin bağlanması için gerekli olan terminal lizin ve arginin rezidülerini uzaklaştırarak pıhtı lizisini yavaşlatır (9-11). TAFİ'nin trombin tarafından aktivasyonu trombomodulinin kofaktör aktivitesine dayanır ve trombin-trombomodulin kompleksi ile TAFİ'nin aktivasyon hızı 1250 kez artar (7-12). Endotelial bir protein olan TM (trombomodulin) aynı zamanda trombine bağlandığında PC antikoagülan yolunu aktive eder. APC'nin kofaktörü olan PS varlığında faktör Va ve faktör VIIIa'yı inaktif eder (13,14), trombin oluşumunu azaltır (attenuate eder) ve böylece TAFİ'nin daha fazla aktivasyonunu azaltır (7,15-17). Trombin-TM kompleksi koagülasyon ve fibrinolizin son regülasyonudur. Gebelikte solubl TM (sTM) değerleri artabilir (18,19).

Görüldüğü gibi gebelik aslında pıhtılaşmanın uyarılması ve pıhtı eritici sistemin baskılanmasının görüldüğü bir tablodur. Bu tabloda TAFİ'nin rolü açık değildir. TAFİ düzeyi gebelik seyrinde artmakta mıdır? Gebelik seyrindeki artış acaba diğer pıhtılaşma proteinleri ile ilgili midir? Özellikle fibrinojen düzeyi ile ilişkisi nedir? Çünkü bilindiği gibi fibrinojen bir akut faz yanıt proteindir. Acaba fibrinojen artışı ile beraber TAFİ artışı da görülmekte midir? İn vivo trombin oluşumunun artışının TAFİ'nin de aktive edilmesine yol açar. TAFİ değeri ve TAT düzeyi artıyorsa TAFİa'nın aktivasyonu görülüyor mu? Çalışmamız bu sorular temel olarak yapıldı. Biz TAFİ antijen düzeylerinin gebelik sürecinde yavaş bir şekilde arttığını, doğum sonrası eski değerlerine gerilediğini izledik. TAFİa aktivitesinin gebelik döneminde ve lohusalıkta arttığı fakat bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. TAFİ ve TAFİa arasında hiçbir Tm'de anlamlı korelasyon saptanmadı. TAFİ düzeyi ile FVIII

ve fibrinojen düzeyleri arasında 2.Tm’de pozitif korelasyon saptadık. Gebelikte fibrinojen ve FVIII artışına paralel olarak TAFİ de akut faz yanıtı olarak artmaktadır diyebiliriz. 3.Tm’de bakılan TAFİ değerleri ile EEZ arasında negatif korelasyon saptadık. TAFİ değerleri artarken EEZ’nin kısaldığını izledik. Lohusalıkta bakılan TAT değerleri ile TAFİ arasında negatif korelasyon saptadık. Lohusalıkta TAT değerleri artarken TAFİ değerlerinin azaldığı görüldü. Bu sonuç lohusalıkta tromboembolik olayların artışı ile uyumludur. TAT ile TAFİa arasında anlamlı korelasyon saptamadık. D-dimer ile TAFİ değerleri arasında 2.Tm’de pozitif korelasyon saptadık. TAFİ ile korele şekilde D-dimer düzeylerinin de arttığı görüldü. TAFİa düzeyinin beklenen kadar yüksek olmaması TAFİa’nın aktif bir şekilde tüketilmeye bağlı olarak düşük olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü TAFİa’nın TAFİ’ye göre yarılanma ömrü çok kısadır. Gebelikteki TAFİ değişiklikleri hakkında sonuçlar çelişkilidir. Chetaille ve ark. (4) 3. Tm’deki 12 gebeden oluşan küçük bir grubu kontrol grubuyla karşılaştırmışlar TAFİ değerlerinde farklılık bulamamışlardır. Tam tersi olarak, Chabloz ve ark. (5) ise, 114 normal gebeyi aldıkları çalışmalarında, bizim sonuçlarımıza uygun olarak TAFİ antijen değerlerinde önemli bir artış olduğunu ve son Tm’de pik yaptığını rapor ettiler. Yine bizim çalışmamıza benzer şekilde Mousa ve ark. (7) 183 normal gebeyi longitudinal olarak izledikleri çalışmalarında gebelik sürecini erken lohusalık dönemi dahil 7 perioda bölmüşler ve her periodda 20 vaka almışlar. Araştırmalarının sonucunda TAFİ antijen değerlerinin 25. gebelik haftasından itibaren anlamlı bir şekilde arttığını bu artışın 39. haftaya kadar devam ettiğini, doğum sonrası 24. saat içinde normal değerlerine döndüğünü saptadılar. Pıhtı lizis zamanının 30. gebelik haftasından sonra uzadığını 39. haftada en yüksek seviyeye ulaştığını doğum sonrası gerilediğini, pıhtı lizis zamanının gestasyonel yaş ile korele olduğunu açıkladılar.

OKS kullanımının tromboembolik hastalık riskini artırdığı bilinmektedir (76-85). Bu risk 3. kuşak OKS alanlarda 2. kuşak OKS alanlara göre 2 kat daha fazladır. Bu farklılık progesteronun APC direnci üzerine etkisine bağlıdır. Son çalışmalar siproteron asetat içeren kombine preperatların da tromboz riskini artırdığını göstermiştir. OKS’lerin venöz tromboz riskini artırmaları hemostatik sistem üzerindeki etkileri sonucudur. Kombine OKS alanlarda prokoagulan faktörlerden FVII, FII, FVIII, fibrinojen değerlerinin arttığı, pıhtılaşma inhibitörlerinden AT, PS düzeylerinin azaldığı, fibrinolitik sistem proteinlerinden tPA ve PAİ-1 değerlerinin azaldığı gösterilmiştir (84). OKS kullanımı kazanılmış APC direncine yol açar ve 3. kuşak OKS alan bayanlarda APC’nin antikoagulan etkisine direnç, 2. kuşak OKS alanlara göre daha belirgindir. Biz çalışmamızda literatürlere uygun şekilde fibrinojen değerlerinin OKS alanlarda kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğunu gördük. OKS

alanlarda D-dimer değerlerini istatistiksel anlamlı olarak artmış saptadık. FVIII konsantrasyonları arasında anlamlı farklılık bulamadık. OKS alanlarda tPA antijen ve PAİ aktivite değerlerini istatistiksel anlamlı olarak düşük bulduk. Bu sonucumuz da literatürü destekledi. OKS alımının trombosit sayısını değiştirmediğini gördük, bu bulgumuz Olivieri'nin (81) çalışma sonucuyla uyumluydu. INR ve aPTZ'nin değişmediğini saptadık. OKS alanlarla kontrol grubunun EEZ değerleri arasında anlamlı fark bulamadık.

Alhenc-Gelas ve ark. (85) 25-65 yaşları arasındaki 180 bayanı aldıkları çalışmalarında, 66 kişilik kontrol grubunu OKS alanlarla karşılaştırmışlar. OKS alanları sadece progesteron alanlar, 2. kuşak OKS alanlar, 3. kuşak OKS alanlar, siproteron içeren kombine preperat alanlar olmak üzere gruplara ayırmışlar. OKS almayanlarla sadece progesteron alanlar arasında APC direnci arasında fark saptanmamış. 3. kuşak OKS alanlarda APC direncinin, 2. kuşak OKS alanlara göre daha daha belirgin olduğu görölmüş. Siproteron içeren preperat alanlarda APC direncinin en fazla olduğu görölmüş. Sadece progesteron içeren preperat alanlarda pıhtılaşma testlerinde minimal değişiklik saptanırken kombine preperat alanların plazmalarında fibrinojen, FVIII, FII, FVII konsantrasyonlarının arttığı, antitrombin, Protein S, TFPI ve tPA konsantrasyonlarının azaldığı gözlenmiş. Bu hemostatik değişikliklerin 3. kuşak OKS alanlarda 2. kuşak OKS alanlara göre daha belirgin olduğu görölmüş. TFPI, doku faktörünün başlattığı pıhtılaşma yolunu düzenleyen bir inhibitördür, FX ile kompleks halde bulunur, TF-FVIIa kompleksinin güçlü bir inhibitörüdür. Plazma TFPI konsantrasyonu azalırsa tromboz riski artar. OKS ve hormon replasman tedavisinin, TFPI değerlerini düşürerek venöz tromboz riskini arttırdığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda (84) kombine OKS alanlarda kontrol grubuna göre TFPI değerlerinin %40 azaldığı gösterilmiştir. Literatürde (80) OKS alanlarda tPA antijen, tPA aktivite, PAİ-1 antijen ve aktivite değerlerinin düştüğü, fibrinojen ve FVIII konsantrasyonunun ve trombosit sayısının arttığı bildirilmiştir.

Olivieri ve ark. (81) OKS alanlarda PC, AT, fibrinojen, lupus antikoagölünü değerlerinin arttığını, PS değerinin azaldığını gösterdiler. PTZ ve aPTZ değerlerinin kısaldığını, APC direncini arttığını saptadılar. Trombosit sayısının değişmediğini açıkladılar.

Özetle çalışmamızda gebelik seyrinde pıhtılaşmanın uyarıldığı ve pıhtı eritici sistemin baskılandığı görölmüştür. TAFİ düzeyi gebelik seyrinde artmaktadır ancak bu artış çok belirgin değildir. Bu da baskılanmanın daha çok PAİ düzeyi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. TAFİ düzeyinin artışı fibrinojen artışı ile ilişkilidir ki bu da TAFİ artışının daha çok akut faz yanıt proteini gibi düşünölmelidir. Gebelik seyrinde karaciğerde sentezi

artmaktadır. TAT artışı ile birlikte TAFİ artışının olması TAFİa düzeyinin belirgin derecede artmadığı görülmektedir. Bilindiği gibi TAFİa'nın yarılanma süresi kısa olduğu gibi aynı zamanda tüketime bağlı olarak düzey beklenenden daha düşük bulunmuştur. Gebelikteki görülen hormonal değişimin pıhtılaşmayı uyardığı, fibrinolitik sistemi baskılandığı öne sürülmüştür. Bu amaçla gebelikteki kadar olmasa da dışarıdan verilen hormonların sistemlere etkisi incelenip, durum bu yönden değerlendirmeye alındı. OKS alanların pıhtılaşma sisteminin aktive olduğu ama fibrinolitik sistemde belirgin bir değişimin olmadığı görülmüştür. Sonuç olarak pıhtılaşmanın uyarılmasında hormonal denge önem kazanmaktadır. Kontrol grubumuz mümkün oldukça geniş tutulmaya çalışılmıştır. Kıyaslama yapıldığında elde ettiğimiz verilerin istatistiksel gücü yüksek olduğundan inandırıcılığı daha fazladır.

Yukarıda sözü edilen değişimler lohusalık döneminde de görülmektedir. Doğum olduktan sonra her şey normale geliyor demek doğru olmamakta, en azından normal hemostazın sağlanması için zamana ihtiyaç duyulmaktadır. Protrombotik olayların devam etmesi gerekçesi ile trombozu önlemeye yönelik önlemlerin alınmasına dikkat edilmelidir.

SONUÇLAR

Gebelerde fibrinolitik sistem inhibisyonunda TAFİ ve TAFİa'nın etkilerini incelediğimiz çalışmamızda:

1-Gebelerde Trombosit sayısının 3.Tm'de belirgin olmak üzere azaldığını lohusalık döneminde ise tekrar normal değerlerine döndüğünü gördük.

2-Gebelerde pıhtılaşma faktörlerinden FVIII değişmedi ve fibrinojen değerlerinde artış saptadık. Gebelikte TAT değerlerinin anlamlı olarak yükseldiğini gördük.

3-PTZ ve INR'nin kısaldığını PT aktivite değerinin arttığını gözlemledik. aPTZ değerlerinde anlamlı bir değişiklik görülmedi.

4-Fibrinolitik sistem inhibitörlerinden olan PAİ ve TAFİ değerlerinin gebelerde çok arttığı izlendi. TAFİa değerlerinde ise anlamlı olamayan hafif artış gözlemlendi . Gebelerde tPA değerlerinin sabit seyretmesine rağmen kontrol grubu ve OKS alanlarla kıyaslandığında anlamlı olarak farklılık saptadık. tPA/PAİ oranının gebelikte düştüğünü, lohusalıkta tekrar normal değerlerine döndüğünü izledik. EEZ değerlerinin de gebelerde uzadığını gördük.

5-Gebelikte TAFİ düzeylerinin seyri ile TAFİa düzeyleri arasında bir korelasyon saptamadık. PAİ ile EEZ arasında da bir korelasyon bulamadık.

6-D-dimer değerlerinin kontrol grubu ve OKS grubu ile karşılaştırıldığında gebelerde çok yüksek olduğunu gördük. Gebelik süresince ve lohusalıkta değerler yüksek olarak sabit seyretti.

7-OKS alanlarda Trombosit sayısında değişiklik izlenmedi, sonuçlar kontrol grubu ile benzerdi.

8-OKS alanlarda PT aktivitenin arttığını, INR değerinin kısaldığını, aPTZ düzeylerinin değişmediğini saptadık.

9-Pıhtılaşma faktörlerinden olan FVIII düzeylerinin OKS alanlarda kontrol grubuna göre yüksek olduğunu ama istatistiksel anlamının olmadığını bulduk. Fibrinojen değerlerinde ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptadık. TAT düzeylerinin OKS alanlarla kontrol grubunda benzer olduğu görüldü.

10-Fibrinolitik sistem inhibitörlerinden PAİ'nin kontrol grubuna göre OKS alanlarda anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. TAFİ ve TAFİa değerleri teknik nedenlerden dolayı OKS grubunda bakılamadı.

11-Fibrinolitik sistem aktivatörü olan tPA değerlerinin OKS kullananlarda azaldığını saptadık.

12-D-dimer değerlerinin OKS alanlarda hafif arttığı saptandı.

13-1.Tm TAT değerleri ile bakılan diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

14-2.Tm TAT değerleri ile fibrinojen değerleri arasında ve aPTZ değerleri arasında negatif korelasyon saptandı.

15-3.Tm TAT değerleri ile D-dimer ve tPA düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı.

16-Lohusalıkta bakılan TAT değerleri ile TAFİ arasında negatif korelasyon saptandı.

17-1.Tm TAFİ değerleri ile fibrinojen, FVIII ve EEZ arasında korelasyon saptanmadı.

18-2.Tm TAFİ değerleri ile fibrinojen ve FVIII değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı.

19-3.Tm TAFİ düzeyleri ile EEZ arasında negatif korelasyon saptandı.

20-Lohusalıkta bakılan TAFİ değerleri ile fibrinojen, FVIII ve EEZ arasında korelasyon saptanmadı.

21-1.Tm D-dimer düzeyleri ile PAİ, TAFİ ve TAFİa arasında korelasyon saptanmadı.

22-2.Tm D-dimer değerleri ile 2. TAFİ değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı.

23-3.Tm D-dimer değerleri ile PAİ, TAFİ ve TAFİa arasında korelasyon saptanmadı.

24-Lohusalıkta bakılan D-dimer değerleri ile PAİ, TAFİ ve TAFİa arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

ÖZET

Biz çalışmamızda trombinin aktive ettiği fibrinolitik inhibitör faktörün normal gebelik seyrindeki düzeylerini, gebelik ve lohusalıktaki fibrinolitik sistem inhibisyonundaki rolünü ve diğer fibrinolitik sistem inhibitörleri olan doku plazminojen aktivatörü ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 ile ilişkisini araştırdık. Bu amaçla longitidunal olarak izlediğimiz gebelerde her trimesterde ve postpartum 2. haftada kan örnekleri alarak trombosit sayısı, protrombin aktivitesi, “international normalized ratio”, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, faktör VIII, fibrinojen, öglobin erime zamanı, trombin-antitrombin kompleksi, trombinin aktive ettiği fibrinolitik inhibitör ve aktive formu, doku plazminojen aktivatörü, plazminojen aktivatörü inhibitörü-1, D-dimer parametrelerine baktık. Sonuçları aynı yaş grubundaki sağlıklı ve gebe olmayan kontrol grubu ve oral kontraseptif alanların sonuçları ile karşılaştırdık.

Gebelikte trombosit sayısının hafif düştüğünü, lohusalıkta tekrar normal değerlere ulaştığını gördük. Protrombin zamanının lohusalıkta uzadığını, protrombin aktivitesinin gebelerde arttığını, “international normalized ratio” değerinin kısaldığını saptadık. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı arasında farklılık izlemedik. Fibrinojen değerlerinin gebelikte progressif olarak arttığı, lohusalıkta normal değerlerine gerilediği görüldü. Faktör VIII konsantrasyonunun gebelerde anlamlı olarak arttığı, lohusalıkta başlangıç değerlerine düştüğü gözlemlendi. Öglobin erime zamanının gebelikte progressif uzadığı tesbit edildi. D-dimer ölçümleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Gebelikte doku plazminojen aktivatörü düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Plazminojen aktivatörü inhibitörü-1 değerlerinin özellikle son trimesterde belirgin arttığı ve lohusalıkta belirgin bir şekilde

düştüğü gözlemlendi. Trombin-antitrombin düzeylerinde gebelik süresince artış izlendi. Trombinin aktive ettiği fibrinolitik inhibitör faktörün konsantrasyonlarının anlamlı olarak arttığı ve doğum sonrası gerilediği görüldü. Trombinin aktive ettiği fibrinolitik inhibitör aktif formunun düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı. Trombinin aktive ettiği fibrinolitik inhibitör ve aktif formunun düzeyleri arasında korelasyon bulunmadı.

Oral kontraseptif alan grupta trombosit sayısının değişmediğini, protrombin aktivite ve “international normalized ratio” değerinin kısıldığını, fibrinojen değerlerinin arttığını, D-dimer değerlerinin arttığını, doku plazminojen aktivatörü ve plazminojen aktivatörü inhibitörü değerlerinin azaldığını, trombin-antitrombin değerlerinin ise değişmediğini gözlemledik.

Sonuç olarak trombinin aktive ettiği fibrinolitik inhibitör gebelikte artmaktadır ve fibrinolitik sistem inhibisyonuna katkıda bulunmaktadır. Gebelikte tromboembolik olayların profilaksisinde Trombinin aktive ettiği fibrinolitik inhibitör üzerinden etki edecek tedavi protokolleri geliştirilmesi hedeflenmelidir, düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, fibrinolitik sistem, TAFİ (trombinin aktive ettiği fibrinolitik inhibitör), TAFİa (trombinin aktive ettiği fibrinolitik inhibitörün aktive formu), TAT (Trombin-antitrombin) kompleksi.

THE ROLE OF THROMBIN ACTIVATABLE FIBRINOLYTIC INHIBITOR AND ACTIVATED FORM IN THE INHIBITION OF FIBRINOLYTIC SYSTEM DURING NORMAL PREGNANCY AND POSTPARTUM PERIOD

SUMMARY

In our study, we investigated thrombin activatable fibrinolysis inhibitor levels throughout the course of normal pregnancy, its role on the inhibition of fibrinolytic system in pregnancy and in puerperium, and its associations with tissue plasminogen activator and inhibitors which are other fibrinolytic system inhibitors. We, therefore, determined platelet count, prothrombin activity, international normalized ratio, activated partial thromboplastin time, Factor VIII, fibrinogen, euglobin clot lysis time, thrombin-antithrombin complex, thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, activated thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, D-dimer parameters in each trimester and in the second week postpartum by analysis of blood samples in longitudinally followed up pregnant patients. We compared the results to those of a healthy, nonpregnant control group of similar age and to those of subjects using oral contraceptives.

We saw that the platelet count decreased mildly during pregnancy, and reached normal values again during puerperium. We detected that prothrombin time value became longer during puerperium, prothrombin activity increased in pregnant subjects, international normalized ratio value became shorter. We observed no difference between activated partial thromboplastin time determinations. It was seen that fibrinogen levels increased progressively during pregnancy, and they regressed towards normal values during puerperium. It was seen

that factor VIII concentration increased significantly in pregnant subjects, and decreased towards its initial values in puerperium. It was detected that euglobin clot lysis time became progressively longer during pregnancy. There were no significant differences among d-dimer determinations. Plasminogen activator inhibitor-1 values increased significantly especially during the third trimester, and they decreased significantly during puerperium. It was observed that thrombin-antithrombin complex levels increased progressively. It was seen that thrombin activatable fibrinolysis inhibitor concentrations increased significantly and they regressed postpartum. There were no significant differences among active thrombin activatable fibrinolysis inhibitor levels. No correlation between, thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and active thrombin activatable fibrinolysis inhibitor levels could be found.

We observed that in the group using oral contraceptives, the platelet count did not change, prothrombin activity value and international normalized ratio became shorter, fibrinogen and D-dimer values increased, tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 values decreased, and thrombin-antithrombin complex values did not change.

As a result, thrombin activatable fibrinolysis inhibitor increases in pregnancy and it contributes to the inhibition of the fibrinolytic system. We think that for the prophylaxis of thromboembolic events in pregnancy, the development of treatment protocols which will act over thrombin activatable fibrinolysis inhibitor should be targeted.

Key words: Pregnancy, fibrinolytic system, TAFI (Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor), TAFIa (active TAFI), TAT (Thrombin-antithrombin) complex.

KAYNAKLAR

1. Hallak M, Senderowicz J, Cassel A, Shapira C, Aghai E, Auslender R, et al. Activated protein C resistance (factor V Leiden) associated with thrombosis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176: 889-93.
2. Walker ID: Management of thrombophilia in pregnancy. *Thromb Haemost* 1991;5: 227-33.
3. Van Tilburg NH, Rosendaal FR, Bertina RM: Thrombin activatable fibrinolytic inhibitor and the risk of venous thrombosis. *Blood* 2000;95:2855-9.
4. Chetaille P, Alessi MC, Kouassi D, Morange PE, Vauge IJ: Plasma TAFI antigen variations in healthy subjects. *Thromb Haemost* 2000;83:902-5.
5. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, Moerlose P: TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001;115:150-2.
6. Antovic JP, Hamad RR, Antovic A, Blambäck M, Breme K: Does thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) contribute to impairment of fibrinolysis in patients with preeclampsia and/or intrauterine fetal growth retardation? *Thromb Haemost* 2002;88:644-7.
7. Mousa HA, Downey C, Alfrevic Z, Toh CH: Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and its fibrinolytic effect in normal pregnancy. *Blood Coagulation, Fibrinolysis and Cellular Haemostasis* 2004;1025-31.
8. Ziedins-Brummel K, Orfeo T, Jenny MS, Evensen SJ, Mann KG. Blood Coagulation and Fibrinolysis. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F

- (Eds.). Wintrobe's Clinical Hematology 11th ed. Philadelphia Wolters Kluwer Co;2003.p.727-40.
9. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ and Clowes AW. Overview of Coagulation, Fibrinolysis, and Their Regulation. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ and Sazman LW (Eds.). Hemostasis and Trombosis. Basic Principles and Clinical Practice 4th ed. Philadelphia, Wolters Kluwer Co;2003.p.17-9.
 10. Francis CW, Marder VJ. Physiologic Regulation and Pathologic Disorders of Fibrinolysis. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ and Sazman LW (Eds.). Hemostasis and Trombosis. Basic Principles and Clinical Practice 4th ed. Philadelphia, Wolters Kluwer Co;2003.p.975-7.
 11. Bachmann F. The Plasminogen-Plasmin Enzyme System. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ and Sazman LW (Eds.). Hemostasis and Trombosis, Basic Principles and Practice 3th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Co;1994.p.1592-613.
 12. Rijken DC, Sakharov DV: Basic principles in trombolysis: regulatory role of plasminogen. Thromb Res 2001;103:41-9.
 13. Bajzar L: Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and antifibrinolytic pathway. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:2511-8.
 14. Bouma BN, Marx PF, Mosnier LO, Meijers JCM. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI, plasma procarboxypeptidase B, procarboxypeptidase R, procarboxypeptidase U). Thromb Res 2001;101:329-54.
 15. Taylor FB Jr, Lockhart MS. Whole Blood clotlysis: in vitro modulation by activated protein C. Thromb Res 1985;37:639-49.
 16. Bajzar L, Nesheim ME. The effect of activated protein C on fibrinolysis in cell-free plasma can be attributed specifically to attenuation of prothrombin activation. J Biol Chem 1990;268:8608-16.
 17. Bajzar L, Manuel R, Nesheim ME. Purification and characterization of TAFI, a thrombin activatable fibrinolysis inhibitor. J Biol Chem 1995;270:14477-84.
 18. Eaton DL, Malloy BE, Tsai SP, Henzel W, Drayna D. Isolation, molculer cloning and partial characterization of a novel carboxypeptidase B from human plasma. J Biol Chem 1991;266:21833-8.
 19. Hendriks D, Scharpa S, van Sande M, Lommaert MP. Characterization of carboxypeptidase in human serum distinct from carboxypeptidase N. J Clin Chem Clin Biochem 1989;27:277-85.

20. Campbell W, Okada H. An arginine specific carboxypeptidase generated in blood during coagulation or inflammation which is unrelated to carboxypeptidase N or its subunits. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;162:933-9.
21. Levin Y, Skidgel RA, Erdos EG. Isolation and characterization of the subunits of human plasma carboxypeptidase N (kininase I). *Proc Natl Acad Sci USA* 1982;79:4618-22.
22. Boffa MB, Wang W, Bajzar L, Nesheim ME. Plasma and recombinant thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and activated TAFI compared with respect to glycolisation, thrombin/thrombomodulin –dependent activation thermal stability, and enzymatic properties. *J Biol Chem* 1998;273(4):2127-35.
23. Bajzar L, Nesheim M, Tracy PB. The profibrinolytic effect of activated protein C in clots formed from plasma is TAFI dependent. *Blood* 1996;88:2093-100.
24. Bauma BN, Meijers CM. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI, plasma procarboxypeptidase B, procarboxypeptidase R, procarboxypeptidase U). *J Thromb Haemost* 2003;1:1566-74.
25. Bajzar L, Morser J, Nesheim M. TAFI or procarboxypeptidase B, couples the coagulation and fibrinolytic cascades through the thrombin-thrombomodulin complex. *J Biol Chem* 1996;271:16603-8.
26. Bajzar L, Nesheim M, Morser J, Tracy PB. Both cellular and soluble forms of thrombomodulin inhibit fibrinolysis by potentiating the activation of thrombin – activatable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1998;273:2792-8.
27. Florain-Kujawski M, Heppensyeld DA, Ma Q, Jeske W, Fareed J. Non-coagulant variants of thrombin are capable of activating procarboxypeptidase U. *J Thromb Haemost* 2003;1(suppl 1):p.804.
28. Glaser CB, Morser C, Clarke JH, Blasko E, McLean K, Kuhn I, Chang RJ, Lin JH, Vilander L et al. Oxidation of specific methionine in thrombomodulin by activated neutrophil products blocks cofactor activity. A potential rapid mechanism for modulation of coagulation. *J Clin Invest* 1992;90:2565-73.
29. Askai R, Chung DW, Davie EW, Seligsohn U. Factor XI deficiency in Ashkenazi Jews in Israel. *N Eng J Med* 1991;325:153-8.

30. Van dem Borne PAK, Meijers JCM, Bauma BN. Feedback activation of factor XI by thrombin in plasma results in additional formation of thrombin that protects fibrin clots from fibrinolysis. *Blood* 1995;86:3035-42.
31. Mosnier LO, Lisman T, Van der Berg HM, Nieuwenhuis HK, Meijers JCM, Bouma BN. The defective down regulation of fibrinolysis in haemophilia A can be restored by increasing the TAFI plasma concentration. *Thromb Haemost* 2001;86:1035-9.
32. Meijers JCM, Oidik EJD, Mosnier LO, Bos R, Bouma BN, Nieuwenhuis HK, Fijnheer R: Reduced activity of TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor) in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematology* 2000;108:518-3
33. Boffa MB, Bell R, Stevens WK, Nesheim ME. Roles of thermal instability and proteolytic cleavage in regulation of activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 2000;275:12868-78.
34. Boffa MB, Reid S, Joo E, Nesheim ME, Koschinsky ML. Characterization of the gene encoding human TAFI (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor; plasma carboxypeptidase B). *Biochemistry* 1999;38:6547-58.
35. Mosnier LO, Buijtenhuijs P, Marx PF, Meijers JC, Bauma BN. Identification of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in human platelets. *Blood* 2003;101(12):4844-6.
36. Schneider M, Boffa M, Stewart R, Rahman-Koschinsky M, Nesheim M. Two naturally occurring variants of TAFI (thr325 and Ile325) differ substantially with respect to thermal stability and antifibrinolytic activity of the enzyme. *J Biol Chem* 2002;277:1021-30.
37. Mosnier LO, Von dem Borne PAK, Meijers JCM, Bouma BN. Plasma TAFI levels influence the clot lysis time in healthy individuals in the presence of an intact intrinsic pathway of coagulation. *Thromb Haemost* 1998;80:829-35.
38. Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbrouck JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995;345:152-5.
39. Vileg AV, Van der Linden IK, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of FIX increase the risk of venous thrombosis. *Blood* 2000;95:3678-82.
40. Meijers JCM, Tekelenburg WI, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Eng J Med* 2000;342:696-701.

41. Silviera A, Schattemen K, Goosens F, Moor E, Scharpe S, Stronqvist M, Hendriks D, Hamsten A. Plasma procarboxypeptidase U in men with symptomatic coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2000;84:364-8.
42. Juhan-Vagau I, Morange PE, Aubert H, Henry M, Ailaud MF, Alessi MC et al. HIFMECH Study Group. Plasma thrombin activatable fibrinolytic inhibitor antigen concentration and genotype in relation to myocardial infarction in the North and South Europe. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:867-73.
43. Morange PE, Juhan-Vague I, Scarabin PY, Alessi MC, Luc G, Arveiler D et al. Association between TAFI antigen and Ala147Thr polymorphism of the TAFI gene and the angina pectoris incidence. *Thromb Haemost* 2003;89(3):554-60.
44. Brouwers GJ, Leebeek FWG, Tanck MWT, Jukema JW, Kluft C, de Maat MPM. Association between thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and clinical outcome in patients with unstable angina pectoris. The APRAIS study. *Thromb Haemost* 2003;90:92-100.
45. Boffa MB, Hamil JD, Maret D, Brown D, Scott ML, Nesheim ME, Koschinsky ML. Acute phase mediators modulate TAFI gene expression in HepG2 cells. *J Biol Chem*. 2003;278(11):9250-7.
46. Colucci M, Binetti BM, Branca MG, Clerici C, Morelli CA, Semeraro N et al. Deficiency of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in cirrhosis is associated with increased plasma fibrinolysis. *Hepatology* 2003;38(1):230-7.
47. Wada H, Nobori T, Watanabe R, Shiku H, Sakuragawa N: Plasma levels of plasminogen activator inhibitor -1 (PAI-1) and Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in patients with disseminated intravascular coagulation (DIC). *Turk J Haematol* 2002;19(2):235-7.
48. Montaner J, Ribo M, Monasterio J, Molina CA, Alvarez-Sabin J: Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels in the acute phase of ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:1038-40.
49. Yano Y, Kitagawa N, Gabazza EC, Morioka K, Urakawa H, Tanaka T et al. Increased plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(2):736-41.
50. Malyszko J, Mysliwiec M. Markers of endothelial cell injury and thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in nephrotic syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2002;13(7):615-21.

51. Walenga JM, Florian M, Hoppensteadt DA, Demir M, Leitz H, Jeske WP et al. Heparin, LMW heparins and HC II binding oligosaccharides, but not pentasaccharide regulate TAFI. *Thromb Haemost* 2001;(Suppl):p.2011.
52. Florian-Kujawski M. Molecular Weight Dependence on the Modulation of Thrombin Activatable Fibrinolytic Inhibitor (TAFI) Functionality by Heparins (Dissertation). Loyola University Medical Center, Graduate School 2003.
53. Amiram Eldor. The treatment of thrombosis during pregnancy. *ASH Education book. Hematology* 1999.
54. Greer IA: Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999;353:1258-65.
55. Gerhardt A, Scharf RE, Beckman MW, Struve S, Bender HE, Pillny M et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Eng J Med* 2000;342:374-9.
56. Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Burrows RF, Bona R, Prandoni P, Büller HR, Lensing A: Venous thrombosis during pregnancy: Leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost* 1992;67:519-20.
57. Conard J, Horellou M-H, Samama M-M: Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:131-41.
58. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Thromb Hemost* 2003;29:125-30.
59. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res* 2004;114:409-14.
60. Cerneca F, Ricci G, Simeone R, Malisano M, Alberico S, Guaschino S: Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy, increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;73:31-6.
61. Clark P, Brennan J, Conkie JA, McCall F, Greer IA, Walker ID: Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1988;79:1166-70.
62. Clark P, Greer IA, Walker ID: Interaction of the protein C/protein S anticoagulant system, the endothelium and pregnancy. *Blood* 1999;13:127-46.

63. Kjellberg U, Andersson N-E, Rosén S, Tengborn L, Hellgren M: APC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 1999;81:527-31.
64. Weiner CP, Brandt J: Plasma antitrombin III activity in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1980;56:601-3.
65. Peek MJ, Nelson-Piercy C, Manning RA, Swiet M, Letsky EA: Activated protein C resistance in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1997;104:1084-6.
66. Faught W, Garner P, Jones G, Ivey B: Changes in protein C and protein S levels in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:147-50.
67. Walker MC, Garner PR, Keely EJ, Rock GA, Reis MD: Changes in activated protein C resistance during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:162-9.
68. Kobayashi T, Tokunaga N, Sugimura M, Kanayama N, Terao T: Predictive values of coagulation/fibrinolysis parameters for the termination of pregnancy complicated by severe preeclampsia. *Semin Thromb Hemost* 2001;27(2):137-41.
69. Wright JG, Cooper P, Astedt B, Lecander I, Wilde JT, Preston FE, Greaves M: Fibrinolysis during normal human pregnancy: complex inter-relationships between plasma levels of tissue plasminogen activator and inhibitors and the euglobin clot lysis time. *Br J Haematol* 1988;69:253-8.
70. Reverdiau-Moalic P, Gruel Y, Delahousse B, Rupin A, Huart MC, Body G, Leroy J: Comparative study of the fibrinolytic system in human fetuses and in pregnant women. *Thromb Res* 1991;61:489-99.
71. Comeglio P, Fedi S, Liotta AA, Cellar AP, Chiarantini E, Prisco D et al. Blood clotting activation during normal pregnancy. *Thromb Res* 1996;84(3):199-202.
72. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsh J, Burrows R, Kearon C, et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1439-44.
73. Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, Lechner K, et al. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. *Blood* 2002;100:1060-2.
74. Rosendaal FR, Vlieg AVH, Tanis BC, Helmerhorst FM. Estrogens, progestogens and thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003;1:1371-80.

75. Uszynski M. Generation of thrombin on blood plasma of non-pregnant and pregnant women studied through concentration of thrombin-antithrombin III complex. *Eur J Obst Gynecol* 1997;75:127-31.
76. Walker I.D. Hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Thromb Res* 2005;1155:88-90.
77. Winkler UH. Blood coagulation and oral contraceptives. *Contraception* 1998;57:203-9.
78. Bloemenkamp KWM. Epidemiology of oral contraceptive related thrombosis. *Thromb Res* 2005;1155:1-3.
79. Rosing J, Curves J, Tans G. Oral contraceptives, thrombosis and haemostasis. *Eur J Obstet Gynecol Repro Biol* 2001;95:193-7.
80. Kluft C, Lansink M. Effect of oral contraceptives on hemostasis variables. *Thromb Haemost* 1997;78(1):315-26.
81. Olivieri O, Friso S, Manzato F, Guella A, Bernardi F, Lunghi B et al. Resistance to activated protein C in healthy women taking oral contraceptives. *Br J Haematol* 1995;91:465-70.
82. Newton JR. Classification and comparison of oral contraceptives containing new generation progestogens. *Human Reproduction* 1995;1(3):231-63.
83. Sperof L. Oral contraceptives and venous thromboembolism. *Inter J Gynecol Obstet* 1996;54:45-50.
84. Hellgren M, Svensson PJ, Dahlbäck B: Resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism associated with pregnancy and oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:210-3.
85. Alhenc-Gelas M, Plu- Bureau G, Guillonneau S, Kirzin JM, Aiach M, Ochat N et al. Impact of progestagens on activated protein C (APC) resistance among users of oral contraceptives. *J Thromb Haemost* 2004;2:1594-1600.

EKLER

EK I



T.C
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı : 05

Karar Tarihi : 13.03.2003

5- Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 13.03.2003 tarihinde "Normal Gebelik Seyrinde ve Lohusalıkta Fibrinolitik Sistem İnhibisyonunda TAFI ve TAFIa'nın Rolü" adlı TÜTFEK-2003/051 protokol no.lu Araştırma Görevlisi Dr.Nesibe KARAHAN'ın tez çalışmasını incelemek üzere toplandı. Toplantıya tüm üyeler katıldı ve çalışmanın incelenmesine geçildi.

Yapılan inceleme sonucunda çalışmanın, Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalında yapılacağı ve sorumlusunun Doç.Dr.Muzaffer DEMİR olduğu; araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç, yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Helsinki Deklerasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve herhangi bir kurum ya da kuruluş tarafından desteklenmesi koşuluyla yapılabileceğine oybirliği ile karar verildi.

Prof.Dr.Ahmet ULUGÖL
BAŞKAN
(Farmakolog)

Doç.Dr.Ahmet TEZEL
Klinisyen Üye
İç Hastalıkları Uzmanı

Yrd.Doç.Dr.Ümit N.BAŞARAN
Klinisyen Üye
Çocuk Cerrahisi Uzmanı

Yrd.Doç.Dr.Sevgi ESKİOCAK
Üye
Biyokimya Uzmanı

Yrd.Doç.Dr.Şemsi ALTANER
Üye
Patalog

Yrd.Doç.Dr.Cengiz TUĞLU
Klinisyen Üye
Psikiyatri Uzmanı

Uzm.Ecz.İmran OĞUZ
Üye
Eczacı

Posta Adresi :
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Güllapoğlu Yerleşkesi
22030 EDİRNE

Tel (0-284) 235 76 41 (9 Hat) Fax: (0-284)2357652

EK II

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Gebeliğim ve lohusalığım sırasında damar tıkanıklığı olabileceği , bunu araştırmak için belirli aralarla kan alınarak test yapılacağı ve bu uygulamaların bana ve bebeğime zarar vermeyeceği , maddi yük getirmeyeceği konusunda doktorum tarafından bilgilendirildim. Araştırmaya katılmayı kabul ediyorum.